

# Compte rendu de la réunion des familles 2018 de l'Association Francophone de la Maladie de Blackfan-Diamond (AFMBD)



---

*Cette année encore notre association a pu organiser une réunion des patients et des familles de l'AFMBD, du 20 au 22 octobre 2018 à Lyon. Ceci n'a été possible que grâce à la générosité renouvelée des parents, des amis, des donateurs de toute origine. Qu'ils en soient ici très chaleureusement remerciés.*

*Nos remerciements particuliers vont aux associations et aux entreprises mécènes :*

- *Domain Therapeutics (Illkirch – Bas-Rhin)*
- *Carrefour – Les boucles du Cœur (Vatan – Indre)*
- *TSR et SNHEC (Bruay - Nord)*
- *Les Vikings (Randonnai - Orne)*
- *Les Passionnés de la Route (Vaucluse)*
- *Le Centre Social Manchester (Charleville)*
- *Le Lions Club de Lyon Ouest (Lyon)*
- *Le Collège Molière (L'Aigle - Orne)*

---

Une quarantaine de familles (environ 85 personnes) ont effectivement convergé cette année vers Lyon pour cette nouvelle réunion des familles. Une fois de plus le soleil (frais) et les couleurs de l'automne étaient au rendez-vous. Les 'anciens' se sont retrouvés avec un plaisir certain alors que trois nouvelles familles découvraient pour la première fois notre association et ... d'autres malades, aussi rares qu'eux.



Nos correspondants locaux, Capucine et Cyrille, et notre Secrétaire, Jean-François, avaient trouvé un lieu d'hébergement très confortable et convivial pour les adultes comme pour les enfants, à un prix très raisonnable : le lieu de séminaires Valpré à Lyon-Ecully.

## 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 tablée 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 pris possession de leurs chambres puis ont bavardé dans le parc au soleil d'Octobre 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 :***

Comme cela en est désormais l'usage, toutes les familles ont apporté quelques spécialités de leurs régions autour desquelles nous nous sommes retrouvés dès le premier soir et à diverses reprises pour consolider de vieilles amitiés ou en créer de nouvelles, pour en sortir plus forts et combattre ensemble la maladie. 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 sympathique.

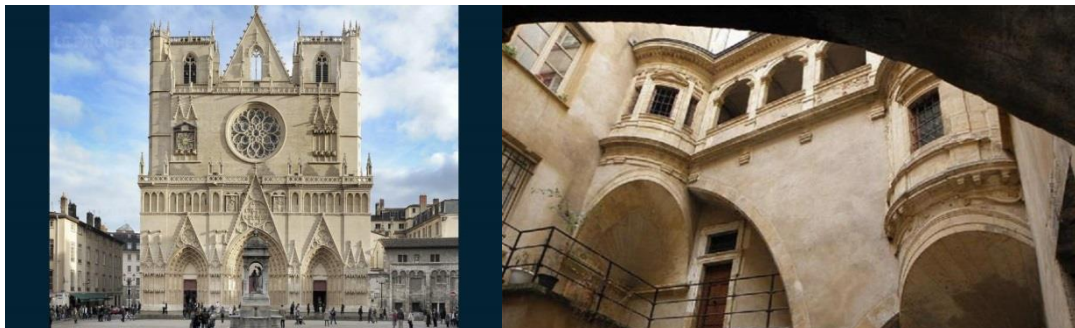
### ***L'animation pour les enfants :***

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 pour certains lors de nos précédents week-end associatifs. Ils ont pris en charge les enfants 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 de multiples activités. La journée du dimanche s'est déroulée autour d'activités de découverte et de convivialité avec une sortie au musée de la miniature et du cinéma, vivement appréciée.

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

Le Dimanche après-midi est gardé libre pour permettre de décompresser un peu, d'évacuer les émotions et de partager un moment de chaleur et d'amitié avec les familles présentes. Nous nous sommes regroupés pour envahir un métro lyonnais et nous retrouver à l'entrée

du Vieux Lyon, au pied de la Cathédrale Saint-Jean. Cyrille et Capucine se sont improvisés guides et ont conduit leurs groupes dans les traboules, les vieilles rues et les quartiers plus bourgeois de l'Hôtel de Ville et de l'Opéra. La ville était superbe, une belle découverte pour beaucoup d'entre nous. La marche s'est terminée dans les brasseries ou les pâtisseries avant de reprendre le métro et de rejoindre notre coin de verdure.



### ***Veillées :***

Après les repas du soir, l'ambiance était propice à la détente, autour des spécialités locales et de nouvelles discussions en comités restreints. Un cours de danse Africaine a même permis de se dépenser un peu...Merci au professeur improvisé .....



