

Compte rendu de la réunion des familles 2017

de l'Association Francophone de la Maladie de Blackfan-Diamond (AFMBD)

La réunion des familles et l'Assemblée Générale de l'AFMBD ont été organisées du 21 au 23 octobre 2017 à Lille.

Les malades, les parents, les frères et sœurs ont convergé de toute la France vers le Nord, souvent pour découvrir cette région et sa capitale, Lille. Quelques averses mais aussi du soleil et une superbe lumière d'automne nous ont permis de nous retrouver entre 'anciens' mais aussi pour accueillir deux nouvelles familles de patients souffrant de l'anémie de Blackfan et Diamond, en tout une centaine de personnes, parents et enfants.



Nos correspondants locaux, Josy et Jérôme, et notre Présidente, Fabienne, avaient trouvé un lieu d'hébergement non seulement convivial et peu onéreux, comme chaque année, mais aussi extrêmement esthétique et placé à proximité du Centre-ville : l'auberge de jeunesse Stéphane Hessel. Le bâtiment est superbe et bien adapté à nos réunions de travail comme aux activités des enfants.

Les activités sociales :

Accueil des familles :

Comme les années précédentes, l'accent a été mis sur un accueil aussi chaleureux que possible, notamment pour les patients et les familles rejoignant pour la première fois l'AFMBD. Une longue table s'est rapidement mise en place autour de laquelle les anciens avaient du plaisir à se retrouver et où les nouvelles familles ont rapidement trouvé une communauté dans laquelle s'insérer. Plusieurs anciens membres de l'association étaient présents et disponibles pour accueillir individuellement avec chaleur, écoute et sourire des familles pleines d'interrogations découvrant parfois pour la première fois des personnes concernées par les mêmes problèmes qu'eux. Philippe, toujours volontaire à cette fonction, avait organisé les agapes : café, 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 dans un environnement très contemporain avant de commencer les réunions pour les parents ou les séances d'animation pour les enfants, sous la houlette d'Amélie et de son équipe d'animateurs expérimentés.

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 quatre animateurs-animatrices recrutés pour l'occasion pour permettre aux adultes d'interagir plus librement. Repas simples et chaleureux, dans un espace très architectural. Comme cela en est désormais 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, Amélie, notre responsable animations jeunesse, avait réuni autour d'elle une équipe d'animateurs diplômés du B.A.F.A. et déjà présents lors de nos précédents week-end associatifs. Ils ont pris en charge les enfants pour permettre aux parents de profiter pleinement des différentes sessions. Cette année, c'est sur le thème SAFARI que les enfants ont pu découvrir une salle décorée par les soins des animateurs et d'élèves du collège DOLTO de L'aigle. 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 de multiples activités : fabrication de masques lion, zèbre ou encore girafe, d'iguanes multicolores pour les plus jeunes. La journée du dimanche, bien qu'annoncée pluvieuse, s'est déroulée autour d'activités de découverte et de convivialité avec une sortie au zoo de Lille et une séance cinéma pour les plus jeunes tandis que nos adolescents ont pu développer précision et stratégie en s'adonnant au bowling et au laser game.

La balade au grand air.... :

Comme chaque année, un après-midi est consacré à une sortie entre adultes. C'est là encore une occasion importante pour décompresser un peu, évacuer les émotions et partager un moment de chaleur et de convivialité avec les familles présentes. Nous avons donc bravement marché en longue colonne vers le centre de Lille, à une grosse demi-heure de notre Auberge. Immeubles ultra-contemporains, friche en attente, vieux ateliers en briques en voie de reconversion, faubourgs ouvriers puis de plus en plus bourgeois et enfin Lille la Belle, avec ses beffrois, ses immeubles art-déco ou de style flamand. Trois guides sympas nous attendaient pour nous guider pendant deux heures à travers l'histoire et les rues. Une vraie découverte pour la plupart d'entre nous, nous faisant oublier le vent frais et les petites giboulées entre deux éclaircies. La marche s'est terminée dans une vieille pâtisserie pour déguster des gaufres, mini par leur taille mais grands par leur réputation (comme le Grand Charles, un gars du coin, dont c'était la gourmandise) puis dans une

brasserie pour une petite dégustation. Retour à pieds, la tête pleine de nouveaux souvenirs et de moments d'amitié partagée.

