

## Compte rendu de la réunion des familles 2015

### 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 17 au 19 octobre 2015 dans le Centre de la France, en Auvergne.

Nous étions à Saint-Genès-Champanelle, principalement dans les gites auberge Archipel Vocan et Espace Volcan.



### 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 les spécialités apportés 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 des malades présents, jeunes et moins jeunes, ont très largement contribué à cet accueil rassurant et positif.

Les familles ont rejoint leurs chambres, en essayant de ne pas se perdre entre les différents lieux de rendez-vous qui cette année, compte-tenu du nombre de présents, étaient dispersés un peu partout dans le village et même dans les alentours !

### **Les repas :**

Les petits déjeuners, déjeuners, diners sont des moments très importants dans 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 des animateurs recrutés pour l'occasion afin de permettre aux adultes d'interagir plus librement. Les repas ont été de nouveau copieux cette année, on a encore en mémoire la délicieuse truffade. Comme cela en devient l'usage, de nombreuses familles ont apporté quelques spécialités de leurs régions autour desquelles nous nous sommes retrouvés le premier soir et lors des pauses pour consolider de vieilles amitiés ou en créer de nouvelles.

### **L'animation pour les enfants :**

Comme chaque année, des animateurs se sont occupés des plus jeunes et ont accompagné les plus grands 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 pris à se retrouver autour des animateurs qui leur avaient concocté un bon programme et quelques sorties dont une visite de Vulcania tout le dimanche

### **L'animation pour les adultes :**

Une soirée « truffade » suivie d'un spectacle assuré par une chanteuse et un magicien/acrobate ont ravies les petits et les grands, le clou de la soirée étant l'utilisation d'un monocycle d'une façon assez rock'n'roll ! Certain(e)s s'en souviennent encore... La soirée s'est terminée par un spectacle de feu assuré par les animateurs et les plus fêtards ont prolongé la soirée sur la piste de danse.

### **La balade au grand air.... :**

La météo nous a été très favorable et ce fut un régal de visiter l'ancien volcan de Lemptégy sous les couleurs de l'automne. Différentes animations (film 4D, descente dans la mine...) ont précédé le tour du volcan en petit train. Les géologues en herbe ont pu s'instruire en écoutant la guide raconter l'histoire de la chaîne des volcans d'Auvergne et s'amuser à ramasser des pierres volcaniques de différentes couleurs.

## **Les présentations des médecins et chercheurs :**

Cette année nous recevons le professeur Lydie Da Costa et le docteur Thierry Leblanc.

### **Diagnostic génétique de l'Anémie de Blackfan-Diamond.**

**Docteur Lydie Da Costa ; service d'Hématologie Biologique, Hôpital Robert Debré Paris.**

L'Anémie de Blackfan-Diamond (ABD) est une maladie génétique, très hétérogène (c'est-à-dire pouvant s'exprimer de façon très différente aussi bien cliniquement que biologiquement chez les personnes atteintes).

**Transmission :** soit de façon sporadique (les parents n'ont pas la maladie)

soit de façon dominante (un des 2 parents a la maladie) dans 45% des cas.

**Mutation :** On retrouve une mutation dans un gène d'une protéine ribosomique chez 2/3 des patients (RPS 19 , RPL5, RPL11...)

Pour les personnes chez lesquelles on n'a pas retrouvé de gène muté, il peut s'agir de gènes encore non identifiés.

La recherche d'une mutation est importante car elle peut permettre l'étude de la transmission génétique lors d'une grossesse, un éventuel diagnostic prénatal, le choix d'un donneur (dans la fratrie) en cas de projet de greffe.

**Phénotypes silencieux :** il s'agit de personnes ayant des signes biologiques de la maladie (macrocytose isolée (gros globules rouges), augmentation de l'adénosine désaminase érythrocytaire (enzyme du globule rouge), éventuellement une mutation dans un gène de protéine ribosomique) mais n'ayant pas d'anémie (taux d'hémoglobine dans les limites inférieures des normes). Ces personnes peuvent transmettre la maladie à leurs enfants. Elles ne peuvent pas être donneur de greffe à un frère ou une sœur ayant la maladie de Blackfan-Diamond.