## L'Assemblée Générale Ordinaire :

Chaque week-end des familles est l'occasion de réunir l'Assemblée Générale Ordinaire (AGO) qui préside au bon fonctionnement de l'association. Le compte-rendu de cette AGO est disponible sur le site internet de l'association. En bref :

- Marcel Hibert, Président 2017-2018, a rappelé la composition du Conseil d'administration 2017-2018 et les valeurs et missions de l'AFMBD.
- Le rattachement définitif du siège social de l'AFMBD à l'Hôpital Saint-Louis à Paris a été ratifié par l'assemblée.
- Environ six familles ou patients ont rejoint l'association au cours de l'année écoulée.
- L'association a mis à jour ses fichiers et mailing pour optimiser sa communication vers ses membres.
- Le site web a été fortement structuré et actualisé pour améliorer la communication vers les patients, leurs familles et le grand public. Son optimisation encore nécessaire a été longuement discutée et sera implémentée en priorité lors de l'année suivante.
- Une page Facebook de l'AFMBD sera créée pour servir d'interface et de relais vers le site web et le groupe fermé de discussion « Les accros de BD ».
- L'anémie de Blackfan et Diamond est bien répertoriée et documentée sur les sites institutionnels dédiés aux maladies rares : Orphanet et la filière MaRIH. Un document « Focus Handicap sur l'anémie de Blackfan-Diamond » vient d'y être mis en ligne pour informer les médecins et permettre aux patients de mieux préparer leurs demandes de soutien à la MDPH.
- Des plaquettes ainsi qu'un document générique de demande de sponsors ont été préparés et sont désormais à disposition des membres.
- Divers donateurs (industries, associations, particuliers) ayant abondé généreusement au budget de notre association ont été vivement remerciés.
- Des actions de communication ont été faites auprès du public, par exemple auprès de collégiens avec le programme de l'Education Nationale « Parcours Santé et Citoyenneté ».
- Un séjour Vacances d'une semaine a été organisé par Fabienne et Amélie pour les enfants atteints de la maladie, à proximité de La Rochelle. Un compte-rendu a été présenté par Luc sous forme d'un montage photo particulièrement réussi et convaincant. Comme les précédents, ce séjour a eu un impact extrêmement positif sur les enfants.
- La trésorière de l'AFMBD, Régine Kurz, a présenté le bilan financier et a obtenu le quitus financier de l'Assemblée Générale à l'unanimité.
- Le Conseil d'administration obtient le quitus moral de l'Assemblée Générale à l'unanimité.
- Le nouveau CA de l'AFMBD a été élu à l'unanimité pour deux ans. Il est composé de : Marcel HIBERT, Président, Ludovic GUILLOT, Vice-Président, Régine KURZ, Trésorière, Cyrille BOURBON, Secrétaire et les membres Lena COATANHAY, Amélie DELACOURT, Nelly DOUCET, Luc GUYOT, Jean-François d'HAUTHUILLE, Léa HIBERT, Jérôme PROIX et Alexandre SINTES.
- Deux sites se sont portés candidats pour l'organisation des prochains week-ends des familles : Toulouse et le Berry. Les familles candidates à l'organisation présenteront une première étude de faisabilité au CA qui décidera du site choisi sur la base de ces documents lors de sa réunion de Janvier.

## La rencontre avec une psychologue

Nous avons décidé cette année de faire appel à une psychologue spécialisée dans le suivi d'enfants malades chroniques et de leurs familles pour nous éclairer sur les impacts de la maladie sur le ressenti et le comportement des patients, de leur fratrie et de leurs familles. Madame Alice Protière, psychologue attachée à l'Hôpital Mère-enfant de Lyon, a brossé un tableau complet des problèmes psychologiques et relationnels liés à ce contexte.

*Problèmes dans l'équilibre familial :* cet équilibre est déjà fragilisé au moment d'une naissance. La maladie vient bousculer davantage cet équilibre. L'impréparation au problème et la brutalité de l'annonce provoquent une fracture de l'imaginaire projeté par la famille par rapport à « l'enfant idéal », « comme nous mais en mieux ». Le psychologue peut redonner une capacité de créativité par rapport à la gestion de la famille pour retrouver un équilibre entre surprotéger son enfant et le conduire à l'autonomie. Il faut décharger les parents de la culpabilité en nommant les difficultés pour les circonscrire et redonner un cadre. C'est vrai de toutes les familles, touchées par une maladie ou non.