Les présentations des médecins et chercheurs :

Cette année nous avons eu quatre présentations de chercheurs et médecins venus informer les familles des avancées les plus récentes sur la connaissance et le traitement de l'anémie de Blackfan et Diamond. La première série de présentations a été faite par le Professeur Lydie Da Costa dont les recherches en génétique et biologie cellulaire portent sur la maladie de BD. Elle nous a fait l'amitié de nous rejoindre avec sa propre famille dès le samedi et de passer tout le dimanche avec nous. Le Dr Thierry Leblanc, notre médecin référent, est venu comme d'habitude le lundi matin pour nous donner une présentation détaillée des actualités scientifiques et médicales 2017. Le Dr Eva de Berranger, médecin aux Hôpitaux de Lille, est venue nous parler de son expérience de la greffe sur des patients BD. Nous les remercions très vivement pour leur implication et leur proximité. Enfin la dernière présentation est particulière puisqu'elle a été faite par l'un de nos membres, Marcel, qui a représenté notre association au congrès de Freiburg entièrement dédié à notre maladie. Il nous en a fait un compte-rendu détaillé. Les diaporamas des présentations sont consultables sur le site web de l'AFMBD ou peuvent être obtenus sur demande.

La recherche génétique dans l'anémie de Diamond-Blackfan. *Professeur Lydie Da Costa (Service d'Hématologie Biologique, CHU Hôpital Robert Debré, Paris).*

Le Professeur Lydie Da Costa est intervenue sur trois points : un bilan des recherches en génétiques ; un bilan de ses recherches sur les mécanismes cellulaires de la maladie de Blackfan et Diamond ; un projet de recherche clinique sur les taux de fer.

1) *Génétique et diagnostique:* Le génotypage, c'est-à-dire la caractérisation du profil génétique des patients BD se poursuit activement. L'identification chez des nouveaux patients de mutations connues se fait aujourd'hui rapidement grâce à des stratégies séquentielles et des méthodes bien établies. Elle sera encore accélérée très prochainement avec la construction d'une puce à ADN regroupant toutes les mutations ponctuelles connues ce qui permettra en une seule expérience de réaliser l'identification du gène défectueux. Le problème est plus complexe pour des mutations moins classiques et notamment les grandes délétions, c'est-à-dire des parties du gène manquantes et non pas de simples erreurs ponctuelles. Mais là encore, une nouvelle puce est en cours d'élaboration qui facilitera le diagnostic génétique. Des mutations non ribosomiques (sur GATA-1, ADA-2, EPO) ont par ailleurs été identifiées chez des patients anémiés mais leur rattachement à la maladie de Blackfan Diamond reste en discussion. Le Professeur Da Costa présente également le consortium EuroDBA (voir plus loin) qu'elle a contribué à créer et qu'elle coordonne avec d'autres collègues européens. L'un des avantages est la mutualisation des registres de patients pour faciliter la recherche clinique. Malgré cela, il reste très difficile d'établir des corrélations entre génotype (mutation), phénotype (manifestations de la maladie) et réponse aux traitements. Il existe même des jumeaux hétérozygotes BD avec des anomalies différentes au niveau des doigts.

2) *Recherche et thérapie* : Lydie Da Costa rappelle que l'organisme produit normalement 200 millions de globules rouges par jour. Elle donne un aperçu de ses recherches sur les mécanismes cellulaires impliqués dans la pathologie de BD (voir diaporama sur le site de l'AFMBD). Elle a découvert que la protéine HSP70 (Heat shock Protein 70) joue un rôle clé dans la différenciation des proérythroblastes en globules rouges matures et fonctionnels (Marc Gastou, Lydie Da Costa et collaborateurs, Blood Advances, 2017). L'activation de cette protéine relance la différenciation des érythrocytes notamment sur des lignées mutées en RPS11 et RPS 5, un peu moins sur des RPS19. Ces travaux ouvrent une piste thérapeutique intéressante, à explorer.

3) *Recherche clinique* : Avec le Dr Thierry Leblanc et d'autres collègues, Lydie Da Costa initie un projet « DB-A-Fer ». Après avoir rappelé le métabolisme du fer dans l'organisme humain, le Professeur Lydie Da Costa insiste sur le rôle délétère du Fer non lié à la transferrine (NTBI) qui est la forme toxique pour les tissus et les organes dont le foie et le cœur. Le but du projet est l'étude du métabolisme du fer chez les patients BD transfusés et non transfusés, y compris les patients en indépendance thérapeutique, pour :

- Évaluer la surcharge en fer
- Adapter au mieux la chélation
- Dégager des marqueurs significativement important à suivre pour évaluer la surcharge en fer
- Etudier en parallèle les données d'imagerie par résonance magnétique (IRM ; données du registre)

Cette étude est réalisée par les équipes de l'Hôpital Robert Debré (Dr T. Leblanc et Pr L. Da Costa avec Isabelle Marie, Assistante de Recherche Clinique), de l'Hôpital Louis-Mourier (Dr Thibaut Lefebvre, pharmacien Biochimiste, Zoubida Karim et le Pr Laurent Gouya, chercheurs), de l'Hôpital Cochin (Frédéric Verdier, chercheuse, et des laboratoires de Rennes (Dr Fabienne Toutain, Amandine Sousa Teixeira).