**Génotype de l'ABD :** De très nombreuses mutations touchant les gènes des protéines ribosomiques ont été découvertes, la plus fréquente (25% des cas) étant la mutation RPS19. Les autres mutations (RPS24, RPL5, RPL11, RPS17...) ont été retrouvées avec des fréquences moindres. Dans 19% des cas aucune mutation n'a encore été trouvée.

En 2014 : 2 nouveaux gènes, qui ne sont pas des gènes codant pour les protéines ribosomiques ont été découverts: le gène **TSR2**, qui code pour une protéine intervenant dans le processus des pré-ARN a été découvert chez des patients atteints de la maladie. Une mutation du gène **GATA-1** a été découverte chez 2 frères ayant l'anémie de BD mais également des épisodes de neutropénie (baisse des globules blancs) et de thrombopénie (baisse des globules plaquettes). 7 patients décrits dans le monde.

#### **Diagnostic génétique de l'ABD :**

**Il faut :** un prélèvement sanguin dont le volume est adapté à l'âge du patient, un consentement signé par les parents si le patient est mineur, l'arbre généalogique du patient et une lettre du médecin prescripteur. Tout ceci est à envoyer au service d'Hématologie biologique de l'Hôpital Robert Debré.

**Actuellement,** 1248 personnes ont été étudiées : 339 patients français, 543 personnes apparentées (parents, frères et sœurs), 239 patients étrangers, et 127 personnes apparentées aux patients étrangers.

On recherche d'abord des mutations dans le gène le plus fréquemment impliqué : RPS19, puis, s'il n'est pas muté, 2 gènes un peu moins fréquents : RPL5/RPL11, puis s'ils ne sont pas trouvés mutés : RPS10/RPS26, et si la recherche est toujours négative : on recherche des grandes délétions, et en l'absence de délétion, on recherche des mutations dans les gènes RPS7/RPS17/RPS24/RPS35a, puis, si la recherche est toujours négative, on effectue le séquençage d'exomes (on séquence tous les gènes qui codent pour une protéine). On recherche donc d'abord les anomalies les plus fréquentes puis les moins fréquentes.

**Séquençage :** la méthode de référence appelée méthode Sanger, est une méthode longue et coûteuse. D'où le développement des techniques **NGS** (Next Sequencing Generation) avec un coût réduit et le développement du séquençage d'exome (plateforme Imagine, Necker, LABEX GR-EX) qui séquence tous les gènes de tous les chromosomes mais avec un coût encore très important. Ces 2 techniques sont maintenant utilisées dans l'ABD.

**Technique classique :** la PCR (polymerase chain reaction) comporte différentes étapes : extraire l'ADN, faire de nombreuses copies du gène, les purifier, révéler les mutations et les lire.

L'ADN contient toute la mémoire des gènes : cela peut être comparé à un livre, les gènes étant des phrases et les exons des mots. Il peut y avoir des fautes d'orthographe ou de syntaxe qui correspondent aux mutations.

Exemple de **mutation faux sens** : RPS19 : on change un mot dans la phrase « je déteste les épinards » devient « j'aime les épinards »

**Mutation non-sens** : la phrase s'arrête trop tôt : « je déteste les épinards » devient « je déteste les »

**Délétions** : Il manque un mot dans la phrase et des mots qui n'ont rien à voir avec la phrase apparaissent « je déteste les épinards » devient « je déteste pleut jambon chaussettes mouillées »

**Insertions** : on ajoute un mot dans la phrase et des mots qui n'ont rien à voir avec la phrase apparaissent : « je Casimir déteste tour Eiffel et Puy de Dôme dans un bateau »

### **En conclusion :**

La génétique de l'ABD n'est pas facile et longue :

- 16 gènes impliqués
- Il existe des phénotypes silencieux
- Des gènes restent à découvrir
- Le conseil génétique n'est pas facile.

Le NGS va permettre d'aller plus vite en testant en une fois tous les gènes (50% des patients porteur d'une mutation).

La recherche des grandes mutations va permettre de diagnostiquer 18% des patients.

Le séquençage va permettre de découvrir un gène inconnu dans l'ABD.