*Vécu de l'enfant :* ce vécu est spécifique à tout malade et il dépend de l'âge. L'enfant peut souffrir de douleur, fatigue, perte d'autonomie, d'altération du sentiment de liberté, d'une perte de maîtrise du corps, des pensées, des émotions, d'une désynchronisation par rapport aux autres enfants, ce qui peut conduire à une souffrance ou une révolte. Les parents et un psychologue peuvent les aider à se projeter dans l'avenir pour se former un imaginaire et se développer selon leur propre personnalité qui doit être valorisée.

*Vécu de la fratrie :* La fratrie peut également souffrir de la maladie. La rivalité classique entre frères et sœurs vis-à-vis de leurs parents peut être exacerbée ou au contraire refoulée. Il peut y avoir une inquiétude à n'être pas autant aimé que le frère ou la sœur malade ou à ne pas l'aimer suffisamment. Il faut encourager les familles à partager du temps spécifique avec les frères et sœurs. Il faut également leur faire partager quelques moments difficiles de la vie de leur frère ou sœur malade pour leur montrer qu'on ne partage pas avec lui du plaisir dont ils pourraient être jaloux. Ils doivent également comme les parents faire le deuil du frère ou de la sœur « idéale ». Il y a un équilibre à trouver pour que le frère ou la sœur soient reconnus avec leur propre identité.

*Vécu de la famille :* en général, la mère prend le premier rôle. La demande de l'enfant d'interaction privilégiée soit avec le père soit avec la mère peut changer avec l'âge. Il faut entendre ensemble ce qui progresse ou pas sans négliger de prendre du temps pour soi-même pour garder son propre équilibre. Il est important d'associer dans la mesure du possible les grands-parents qui peuvent également souffrir de la situation et aider à la gérer positivement. En cas de problème et de manière générale, il faut essayer de parler du soutien attendu de l'autre et apporter soi-même du soutien à l'autre. Cela peut prendre la forme de cadeaux, de paroles valorisantes, de gestes d'amour, de temps partagé, etc. Il faut reconnaître et valoriser les efforts faits par l'autre, se former tous les deux, discuter de stratégies d'ajustement et mieux se projeter, ensemble.

Alice Protière a ensuite ouvert le dialogue avec les familles présentes. L'échange d'expérience entre patients adultes et familles a pu s'exprimer. La psychologue a prodigué quelques conseils. En vrac :

*Annoncer la maladie de l'enfant à l'école* : présenter l'enfant lui-même à l'enseignant, se préparer à cette présentation, ne pas transmettre votre inquiétude et votre angoisse aux enseignants, montrer que la maladie est bien cadrée pour éviter que copains et enseignants projettent au-delà. Les enseignants doivent comprendre leur place : enseigner.

*Positiver la maladie* : la maladie peut représenter un facteur d'ouverture aux autres, une révélation de forces insoupçonnées pour dépasser les difficultés et vivre plus intensément.

*Parler ou pas de sa maladie* : Alice Protière souligne l'importance de l'authenticité, d'être reconnu tel qu'on est et de délier la parole, d'ouvrir le dialogue. C'est toujours plus bénéfique que la rétention. La maladie entre dans une globalité de l'identité et doit enrichir. Elle crée un changement de la relation au temps, permet de mieux identifier ses objectifs de vie, de vivre plus intensément, de rechercher plus activement le sens de la vie. Elle procure par ailleurs une meilleure capacité d'empathie, une plus grande authenticité, une identité unique, un plus fort potentiel de construction de soi, de projection et de construction de sa vie, d'adaptation.

La réunion se termine par une lecture d'un passage du Petit Prince de Saint-Exupéry, qui vient illustrer poétiquement cette discussion.

Nous remercions chaleureusement Madame Alice Protière d'avoir guidé et illuminé ces instants de partage qui continueront de germer et de s'épanouir dans nos têtes.

## Les présentations des médecins et chercheurs :

Cette année nous avons eu trois 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 présentation a été faite par le Professeur Marc Nicolino, chef du service d'endocrinologie et de diabétologie pédiatriques au CHU de Lyon, la deuxième par le Dr Isabelle Thuret, du service d'hématologie pédiatrique de l'hôpital de la Timone à Marseille et enfin le Dr Thierry Leblanc, notre médecin référent, est venu comme d'habitude pour nous donner une présentation détaillée des actualités scientifiques et médicales 2018 et répondre à nos questions. Les diaporamas des présentations sont consultables sur le site web de l'AFMBD ou peuvent être obtenus sur demande. ***Que ces médecins et chercheurs soient remerciés pour leur implication bénévole auprès de notre association et pour leur action au quotidien auprès des malades.***