Pourront participer tous les patients atteints d'anémie de BD qui le souhaitent y compris apparentés «phénotypes silencieux ». L'étude concerne les enfants, adolescents et adultes venant en consultation du Dr T. Leblanc (Hôpital Saint-Louis ou RDB) ou patients du Grand Ouest (centralisation Dr F. Toutain). Les prélèvements se feront entre maintenant et mai 2018 et il s'écoulera ensuite 6 mois de manipulations et de dosages. Les premiers résultats seront communiqués l'année prochaine au week-end de l'AFMBD 2018.

Anémie de Blackfan Diamond : Actualités 2017. *Dr Thierry Leblanc (Service d'Immuno-hématologie pédiatrique, CHU Paris - Hôpital Robert Debré, Paris).*

Structuration des filières de soin et de la recherche :

- Observatoire Français de l'Anémie de Blackfan Diamond (OFABD ; Agréé par la CNIL : Le Professeur Gil Tchernia a créé dès 1996 ce registre qui répertorie aujourd'hui 326 patients BD dont 166 de plus de 18 ans. Il y a moins de 10 nouveaux patients chaque année. Un des objectifs de ce registre est de tenter de corrélérer le génotype (défaut génétique) avec le phénotype (manifestations visibles de la maladie).
- Filière MaRIH : la France a créé des centres de compétence et de référence pour les différentes maladies et notamment les maladies rares. Les patients BD sont rattachés au réseau Maladies Rares Immunohématologiques (MaRIH) qui dispose de finances pour mettre en place un registre élargi de patients atteints d'insuffisance médullaire, c'est-à-dire

de la moelle osseuse (RIME). Ceci devrait renforcer la base de données sur la maladie de BD et favoriser son étude dans une perspective élargie.

Revue de la littérature scientifique :

T Leblanc relève relativement peu de nouveaux articles depuis un an (1 revue, 12 articles de génétique, 18 articles de recherche fondamentale et un article de recherche thérapeutique) mais certains correspondent à des avancées majeures. On notera que 20% des patients ont une rémission temporaire ou permanente. Le mécanisme en est inconnu. Un cas rarissime de correction partielle de l'allèle muté par celui d'un des parents a été rapporté.

EuroDBA :

Le Dr Thierry Leblanc résume les points importants issus du congrès du consortium européen EuroDBA qui s'est tenu à Freiburg (Allemagne) les 6 et 7 Octobre 2017 (voir également le compte-rendu de ce congrès par M Hibert ci-après).

1. Chélation :

La recommandation consensuelle des médecins présents est de traiter très tôt par chélation pour que le taux de Ferritine reste <300 µg/L et que les paramètres d'IRM restent normaux. Une étude sur l'utilisation du Défériprox par des médecins français, allemands, anglais, norvégiens et hollandais a été conduite (23 patients). Elle a été réservée à des patients en échec des autres types de chélation. En France, ces traitements ont été une réussite avec un seul cas d'incident grave d'agranulocytose (réversible) dû à un problème de suivi. La conclusion est donc d'utiliser le Défériprox en troisième intention ou en combinaison, pour des patients avec une surcharge importante en fer et pour qui il n'existe pas d'alternative. Ce traitement doit être plutôt réservé aux adultes qui ont bien compris les symptômes (maux de tête, fièvre, mal de gorge) et les risques associés au traitement et qui comprennent et maîtrisent la gestion de ce risque (arrêt du traitement ; consultation aux urgences ; information des médecins traitants locaux ; proximité d'un hôpital).

2. Traitements :

- Greffe : on observe un progrès continu de la greffe de moelle osseuse chez les patients BD. Ces progrès sont dus à une meilleure sélection des donneurs (fratrie ou donneur avec une compatibilité de 10/10 uniquement), aux progrès des soins complémentaires et à des patients receveurs moins avancés dans la maladie. Sur la période 1985-2016, 28 patients ont été greffés en France, avec un taux de réussite de 97% pour ceux qui ont été greffés après l'année 2000. Les effets secondaires liés au conditionnement de la greffe et aux traitements nécessaires suite à la greffe doivent cependant être pris en compte avec lucidité pour évaluer le rapport bénéfice/risque et le confort de vie. Le Consensus actuel est donc de greffer « plus » (tout enfant dépendant des transfusions) ; Greffer tôt (avant 5 ans) ; Greffer avec un donneur de la fratrie ou un donneur du fichier, 10/10 identique.
- Leucine : Il existe un défaut de traduction dans les cellules des patients BD et la leucine est un des 8 acides aminés essentiels qui stimulent la synthèse protéique. C'est un acide aminé dit anabolisant qui a donné quelques résultats dans des modèles animaux et initialement sur un patient tchèque. Une étude clinique a été conduite aux USA sur 40 patients. 4 n'ont plus besoin de transfusions en restant cependant avec des taux d'hémoglobine relativement faibles. Il y a un bénéfice potentiel (appétit, état général,

