

Compte rendu de la réunion des familles 2014 de l'Association Française de la Maladie de Blackfan-Diamond (AFMBD)

La réunion des familles et l'Assemblée Générale de l'AFMBD ont été organisées du 19 au 21 octobre 2014 dans l'est de la France, en Alsace.

Scharrachbergheim, Pfaffenhoffen, Niederschaeffolsheim ... pas de doute, ils ont passé la barrière des Vosges et l'Alsace s'ouvre devant eux sous un superbe soleil d'automne. Les malades, les parents, les frères et sœurs ont convergé de toutes les régions de France vers le Château du Liebfrauenberg à Goersdorf, à 50 km au nord de Strasbourg et une dizaine de km de la frontière allemande. Une douceur et une lumière extraordinaire pour accueillir en bordure de forêt les anciens de l'association et six nouvelles familles, en tout plus de 80 personnes, parents et enfants.



Les activités associatives :

Accueil des familles :

Comme les années précédentes, l'accent a été mis sur le tout premier contact avec les familles et les malades rejoignant pour la première fois l'AFMBD. Plusieurs anciens membres de l'association étaient présents et disponibles pour accueillir individuellement avec chaleur, écoute et sourire des familles pleines d'interrogations ou des malades découvrant parfois pour la première fois des patients porteurs de la même maladie qu'eux. Le café, les petits gâteaux et quelques premières spécialités locales apportées par les participants ont contribué à créer immédiatement un esprit et une atmosphère propices à l'échange et au réconfort. Le sourire et la force tranquille des malades présents, jeunes et moins jeunes, ont très largement contribué à cet accueil rassurant et positif.

Les familles ont rejoint leurs chambres, plus ou moins spartiates, ancien couvent oblige !

Les repas :

Les petits déjeuners, déjeuners, diners sont des moments très importants de la vie de l'Association. C'est là, à table, que les familles se côtoient de manière informelle et partagent leur expérience sans barrière. Les enfants ont fait table-à-part sous la surveillance de cinq animatrices recrutées pour l'occasion pour permettre aux adultes d'interagir plus librement. Repas copieux cette année, chef cuisinier monumental et truculent, fier de sa région et de ses produits régionaux, attendri par nos enfants. Pas de choucroute mais un superbe Baeckeofe servi par un personnel d'une grande gentillesse. Comme cela en devient l'usage, de nombreuses familles ont apporté quelques spécialités de leurs régions autour desquelles nous nous sommes retrouvés à plusieurs reprises pour consolider de vieilles amitiés ou en créer de nouvelles, pour en sortir plus forts et combattre ensemble la maladie.

L'animation pour les enfants :

Comme chaque année, des animatrices ont pris en charge les enfants les plus jeunes pour permettre aux parents de profiter pleinement des différentes sessions. La tranquillité qui a régné dans notre salle de réunion lors de nos discussions a démontré le plaisir que nos enfants, malades et frères et sœurs, ont trouvé à se retrouver autour des animatrices.

L'animation pour les grands :

Une soirée spéciale Flammekuche (tartes flambées) à volonté ! Cette spécialité, confinée jusqu'aux années 80 à trois ou quatre villages au nord de Strasbourg, a maintenant envahi le monde. Celles-ci faites maison selon la tradition ont chauffé les corps et l'atmosphère jusqu'à la salle de danse où la soirée costumée a réjoui petits et grands... tout en poursuivant les discussions en costumes plus ou moins descriptibles, de l'empereur romain à Titi et Grosminet.

La balade au grand air.... :

Les Vosges à cette saison peuvent être très hostiles avec des pluies glacées et les premières neiges. Elles furent cette année magnifiques de douceur et de rousseur. Ciel pur, soleil brûlant, couleurs de feu. Malgré quelques difficultés à atteindre le Fleckenstein, ce château en ruine perché sur un piton de grès rose et les forêts alentours ont offert une pause pour souffler un peu, relâcher l'émotion, rencontrer l'un ou l'autre au gré de la ballade. Un grand bol d'air, d'amitié et d'échange.

Les présentations des médecins et chercheurs :

Actualités de la maladie de Blackfan - Diamond. Professeur Thierry Leblanc (CHU Henri Mondor et St-Louis, Paris)



Comme chaque année, le Docteur Thierry Leblanc nous consacre une journée pour nous informer des progrès réalisés au cours de l'année écoulée dans les domaines de la recherche et des traitements, et nous l'en remercions chaleureusement. Nous vous invitons à consulter le diaporama complet de sa présentation sur le site web de l'AFMBD.