***ABD et croissance*** : Prof. Marc Nicolino, chef du service d'endocrinologie et de diabétologie pédiatriques au CHU de Lyon

De manière générale, la croissance est sous contrôle hormonal et elle est multifactorielle. Elle dépend en effet de la taille des parents, de la taille à la naissance, démarrage de la puberté. Une petite taille peut apparaître par cassure de la courbe de croissance ou être déjà présente à la naissance et rester inférieure à la normale durant la croissance. De nouvelles courbes de croissance ont été validées en 2018 pour tenir compte de l'évolution de la population. Elles sont disponibles sur internet, auprès des pédiatres et dans les nouveaux

cartes de santé. Elles permettent de contrôler la position et l'évolution de votre enfant par rapport à la fenêtre considérée comme 'normale'.

Dans le cas de l'anémie de Blackfan et Diamond, un retard est parfois observé dès la naissance ou il peut apparaître suite à l'anémie elle-même, ou aux traitements (accumulation de fer dans l'hypophyse et le foie suite aux transfusions, corticoïdes).

Le retard de croissance ou une puberté précoce (néfaste) peuvent être objectivés par radiographie en observant l'âge osseux. La période de la puberté est la dernière chance de rattraper un retard statural. Il faut surveiller l'âge osseux avant cette puberté, vers 8 ans ½ pour les filles (apparition des mamelons et premières règles), 9-10 ans pour les garçons (augmentation de taille des testicules).

Le traitement de choix, bien maîtrisé, est l'administration d'hormone de croissance (Growth Hormone, GH). Elle n'est actuellement autorisée (et prise en charge par la sécurité sociale) que pour 6 indications dont ne fait pas partie l'ABD. Des traitements peuvent cependant être envisagés au cas par cas (ex. : injections de testostérone pour un garçon à partir de 14 ans lorsqu'un retard de puberté est diagnostiqué). Ces traitements sont efficaces et peu dangereux.

**Surcharge en Fer :** *Dr Isabelle Thuret (service d'Hématologie Pédiatrique, Hôpital de la Timone, Marseille).*

A notre demande, le Dr Thuret nous présente la problématique de la surcharge en fer associée aux poly-transfusions de globules rouges.

Le stock normal de Fer par individu adulte se situe entre 3 et 5 g. L'équilibre dans le corps est maintenu par absorption de Fer à partir de la nourriture et élimination par desquamation des cellules, notamment de l'intestin. Les 2/3 de ce Fer sont contenus dans l'hémoglobine, pigment rouge des globules sanguins, nécessaire au transport d'oxygène. L'essentiel du fer nécessaire à l'érythropoïèse provient de son propre recyclage, l'organisme récupérant le fer des vieux globules rouges pour en fabriquer de nouveaux.

Le fer est stocké et transporté dans une protéine, la transferrine, qui nous protège de sa toxicité. Lorsque les transferrines sont saturées, le fer reste libre et pénètre dans les tissus et les cellules où il agit et devient toxique comme oxydant.

Pour l'ABD, 40% des patients sont transfusions-dépendants. Lors des transfusions, chaque culot de globules rouges transfusé apporte 180 à 200 mg de fer qui ne peuvent pas être éliminés par voie naturelle et qui s'accumulent dans les tissus. Sur la base de données anciennes (antérieures à 2005), la surcharge en fer était responsable de 23% des décès (2006, DBA American Registry). Les principaux organes touchés étaient le cœur et le foie avec une insuffisance cardiaque, des troubles du rythme de la conduction ou une cirrhose hépatique. Les risques de surcharge en fer endocrinienne (hypogonadisme, diabète, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie et insuffisance surrénalienne, ostéoporose) ont aussi été évoqués.

L'utilisation régulière de chélateurs du Fer depuis une trentaine d'années devrait réduire très significativement ces risques. Il convient d'assurer une surveillance régulière. L'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque ne permettent de détecter que les

anomalies tardives. Le dépistage à un stade pré-symptomatique doit se faire par IRM cardiaque et hépatique annuelle à partir de 4 ans.