croissance) pour la plupart des patients mais une probabilité faible (<10%) de sevrage des transfusions. L'étude à des doses plus élevées ou en co-administration avec de la cortisone pourrait être envisagée.

- Sotatercept: l'essai en cours aux USA est *a priori* décevant (8 pts: 0 réponse). Un produit analogue avec moins d'effets secondaires, le Lustatercept, sera étudié.
- Thérapie génique : des études préliminaires sont en cours et cette thérapie reste envisageable.
- Le criblage systématique de molécules : plusieurs laboratoires ont utilisé leurs modèles *in vitro* ou *in vivo* pour tester des collections de molécules et ainsi découvrir des molécules potentiellement capables de stimuler la production de globules rouges. On citera notamment le criblage australien de stabilisateurs de la protéine TP53 (ce qui peut faire craindre des effets secondaires) et la découverte d'activateurs de l'autophagie qui rétablisse un phénotype correct *in vitro* et dans les modèles animaux. Il y a donc un portfolio de médicaments potentiel mais encore au stade exploratoire.
- Génétique : 18 zones de mutation génétiques ont maintenant été identifiées sur le ribosome. Les progrès de la génétique permettent d'espérer que l'identification d'une mutation pour tous les patients sera bientôt possible.

Le Dr Thierry Leblanc conclut en soulignant que de nombreux travaux de recherche fondamentale ouvrent de nouvelles pistes pour la compréhension de la physiopathologie de l'anémie de BD et pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques grâce à la disponibilité de modèles *in vitro* et animaux pertinents.

Questions-réponses avec les familles. *Dr Thierry Leblanc (Service d'Immuno-hématologie pédiatrique, CHU Paris - Hôpital Robert Debré, Paris).*

Le Dr Thierry Leblanc a répondu aux questions des familles qui lui ont été transmises auparavant par l'AFMBD. Les questions/réponses sont les suivantes :

Q : Certains patients BD prennent des corticoïdes en plus des transfusions: indications & contre-indications?

R : Consensus pour ne pas associer les deux traitements. Il y aurait peu de bénéfices et une toxicité associée des 2 approches. Toute corticothérapie à plus de 0,3 mg/kg chez l'enfant et 10 mg au long cours chez l'adulte est toxique

Q : Transfusions: quand et à quel volume transfuser?

R : Ce qu'il faut et aussi souvent qu'il faut! Habituellement, pour un patient adulte, on transfuse 2 à 3 culots de globules rouges toutes les 4 semaines. Pour un enfant, essayer d'avoir un rythme de 4 semaines en gardant un taux d'hémoglobine (Hb) résiduelle satisfaisant : 1ère année de vie, maintenir Hb > 8 g/dL ; au-delà Hb résiduelle de 7 à 8 g selon tolérance. On peut aussi appliquer l'équation : Vol (ml) = DHb x poids (Kg) x 3 à 4. Les besoins augmentent avec l'âge et il convient de tenir compte du degré de surcharge et des « efforts » acceptés en termes de chélation.

Q : Effets secondaires des transfusions ?

R : les transfusions induisent une surcharge en fer systématique (1 ml de culot de globules = 1 mg de fer). Il y a aussi un risque transfusionnel (infections par les virus VIH, VHB, VHC,...

ou par des bactéries ; Erreurs transfusionnelles ; Volume excessif ; Allo-immunisation ; Difficultés de délivrance d'un produit compatible). Enfin en cas de grossesses, il existe un risque de formation d'anticorps maternels contre des antigènes érythrocytaires de l'enfant.

Q : toxicité des chélateurs ?

R : l'utilisation de différents chélateurs du fer peut conduire à des problèmes :

Os: retard à la croissance et ostéoporose

Œil: rétinopathie. Un contrôle régulier est nécessaire (examen OPH et électrorétinogramme)

Audition: surveillance de l'audiogramme

Reins : possibilité d'apparition de lithiase rénale (calculs)

Infections (rares): Yersiniose, mucormycose

Q : comment prévenir la toxicité du DESFERAL (Desferoxamine = DFO) ?