Environ 34 articles scientifiques ont été publiés depuis un an sur la maladie de B-D. Les principaux résultats sont les suivants :

➤ **Génétique**

Cinq nouveaux gènes ont été associés à la maladie de B-D, trois codant pour des protéines ribosomiques (RPS28, RPS26, RPL21) et deux pour des protéines hors du ribosome (TSR2, GATA1) ce qui ouvre des perspectives très importantes pour la compréhension des mécanismes conduisant aux symptômes de B-D et pour le développement de thérapies à moyen et long terme. TSR2 n'est pas une protéine du ribosome mais elle participe à la synthèse (fabrication) du ribosome. Il reste environ 200 protéines de cette famille à explorer pour voir leur implication chez les patients B-D n'ayant pas de mutation encore identifiée. La protéine GATA1 n'a à priori rien à voir avec la constitution ou la production du ribosome, mais la découverte de son implication représente une avancée majeure dans la compréhension de la maladie, voire de son traitement futur (voir ci-dessous).

Au total, 16 mutations génétiques ont été identifiées à ce jour chez les patients B-D. Lydie Da Costa conduit un protocole visant à identifier la mutation impliquée chez tous les nouveaux malades, en partant de la recherche des gènes les plus fréquents et en allant vers les gènes les plus rares.

Environ 300 patients figurent actuellement dans le registre français, 282 sont génotypés et 50% d'entre eux ont des mutations connues : 27% de mutation RPS19, 9,5% de RPS27, 7,8% de RPS22, 5,6% de RPS16, etc. Ceci offre des possibilités de diagnostic prénatal et de procréation assistée (fécondation in vitro, tri des embryons, implantation de l'embryon ; réservé aux femmes de moins de 37 ans avec une mutation connue).

➤ **Recherche fondamentale :**

Deux publications jettent une lumière nouvelle sur le rôle d'une protéine, GATA1. Cette protéine est un facteur de transcription, c'est-à-dire un signal déclenchant la production de certaines protéines spécifiques, dans ce cas-ci par nos cellules de la moelle osseuse. GATA1 est le facteur majeur contrôlant les dernières phases de maturation des cellules souches en érythrocytes (entre stades BFU-E et CFU-E). C'est précisément à ce stade que s'arrête la différenciation vers les globules rouges chez les patients B-D. GATA1 n'avait pas été trouvé muté chez les patients jusqu'alors et ne semblait pas impliqué. Deux cas aux USA et un cas en Italie viennent d'être décrits et leur phénotype se rapproche de celui des malades B-D. Il a également été découvert que l'ARN de GATA1 existe sous une forme longue et une forme courte. Il apparaît que les mutations des protéines du ribosome communément observées chez les patients B-D empêchent la transcription vers la forme longue de l'ARN de GATA1. L'ARN de GATA1 a la particularité d'être très difficilement lu par le ribosome. Un défaut de fonctionnement du ribosome affecterait donc en priorité la transcription de GATA1 long et entraînerait à des degrés divers la manifestation des symptômes de B-D. Ces découvertes réconcilient la plupart des pistes de recherche actuellement suivies et ouvrent des perspectives thérapeutiques. On pourrait en effet imaginer administrer la protéine GATA1 pour stimuler la production de globules rouges. Le traitement par des protéines reste cependant très difficile (problèmes de production de la protéine, d'administration, de distribution et de stabilité dans le corps, effets secondaires). On peut également rechercher des plus petites molécules qui stimuleraient la production de GATA1. Les équipes travaillant sur le sujet sont parmi les meilleures au monde (Harvard Médical School, Broad Institute) mais la découverte de solutions thérapeutiques prendra beaucoup de temps (10 à 15 ans au mieux).

➤ **Tests diagnostiques après naissance :**

- Une protéine musculaire, la dysferline, semble être présente dans les globules rouges de B-D et pourrait constituer un biomarqueur (un indice pour le diagnostic) de la maladie. Cela reste à confirmer.
- Le métabolisme des ARNm semble particulier chez les B-D et pourrait être utilisé comme test diagnostic.
- La surcharge en fer a été étudiée par IRM chez des patients polytransfusés atteints de diverses maladies du sang. La surcharge en fer dans le cœur a l'air importante et précoce chez les patients B-D mais les protocoles de l'étude sont mal renseignés et cela nécessite confirmation et soulève la question de la chélation précoce. Les recommandations actuelles sont de chélater dès 5 transfusions ou à un taux de ferritine supérieur à 500 microgrammes par litre. Utiliser le Desféral à doses faibles avant deux ans puis passer à l'Exjade à partir de deux ans en surveillant les effets secondaires rénaux possibles. Par la suite, alterner si possible Exjade et Desféral. On ne pratique pas d'IRM chez le petit enfant (anesthésie serait nécessaire pour l'immobiliser). L'IRM devient nécessaire pour des taux de ferritine dépassant 1000 microgrammes par litre