## Actualités de la maladie de Blackfan - Diamond.

Professeur Thierry Leblanc (CHU Robert Debré 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 38 articles scientifiques ont été publiés entre Octobre 2014 et Octobre 2015 sur la maladie de B-D. Les principaux résultats sont les suivants :

### ➤ **Génétique**

#### **1) mode de transmission**

- C'est une maladie autosomique dominante : filles et garçons peuvent être atteints ; un seul des 2 chromosomes (de la paire) porte la mutation.  
*NB : exception : nouveaux gènes (cf. ci-dessous)*
- Phénotype silencieux : personne ayant une mutation correspondant à l'ABD mais n'étant pas malade.
- Pénétrance variable : 2 personnes ayant la même mutation peuvent avoir des signes cliniques différents, ne pas répondre au même traitement.

#### **2) nouveaux gènes**

- En 2014 : découvertes de 2 nouveaux gènes codant pour des protéines ribosomiques : **GATA-1** (code pour un facteur de transcription) et **TSR2** (code pour une protéine impliquée dans la biosynthèse des ribosomes); pour ces 2 gènes la transmission est liée au sexe (seuls des garçons peuvent être atteints)

**GATA-1** : mutations découvertes chez des patients ayant - des thrombopénies liées à l'X  
- des érythroporphories  
- des anémies constitutionnelles,  
macrocytaires +/- neutropénies - dans l'ABD : 2 cas dans la même famille  
dans le registre américain des BD et 1 cas dans le registre italien.  
**GATA-1** est un facteur de transcription (FDT) majeur de l'érythropoïèse, c'est-à-dire un signal de commande de la fabrication des globules rouges. Un défaut de synthèse des ribosomes correspondrait à un déficit en GATA1 chez les patients ABD. GATA-1 pourrait-il agir directement sur la transcription des gènes RP ?

- En 2015 : 2 nouveaux gènes : RPL 27 et RPS27 ; « preuve » de leur implication démontrée par la perte de fonction de la protéine
- Actuellement 18 gènes ont été découverts

**3) Les derniers progrès en génétique** : utilisation de la technique NGS (Next Generation Sequencing) : méthode rapide et simple qui permet d'identifier des mutations sur plus d'un gène.

Bien comprendre que le diagnostic génétique de l'ABD est long et lourd. Il faut être patient. Mais **le diagnostic de l'ABD n'est pas génétique**. Connaître le gène ne modifie pas la prise en charge du patient (à l'exception d'un bilan chez un frère ou une sœur potentiel donneur de moelle). Connaître le gène et la mutation en cause est en revanche un préalable indispensable pour les DPI (Diagnostic Pré-Implantatoire) et les DPN (Diagnostic Pré-Natal).

### ➤ **Recherche fondamentale**

L'ABD est le modèle des maladies ribosomiales. Elle génère beaucoup de recherches qui suggèrent tous les ans de nouvelles approches thérapeutiques. Les modèles animaux, maintenant disponibles (zebrafish, souris), sont importants dans les approches fonctionnelles et les évaluations de nouvelles approches thérapeutiques dont la thérapie génique.

### ➤ **Etudes et aspects cliniques**

#### **Taille des enfants ABD**

Les enfants BD sont petits dès la naissance, ceci d'autant plus qu'il existe des malformations associées. Après la naissance interviennent l'anémie chronique, la surcharge en fer chez les patients traités par transfusions ou le traitement par corticoïdes.

#### **Place d'un traitement par Hormone de Croissance (GH) ?**

2015, étude américaine : 19 patients traités (leur taille adulte était estimée très inférieure à la taille moyenne des parents). Il y a eu une accélération significative de la vitesse de croissance les 2 premières années. Le traitement a permis à ces enfants, très petits, de rejoindre la taille moyenne des patients BD (non traités) mais pas la taille moyenne d'enfants de leur âge non atteints.

Commentaires : Effectif limité. Beaucoup de données manquantes. Plusieurs facteurs qui ont pu limiter l'efficacité de la GH :

- doses de corticoïdes parfois élevées
- hémochromatose non contrôlée
- début du traitement par GH à un âge tardif (trop près du début de la puberté)

Conclusion : Traitement efficace et dont l'efficacité pourrait être optimisée par une meilleure prise en charge globale. **MAIS** absence de données sur le long terme. A réserver aux enfants ayant un retard statural important. Nécessité d'une consultation avec un endocrino-pédiatre.