R : Respecter les posologies maximales (petit enfant < 3 ans: 30 mg/kg/j maximum) ; Enfant et adolescent en croissance : 40 mg/kg/j ; Adulte : pas de posologie > 50 en routine).

Adapter la dose à la ferritine, diminuer quand la ferritine baisse (garder IT < 0,025 : dose en mg/kg divisée par la ferritine en ng/ml).

Respecter le temps de passage : plus il est long, plus on est efficace et moins on est toxique...

Q : Toxicité de l'EXJADE (Déférasirox = DFX) ?

R : On peut voir en début de traitement un rash cutané transitoire. Arrêter puis réessayer.

Effets digestifs (diarrhées) plus fréquents. Problèmes rénaux avec une élévation de la créatinine (toxicité à long terme?). On peut également aller jusqu'à une tubulopathie et des lithiases rénales (calculs). On peut également avoir dans des cas plus rares une cataracte (surveillance) et de manière encore plus rare des hépatites sévères. Ces problèmes peuvent dans la plupart des cas être limités et évités en donnant la dose en 2 fois (évite les troubles digestifs), en buvant assez (de l'eau!), en pratiquant une surveillance biologique (PKC, PKG), en adaptant le traitement à la dose de ferritine

Q : Toxicité du FERRIPROX (Défériprone = DFP) ?

R : Ce chélateur est actuellement contre-indiqué chez les patients BD car il peut causer des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des arthralgies et de l'arthrite inflammatoire, une carence en Zinc, une neutropénie et une agranulocytose. En fait ce traitement peut être utile sous condition d'éducation du patient, des parents et des médecins pour prendre les précautions nécessaires. Le risque principal est l'agranulocytose (en cas de fièvre ou de mal de gorge, surveiller rapidement la numération sanguine – NFS).

De manière générale, arrêter le chélateur au moindre doute, ce n'est pas un traitement vital à court terme ; adapter la chélation à la ferritine quand elle baisse (en dessous de 500 ng/ml) ; Effectuer des bilans systématiques ; Changer de chélateur en cas d'effets secondaires importants (NB: peut être réintroduit avec un schéma différent par exemple en association).

Q : Comment adapter la corticothérapie au taux d'hémoglobine (Hb) ?

R : on donne la posologie la plus faible efficace. Les « vrais » patients corticosensibles ont un taux d'Hb en dessous de la normale. Il est possible d'augmenter la posologie pour une

semaine en cas de chute du taux d'Hb après une infection. Si la corticosensibilité est non optimale, il faut trouver un compromis entre la toxicité et l'efficacité.

Q : Quels sont les besoins d'apports en Calcium et vitamine D ?

R : les apports recommandés sont les suivants :

0 à 1 an : 400 UI/j

1 à 18 ans : 600 UI/j

19 à 70 ans : 600 UI/J

> 70 ans : 800 UI/j

Donner 1 ampoule 100.000 UI en Novembre et Février.

Q : effet des corticoïdes sur le capital osseux ?

R : Pas de dose de corticoïde sans impact sur la croissance et l'ostéoporose. Assurer un suivi par un(e) diététicien(ne). Effectuer une ostéodensitométrie plutôt à l'âge adulte.

Anémie de Blackfan Diamond - Indications de greffe et expérience Lilloise. Dr Eva de Berranger, (CHU de Lille).

Le Dr de Berranger rappelle rapidement l'étiologie de l'anémie de Blackfan Diamond et les traitements disponibles :

- Les corticostéroïdes : Efficaces dans 60-80% des cas (60% dépendance) ; Début de traitement à 2 mg/kg/j puis décroissance jusque dose minimale efficace
- Les transfusions (+chélation) en cas de résistance initiale ou secondaire et en période de croissance

L'alternative est la greffe de moelle osseuse. C'est le seul traitement curateur. Il y a 3 sources : moelle, cellules souches périphériques ou cordon. Le don est généralement familial (attention aux phénotypes silencieux). La greffe est recommandée à un stade précoce ou en cas d'anémies BD graves ou compliquées.

Deux patients ont été greffés à Lille. Il s'agit de patients qui étaient corticodépendants ou dépendants des transfusions. Ils ont été greffés à partir d'une moelle d'un membre de la famille. Les patients ont été préparés à la greffe (conditionnés) par traitement myéloablatif (destruction de leur propre moelle) avec Fludarabine, Busulfan et sérum anti-lymphocytaire. La ciclosporine a été utilisée pour éviter le rejet de l'hôte par le greffon. La sortie d'aplasie ('la prise' de la greffe) a été observée après 17 et 32 jours respectivement chez les deux patients. Le premier n'a subi qu'une fièvre bénigne, la seconde a eu une infection classique, maîtrisée. L'immunosuppression a duré 7,5 mois et 9 mois. Un des patients a rattrapé son retard de croissance. Les transfusions ne sont plus nécessaires. Les patients sont donc guéris de leur anémie. Ils restent cependant sous surveillance médicale car le conditionnement à la greffe provoque de nombreux effets secondaires et le risque de rejet reste présent. Les questions/réponses entre familles et le Dr de Berranger mettent en lumière le bénéfice mais aussi les nombreux risques et effets secondaires associés à la greffe.