➤ **Recherche clinique :**

- Leucine : La leucine est un des 20 acides aminés utilisés par l'organisme pour produire nos protéines. Une étude officieuse a laissé penser que cette molécule pourrait dans certains cas stimuler la production de globules rouges. A l'initiative de parents, une étude clinique a été lancée aux USA. Il n'y a pas pour l'instant de résultats publiés. Les autorisations pour lancer

une étude similaire en France n'a toujours pas été délivrée par les autorités de santé. A suivre.

- Sotatercept : Cette molécule semble stimuler la production de globules rouges selon des mécanismes impliquant entre autres GATA1 (voir ci-dessus et dans l'article par Dussiot et al., Nature Médecine, 2014). Les résultats préliminaires des essais en cours aux USA indiquent qu'il y a une bonne efficacité sans toxicité chez les thalassémiques mais qu'il n'y a pas d'activation pour l'instant aux faibles doses chez les B-D. Il faudra attendre la fin de l'étude pour conclure. Le Dr T Leblanc attend toujours l'autorisation de lancer l'étude en France. Il contactera les patients potentiellement incorporables dans l'essai clinique (+ de 18 ans, transfusion dépendants, une injection sous-cutanée toutes les 3 semaines à Paris, Hôpital Saint Louis) dès que ce sera opérationnel.

➤ **Structuration des filières**

Une bonne prise en charge des patients et la recherche de nouveaux traitements bénéficient de la mise en place de réseaux nationaux et internationaux tant du côté des médecins que de celui des associations de patients et de familles.

- OFABD : Observatoire Français de l'Anémie de Blackfan-Diamond. Ce registre est agréé par la CNIL et regroupe à ce jour 305 patients français. 8 à 15 nouveaux cas sont répertoriés en moyenne chaque année.
- MaRIH : cette filière coordonne les traitements autour des maladies rares immunohématologiques. Cette nouvelle structure regroupe les ex-centres de référence pour éviter une trop grande dispersion. B-D est rattaché à cette filière et le Dr T Leblanc est membre de son directoire. La filière a été labélisée et dotée de 400 000 € par an pendant 5 ans, essentiellement pour la coordination des stratégies de soins. La filière associe les représentants d'associations de malades à sa gouvernance (appel ouvert ; notre Présidente, Fabienne, est candidate). Le remboursement des transports pour les soins en hôpital sera notamment demandé pour revenir à la situation antérieure sous l'égide des centres de référence.
- Euro-DBA : c'est un réseau de chercheurs européens dans le cadre d'actions maladies rares. Il a été initié et il est coordonné par 3 chercheurs dont Lydie Da Costa pour la France. Un premier congrès mondial a été organisé en Septembre 2014 avec la participation des représentants d'associations européennes de malades B-D. Notre Présidente, Fabienne, nous représentait. Différentes actions ont été menées ou programmées : Réécrire les Guides (Guidelines) pour harmoniser au mieux les diagnostics et les traitements au niveau mondial ; Constituer un registre européen des malades ; Coordonner des études cliniques de nouveaux traitements. En ce qui concerne la recherche, ce réseau coordonnera des études sur les modèles animaux, sur la biosynthèse du ribosome, sur les banques d'ADN, etc. Cette action ne peut qu'améliorer la situation et le futur des patients B-D et nous nous en réjouissons.

Transfusion sanguine et contexte de polytransfusions. Docteur KIENTZ, référent régional à l'Etablissement Français du Sang, Strasbourg.



➤ **Intérêt de la transfusion sanguine**

La transfusion sanguine est un apport d'un composant sanguin vital, absent ou défaillant chez un patient. Il n'existe pas de composants artificiels à ce jour et les donneurs de sang jouent donc un rôle fondamental à ne pas oublier.

On n'utilise pas le sang total dans nos pays. Un don du sang permet d'obtenir 3 produits sanguins labiles (PSL) : un concentré de globules rouges (CGR), une poche de plaquettes sanguines et une unité de plasma.