**Pas de déficit immunitaire** significatif chez les patients sous corticoïdes.

#### **Chélation :**

Pas de nouveau médicament mais nouveaux modes de prescription : **Exjade** en 2 prises ; **Desféral** en injection sous cutané « one shot » chez les jeunes adultes peu réceptifs (solution non optimale donc en « dernier recours »); Association Exjade + Desféral.

Le Ferriprox est, en théorie contre indiqué chez les patients ABD : 3ème choix si les 2 autres chélateurs ne peuvent être utilisés.

Importance du suivi de la surcharge en fer hépatique et cardiaque par IRM.

#### **Traitement :**

Approches classiques : transfusions, corticoïdes, greffe de CSH (Donneur compatible dans la fratrie).

Nouvelles approches : Sotatercept, Leucine.

**Sotatercept** : nouvel agent proérythropoïétique. Des essais cliniques dans les anémies post chimiothérapies, dans les thalassémies, dans l'ABD (New York). Essai clinique en France : étude SOTABD monocentrique à l'Hôpital Saint Louis avec le Dr Leblanc: début fin 2015 ou début 2016

**Leucine** : dispensation à organiser à partir de Robert-Debré et avec l'aide de l'AFMBD. Début 2016 ?

### ➤ **Structures des filières de soin et de recherche**

**OFABD** : Observatoire Français de l'ABD, agréé par la CNIL. En 1996 : première cohorte mise en place par le Pr Gil Tchernia. En 2015 : 326 patients enregistrés dont 166 de plus de 18 ans.

**MaRIH** : Regroupe les **Maladies Rares Immuno-Hématologiques**, dont l'**OFABD** et 7 associations de patients dont l'**AFMBD**.

Ses objectifs 2015 : création des sites Web de la filière et des membres, mise en place d'un logiciel de RCP commun à l'ensemble des membres, communication.

Ses projets 2016 : soumis en juin 2015 à la DGOS du Ministère de la Santé :

- amélioration du soin :
  - en particulier au niveau de la transition enfant/adulte
  - actualisation et diffusion des recommandations
  - logiciel de RCP (adaptation, formation et maintenance)
- communication et formation :
  - auprès des professionnels médicaux et paramédicaux.
  - auprès des patients : journée annuelle « patient » le 30 janvier 2016 (inscriptions gratuites, contact@marih.fr)
- veille épidémiologique, bases et recherche : développement d'indicateurs de santé pour les maladies rares immuno-hématologiques

**Euro-DBA** : Lydie Da Costa, Marcin Wlodarski , Alyson MacInnes :

Premier meeting (fondateur) à Freiburg en septembre 2014.

Deuxième : juin 2016 à Vienne : rédaction de nouveaux guidelines (L. Da Costa, T. Leblanc) ; rédaction de l'article & publication en cours

### **En conclusion :**

L'ABD est une maladie ribosomale : 18 gènes découverts. Le but est d'identifier une mutation génétique pour tous les patients.

De nombreux travaux de recherche fondamentale ouvrent de nouvelles pistes pour la physiopathologie de l'ABD et donc pour de nouvelles approches thérapeutiques.

De futurs essais cliniques : Sotatercept, Leucine...

Des filières de soin et de recherche : OFABD, MaRIH , Euro-DBA

Pour finir...



Nous remercions chercheurs et médecins d'être aussi chaleureusement proches des familles et de nous faire bénéficier de leur savoir et de leur présence. De plus cette année nous sommes fiers d'avoir reçu autant de membres de l'association lors de ce week-end, pas moins de 117 présents dont 40 enfants. Parmi eux 30 sont porteurs de la maladie de Blackfan-Diamond. Ce qui confirme l'intérêt grandissant pour les projets de l'association ainsi que la qualité et l'importance des liens qui nous unissent les uns aux autres.

Nous en avons donc profité pour faire une grande photo de famille de nous tous (il en manque !)...un grand moment de rassemblement qui fut un peu le cauchemar des photographes !