Compte-rendu du congrès EuroDBA (Freiburg, 5-8 Octobre 2017). Professeur Marcel Hibert (AFMBD – Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, Illkirch)

En réponse à un appel d'offre européen, E-rare, un réseau européen de chercheurs et cliniciens travaillant autour de la maladie de Diamond-Blackfan a été proposé par Lydie Da Costa (Paris), Marcin Wladowski (Freiburg, Allemagne), Pierre-Emmanuel Gleizes (Toulouse) et Alyson MacInnes (Amsterdam). Ce projet a été soutenu et classé premier en Europe (sur une centaine) après sa première phase d'évaluation de 3 ans. Le réseau de partenaire s'étend et un deuxième congrès vient d'être organisé à Freiburg, le premier s'étant tenu en 2014.

Ce congrès a réuni les associations de parents et environ 80 experts mondiaux travaillant sur la maladie. Un tour d'horizon complet des études cliniques et des recherches plus fondamentales a été réalisé dans une excellente atmosphère de discussion et de partenariat.

En tant que patients et familles de patients, nous pouvons nous réjouir de bénéficier du soutien de cette communauté de chercheurs particulièrement brillants, motivés, efficaces ... et sympathiques.

Réunion des associations de malades :

Une session réservée aux associations de malades Diamond-Blackfan a été organisée le jeudi 5 Octobre de 16h00 à 19h30. Elle était coordonnée par Martin Winter, secrétaire de l'association anglaise (DBA-UK) qui a sponsorisé en partie le congrès. Les associations suivantes étaient représentées : Grande-Bretagne, Allemagne, Italie, Espagne (arrivée le lendemain).

Quelques autres pays étaient présents par le biais de parents ou de patients voulant créer ou rejoindre une association : Finlande, Danemark, Chine, Tchéquie, Autriche.

Chacun a présenté son association ou la situation dans son pays. La France, l'Allemagne et la Grande-Bretagne sont à peu près au même niveau d'avancement et de réalisation. L'AFMBD est même sans doute la mieux structurée avec la meilleure participation des familles et des médecins scientifiques. L'organisation française des centres de références nous confère un énorme avantage comparé aux autres pays européens où il semble ne pas y avoir de coordination nationale et d'harmonisation des traitements.

L'Italie est un cas particulier avec une organisation qui a su créer un lien privilégié avec un hôpital (Vérone) et mettre en place des moyens énormes de collecte et de redistribution de fonds. Une famille autrichienne particulière (le père est porteur sain de la mutation RPS19, ses deux enfants sont RPS19 transfusion dépendants) a également levé des fonds importants pour lancer une initiative avec les chercheurs cliniciens de Vienne.

Notre réunion a conduit à formuler un plan d'action à destination des cliniciens et de nous-mêmes.

➤ Demande aux cliniciens :

- Actualiser le « handbook », c'est-à-dire la rédaction d'un document de consensus sur la meilleure démarche à suivre pour tous les aspects du traitement des patients DBA. Le document précédent avait été produit en 2008 et certaines pratiques ont évolué. Ce document sera mis à disposition des patients et des praticiens.
- Créer un « DBA passport » récapitulant tout ce qu'un médecin doit savoir sur la maladie et le patient pour le traiter lors de ses déplacements loin de son centre de traitement habituel.
- Créer une association DBA européenne ou l'équivalent en créant un point de rencontre et de communication européen sur le site existant du réseau EuroDBA. Mise à

disposition d'une personne à temps partiel pour créer cette dynamique européenne inter-associations.

- Mettre la priorité sur le développement de nouvelles thérapies.
 - Plan d'action pour les associations :
- Entretenir un contact régulier entre les associations
- Echanger tout document d'intérêt général
- Réaliser une 'Roadmap', c'est-à-dire une liste de contacts nationaux et d'hôpitaux connaissant la maladie à travers toute l'Europe afin que les patients puissent voyager en sachant qui contacter en cas de problème.

Ces demandes ont été communiquées le lendemain aux cliniciens et chercheurs. Nous suivrons les progrès de leur mise en œuvre.