➤ **Rôle et utilisation des composants sanguins**

Les plaquettes sanguines sont utiles pour la prévention ou le traitement de la survenue d'hémorragies (leucémies, greffes de moelle...). Le plasma apporte des facteurs de coagulation pour traiter des hémorragies massives et certains déficits en facteurs de coagulation. Les globules rouges représentent 70% de toutes les transfusions sanguines et sont administrés pour traiter des anémies de toutes origines, des hémorragies, des anémies carentielles, des maladies du globule rouge (drépanocytose, thalassémie) et des anomalies de production du globule rouge.

➤ **Contextes transfusionnels**

- Transfusion ponctuelle en faible quantité : cela correspond à certaines anémies carentielles, des hémorragies modérées.
- Transfusion ponctuelle massive : dans le cas d'hémorragies massives.
- Transfusions régulières (polytransfusés) pour traiter certains cancers et transfusions chroniques toute la vie pour certaines maladies du globule rouge ou pour certaines anomalies de production du globule rouge

➤ **Les risques transfusionnels: données générales**

Les risques transfusionnels sont représentés par l'ensemble des évènements indésirables (EIR) susceptibles de survenir chez un receveur de produits sanguins labiles (PSL). Ces risques vont de la survenue d'un simple malaise ponctuel jusqu'à la transmission de pathologies évolutives, voire, ce qui reste tout de même assez rare, jusqu'au décès du patient. Le réseau d'hémovigilance (hospitalier + EFS + ARS) est en charge de la surveillance et de l'étude de ces EIR. En 2012 en France:

- 544 594 patients transfusés avec 3 206 778 PSL
- Taux global d'EIR: 243/100 000 PSL (soit 0,24% d'EIR)
- 91% de ces EIR sont de grade 1 (sans gravité)

- 0,06% de ces EIR sont de grade 4 (décès) avec une imputabilité forte (lien fort avec la transfusion). Ces 0,06% représentent 5 patients décédés en 2012.

➤ **Les risques transfusionnels: classification**

On distingue deux critères principaux selon le délai d'apparition (immédiat, retardé ou à long terme) et selon la nature des risques (immunologiques, non immunologiques : infectieux, de surcharge en fer).

Risques immédiats ou à court terme :

- Accidents immunologiques
- Incompatibilité entre le donneur et le receveur (problème des groupes sanguins)
- Accidents allergiques (Surtout avec le plasma et les plaquettes) ;
- Accidents bactériens (produit non stérile ; Principalement avec les plaquettes)
- Accident de surcharge métabolique : citrate, K+
- Accident de surcharge volumique : Œdème du poumon

Risques à long terme (polytransfusés +++)

- Allo-immunisation post-transfusionnelle
- Risque obstétrical et/ou transfusionnel différé
- Transmission d'agents infectieux (virus, parasites)
- Surcharge métabolique : hémochromatose

➤ **Les risques transfusionnels immunologiques pour les globules rouges**

Le risque principal est un conflit antigène-anticorps impliquant les anticorps (Ac) du receveur et les antigènes (Ag) des globules rouges du donneur, aboutissant à leur destruction. Les causes principales en sont une erreur de compatibilité entre groupes sanguins ABO ou la présence méconnue d'un anticorps dirigé contre d'autres groupes sanguins et fabriqué lors d'une transfusion ou d'une grossesse précédente. Les conséquences possibles sont la destruction plus ou moins rapide et massive des globules rouges qu'on apporte par la transfusion. Ce risque d'hémolyse reste cependant très minime : 0,4 cas sur 100 000 transfusés (2012).

➤ **Les risques transfusionnels infectieux**

- Risque bactérien (risque immédiat) : il provient de contamination bactérienne du produit sanguin, essentiellement de plaquettes car elles doivent être conservées à 20-24°C. On n'a observé qu'un décès en 2010, un décès en 2011 et deux décès en 2012.
- Risques parasitaires : le paludisme devient important du fait de nombreux voyages. Il faut y penser devant toute fièvre post transfusionnelle inexpliquée. La trypanosomiase (maladie de Chagas) ou de Kala-Azar restent exceptionnelles en France métropolitaine.
- Risques viraux (long terme principalement) : Tous les virus pouvant infecter l'homme peuvent être transmis par transfusion. La phase d'incubation est dangereuse. Si la durée d'incubation du virus est brève, le risque d'infection du sang transfusé est faible (hépatite A, parvovirus B19...). Si l'incubation est prolongée ou si le portage est chronique, le risque est notable (Hépatite B et C, VIH.... De ce point de vue, la sélection médicale des donneurs et les tests de dépistage systématiques ont considérablement réduit le risque. Le risque viral est le risque infectieux le mieux maîtrisé actuellement. Il ne persiste qu'un risque résiduel de transmission d'un virus par transfusion de produit sanguin. Il n'y a toutefois, pas de dépistage pour tous les virus et donc de risque zéro.

Virus	Fenêtre muette (sérologique) avant DGV	Risque résiduel avant DGV	Fenêtre muette après DGV	Risque résiduel (2012)	Nb estimés de dons infectés / an
VIH	22 jours	1/1 400 000	12 j	1/2 750 000	1 par an
VHB	56 jours	1/ 460 000	31 j	1/2 500 000	1-2 par an
VHC	66 jours	1/ 760 000	10 j	1/10 000 000	1 tous les 3 ans

➤ **Les risques transfusionnels par surcharge**

- Surcharge volumique : On apporte trop de liquide qui va passer dans les poumons (risque: 6/100 000; 2 décès en 2012). Cela concerne principalement les Insuffisants cardiaques ou insuffisants respiratoires.
- Surcharge métabolique : on peut rencontrer des hypocalcémies (baisse de calcium) provoquées par un excès de citrate (anticoagulant) ou une hyperkaliémie (excès de potassium) lié à une hémolyse du sang conservé. Il faut principalement craindre ces incidents rares chez le nouveau-né, l'insuffisant rénal ou cardiaque.
- Hémochromatose ou hémosidérose post transfusionnelle : C'est aujourd'hui le risque transfusionnel à long terme le plus important à prendre en compte. Il ne concerne que les polytransfusés chroniques. Il s'agit d'une surcharge de l'organisme en fer due au fait qu'une transfusion de globules rouges apporte environ 200 mg de fer. L'apport en fer de 20 transfusions de globules rouges surcharge le système d'élimination en fer de l'organisme et provoque l'accumulation de fer dans certains organes : hypophyse (retard de croissance), le cœur (cardiopathies) le foie (insuffisance hépatique, cirrhose). Il faut donc surveiller la surcharge en fer chez tout patient ayant reçu plus de 20 CGR hors contexte d'hémorragie. On peut pour cela mesurer la ferritine (peu spécifique toutefois) ou procéder chez les enfants plus âgés à des IRM hépatique et cardiaque pour suivre la surcharge des principaux organes cibles. Il convient par ailleurs de limiter les transfusions au strict nécessaire et de prendre régulièrement les médicaments permettant de fixer et d'éliminer le fer : la Déféroxamine (Desferal ; injections uniquement), le Déférasirox (Exjade ; voie orale) ou la Défériprone (Ferriprox ; voie orale). Chaque molécule a ses indications et contre-indications spécifiques et leur combinaison est désormais possible.

➤ **Conclusions**

La transfusion reste nécessaire dans de nombreux cas en l'absence de produits de substitution. Les complications à court et à long terme de la transfusion sont aujourd'hui mieux connues et mieux maîtrisées. L'exposition aux complications à long terme ne doit pas faire oublier les précautions sur le court terme : Dans tous les cas, limiter les transfusions au strict nécessaire ; Procéder au suivi précis et régulier des transfusés chroniques ; Mettre en place un programme personnalisé, adapté à chaque patient ; Prendre en compte très tôt l'exposition à une surcharge en fer et effectuer des bilans réguliers de cette surcharge ; Respecter les impératifs pré transfusionnels à chaque transfusion sans sous-estimer les effets indésirables immédiats.

Les modalités de réalisation d'une transfusion sanguine doivent être suivies : elle doit faire l'objet d'une prescription médicale rigoureuse, à la plus petite dose nécessaire, en veillant à la bonne identification du malade (sécurité ABO) ; les médecins doivent vérifier la validité des examens biologiques pré transfusionnels (groupe sanguin et recherche d'anticorps datant de moins de 3 jours) ; effectuer les contrôles ultimes avant transfusion ; Il doit y avoir une surveillance rigoureuse pendant les 10 premières minutes de la transfusion, avec débit lent pour permettre l'arrêt de la transfusion si EIR précoce ; Surveillance et prise en charge de la survenue d'EIR tardifs dans les contextes de polytransfusions.

Pour finir ...



L'AFMBD est très heureuse que des équipes de pointe s'intéressent en France à cette maladie rare et contribuent aux progrès de la science et de la médecine. Nous remercions chercheurs et médecins d'être aussi chaleureusement proches des familles et de nous faire bénéficier de leur savoir et de leur présence.