Congrès scientifique :

Le programme du congrès et la liste des participants sont donnés en annexe [?](#). Les meilleurs experts mondiaux de tous les aspects de la maladie ont fait le déplacement, y compris les leaders américains « historiques » (Jeff Lipton, A Vlachos – Harvard).

Des notes complètes ont été prises et sont disponibles sur demande. Les principaux points d'intérêt pour nos familles, à court terme, sont présentés ici.

Avancées thérapeutiques :

Les efficacités de trois molécules sont actuellement étudiées chez des patients (A Vlachos, Harvard).

- La leucine est un acide aminé qui renforce l'activité du ribosome. Elle a été étudiée sur 40 patients pendant 9 mois (700 mg 3 fois par jour). 4 patients ont répondu très significativement (plus de transfusions). Aucun effet secondaire observé. Renforce l'appétit. L'étude se poursuit en augmentant encore les doses et la période d'administration.
- Le Sotatercept est un composé utilisé pour renforcer les os et qui a été fortuitement trouvé comme stimulant la production de globules chez les personnes non-DBA. Une étude a débuté en 2013 sur 8 patients. Pas de réponse positive mais pas d'effet secondaire. A dose plus forte, le produit fonctionne chez les thalassémiques. L'étude sera prolongée chez les patients DBA à dose plus forte à partir d'octobre 2017.
- La Fluoperazine est un médicament très ancien prescrit pour traiter les psychoses. Par criblage sur un modèle de DBA dans le poisson zèbre, cette molécule a été trouvée efficace pour stimuler la production de globules rouges. Une société a breveté cette découverte et finance une étude clinique chez les patients qui débutera avant fin 2017.

Quatre autres pistes ont été ouvertes, toujours grâce au criblage :

- Une molécule, SMER28, active sur l'autophagie (Harvard). Une société finance actuellement son développement par l'intermédiaire d'A Vlachos.
- Des inhibiteurs des kinases CDK8 qui agissent sur les modèles souris RPS19 (J Flygare, Lund, Suède). Des contacts sont pris pour le développement par une start-up.
- Des régulateurs du stress des nucléoles (Ross Hannon, Cambera, Australie)
- Des vecteurs de glucocorticoïdes ciblant les globules rouges, évitant donc les effets secondaires de la cortisone (J Flygare, Lund, Suède).

Un essai de thérapie génique sur 3 patients atteints de la maladie de Fanconi (proche de DBA mais beaucoup plus sévère) a débuté avec succès (Madrid). Un vecteur adapté à la DBA est en cours de validation (Karlsson, Bueren).

On peut donc espérer dans des délais raisonnables (5 à 15 ans), des solutions thérapeutiques nouvelles.

Optimisation des procédures existantes :

Les spécialistes mondiaux de la greffe de moelle ont présenté leurs bilans sur de longues périodes. Le taux de succès tourne autour de 93% lorsque le donneur est totalement compatible. Il descend autour de 85% lorsqu'il l'est moins. Les échecs sont cependant très liés à l'état particulier du receveur (en plus ou moins bonne santé au moment de la greffe) et aucune généralisation ne doit être tirée. Les cliniciens vont rédiger leurs conclusions et proposer une démarche consensuelle optimale.

Quelques données nouvelles sur la chélation du fer ont été rapportées. Il semble que la combinaison de deux ou trois thérapies présente des avantages par rapport à l'utilisation d'une seule molécule. Une combinaison Desféral/Exjade semble la meilleure en première intention. L'usage avec précautions du Défériprox peut être envisagé en cas d'effets secondaires indésirables des autres chélateurs (T Leblanc).

Maison Départementale pour Personnes Handicapées (MDPH). *Discussion générale.*

Il a été rappelé que Fabienne et Ludovic ont présenté de manière très factuelle l'année précédente au weekend des familles de Bordeaux, les missions de la MDPH et les possibilités de soutien aux malades et aux familles (voir le compte-rendu 2016 sur notre site web).

Pour rappel, chaque Département finance et gère le soutien aux personnes handicapées et à leurs familles à travers les MDPH qui n'ont pas toutes exactement les mêmes modes de fonctionnement ni les mêmes moyens. On y distingue généralement un pôle Enfants et un Pôle Adultes avec une transition de l'un à l'autre qui n'est pas toujours automatique.

Le soutien des MDPH s'obtient à travers le dépôt d'un dossier qui comprend essentiellement un dossier médical, commun à tous les départements, et un formulaire « Projet de vie » qui est essentiel pour l'évaluation de vos besoins d'assistance. Ce dossier sera examiné par une équipe pluridisciplinaire (médecins, assistantes sociales) qui fera des recommandations à la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées. Cette commission tranchera et décidera du soutien en fonction de politiques et de critères départementaux.

Un rappel des procédures ainsi que les dossiers à remplir et quelques conseils seront prochainement mis à disposition dans un onglet spécifique sur le site de l'Association.

Changement de gouvernance et plan d'action 2017-2018 de l'AFMBD :

Pour des raisons personnelles, Fabienne NEUFERT, notre Présidente depuis quelques années, et Hélène VERGNE, notre Vice-Présidente, ont souhaité suspendre à mi-mandat

leurs fonctions et leur participation au Conseil d'Administration (CA), tout en restant membres actives de l'AFMBD. L'assemblée les a vivement et chaleureusement remerciées pour leur total dévouement et leur action généreuse et efficace au service des patients et des familles de l'Association. .

Un autre membre du CA, Yannick BASSUEL, avait démissionné au cours de l'année 2017. Trois postes étaient donc à pourvoir au sein du CA. Trois des membres présents se sont portés volontaires : Cyrille BOURBON, Léa HIBERT et Jérôme PROIX. Ils ont été élus à l'unanimité. Suite à l'AG et aux réunions du CA, la composition du CA pour la période 2017-2018 est donc la suivante :

Bureau :

HIBERT Marcel, Président
GUILLOT Ludovic, Vice-Président
d'HAUTHUILLE Jean-François, Secrétaire
KURZ Régine, Trésorière

Administrateurs :

BOURBON Cyrille
CANAL Sébastien
COATANHAY Lena
DELACOURT Amélie
HIBERT Léa
PROIX Jérôme
SINTES Alexandre.

Marcel HIBERT, nouveau Président, rappelle que la raison d'être de l'Association est de tout mettre en œuvre pour pourvoir au bien-être des patients et de leurs familles. Il propose que l'Association et le CA fonctionnent en s'appuyant et en se référant à des valeurs fortes : écoute, respect, empathie, amitié, partage, sens du bien commun, plaisir.

Les missions prioritaires de l'AFMBD ont également été rappelées :

- Accueil et réconfort des nouvelles familles
- Information sur la maladie et sa prise en charge
- Orientation des patients vers les contacts médicaux de référence
- Organisation d'un forum de discussion
- Organisation de lieux de rencontres
- Soutien à la recherche et à la médecine

Ces missions ont été validées en Assemblée Générale (AG) et sont actées en CA.

Un appel à suggestions a été fait en AG sous forme de 'boîte à idées'. Les suggestions ou demandes ont été dépouillées et discutées en CA. Certaines feront l'objet de réponses personnalisées spécifiques. Les autres ont été intégrées dans le plan d'action du CA.

Le plan d'action du CA pour l'année 2017-2018 a ensuite été détaillé, en affectant la coordination et la responsabilité des différentes tâches à des administrateurs du CA ou des membres de l'Association.

Le plan d'action est le suivant :

- Transferts administratifs : Marcel, Jean-François, Régine
 - Récupération des documents, fichiers, etc. : Marcel
 - Liste et calendrier des formalités à réaliser : Jean-François
 - Tableaux de bord des finances : Régine
- Site web : Sébastien, Marcel

- Compléter les rubriques du nouveau site : Ludovic, JF, Marcel, Cyrille, Léa, tous!
- Label Honcode : Sébastien
- Système Paypal : Sébastien
- Traduction de documents intéressants : Lena
- Contacts téléphoniques :
 - Accueil nouveaux : Marcel, Alex, Régine
 - Référents spécifiques :
 - Général : Fabienne
 - Transfusion/chélation : Léa, Ludovic
 - Greffes : Jérôme, Josy
 - Grossesse, parentalité : Maëlle
 - Aides administratives : Ludovic, Jean-François
 - Recherche et thérapie : Marcel
- Forum de discussion secret Facebook : Nelly, Léa
 - Consolider le site « Les accros de BD »
 - Contrôle des inscriptions
 - Aucun lien formel avec l'AFMBD
- Week-end à Lyon : coordination du Groupe de travail : Cyrille
 - Groupe de travail : Jean-François, Jérôme, Fabienne, Amélie, Régine, etc.
 - Planning général et suivi : Jean-François
 - Lieu : Cyrille, Fabienne, Amélie
 - Environnement, logistique : Cyrille, Jérôme
 - Intervenants : CA
 - Encadrement enfants : Amélie
 - Financement : Régine
- Recherche de fonds : tous les membres du CA
 - Paypal : Sébastien
 - Initiatives AFMBD : Ludovic, Marcel, Régine, Alexandre
 - Initiatives individuelles (accord AFMBD si référence à l'association)
- Projets Séjours: Fabienne, Amélie

Pour finir ...