Entre ces contrôles tissulaires, la surcharge en Fer est suivie régulièrement par dosage de la ferritine dans le sang. Cette ferritine est une protéine qui stocke et transporte le Fer. Ce test est facile d'accès, peu coûteux. Chaque dosage reste approximatif car le taux de Ferritine peut être affecté transitoirement par des facteurs tels qu'une infection ou une inflammation. Ce qui est informatif c'est de suivre l'évolution de ce taux sur des périodes de plusieurs mois pour identifier une tendance à la hausse au-dessus des seuils tolérables. Les dosages sont bien corrélés au fer hépatique mais peu informatifs sur le fer stocké dans le cœur. Les seuils à prendre en compte sont les suivants :

Les taux de ferritine doivent être mesurés tous les mois (au pire tous les trois mois). Au seuil de 1000 ng/mL, une surcharge est avérée et il convient de traiter par des chélateurs du fer. Un taux de 2500 ng/mL est considéré comme un niveau très sévère. La concentration hépatique en fer doit être suivie par IRM tous les 1 à 2 ans à partir de 4 ans. Un taux de 3 à 7 mg/g de Fer correspond à une surcharge avérée, le taux de 15 à 20 mg/g comme une surcharge sévère. La concentration cardiaque en Fer doit être mesurée par IRM tous les 6 mois à 2 ans, à partir de 6 ans. La surcharge est mesurée par une valeur de Temps de rétention T2. A 20 millisecondes (ms) la surcharge est présente, à 10 ms elle est sévère avec probabilité d'accident cardiaque dans l'année.

La surcharge en Fer dépasse les seuils tolérables (1000 ng/mL) après quelques années de transfusion seulement. Le traitement par des chélateurs de Fer doit donc débuter très tôt, après 10 à 20 transfusions, et doit être suivi à vie, aussi rigoureusement que possible pour éviter tout problème. La surcharge en Fer est par ailleurs un facteur d'échec lors des greffes de moelle.

Trois chélateurs sont principalement utilisés actuellement.

- La Deferoxamine (Desferal) est donnée par voie sous-cutanée du fait de sa rapide dégradation dans le corps. Ce complexant du Fer est très bien toléré à long terme s'il est correctement administré. Il peut rarement présenter une toxicité pour l'ouïe et la vue à long terme si il est administré trop vite ou à trop forte dose.
- La Deferiprone (Ferriprox) est administré par voie orale. Il est très efficace pour protéger le cœur, seul ou en association avec la Deferoxamine. Il peut cependant engendrer des effets secondaires graves notamment une agranulocytose (disparition des globules blancs). Les patients et les familles doivent être bien éduqués à son usage pour éviter tout problème, en consultant notamment un centre d'urgence en cas de fièvre.
- Le Deferasirox (Exjade) est administré oralement à des doses relativement faibles. Il a démontré son efficacité dans diverses situations. Il peut provoquer des troubles digestifs et rénaux importants qu'il convient de surveiller. Des pancréatites sont rares mais peuvent apparaître. C'est devenu le traitement de première intention pour contrôler la surcharge en Fer chez les patients BD. De nouvelles formulations sous formes de comprimés de 90 mg, 360 mg et 180 mg seront disponibles en 2019 et permettront d'adapter les doses aux besoins. Ils peuvent être pris au cours d'un repas léger ou à jeun, dissous ou écrasés dans une petite quantité de nourriture non solide. Les effets indésirables restent identiques : rénaux (tubulopathie proximale), hépatiques (cytolyse), cutanés ou plus rarement insuffisance hépatique, complications biliaires, pancréatite, leucopénie et thrombopénie, ulcérations et hémorragies digestives, baisse acuité auditive, cataracte.



La combinaison de deux chélateurs est possible et efficace. Elle permet de combiner les avantages et de limiter les inconvénients de chaque médicament.

L'observance thérapeutique est primordiale. Elle est rendue difficile par le fait que la surcharge en Fer ne se voit pas et ne fait pas mal au quotidien. Il peut y avoir lassitude à suivre le traitement, voire rejet notamment à l'adolescence. Il faut absolument être vigilant et pédagogue pour veiller à rester sous les seuils de toxicité.

**Anémie de Blackfan Diamond : Actualités 2018.** 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 323 patients BD dont 166 de plus de 18 ans. Un des objectifs de ce registre est de tenter de corréler le génotype (défaut génétique) avec le phénotype (manifestations visibles de la maladie). 20 à 25 nouveaux ADN sont analysés par an.
- 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 41 articles depuis un an (Octobre 2017 – Octobre 2018) : 14 revues générales, 6 études cliniques, 9 études génétiques et 9 articles de recherche fondamentale. Peu de données intéressantes pour la majorité des patients ont été publiées cette année. On note une confirmation d'une prédisposition au cancer chez les patients ABD avec une incidence cumulée de 13,7 % à l'âge de 45 ans. Il n'y a pas de recommandations particulières de suivi autre que celles données habituellement à la population générale. De nouvelles méthodes de diagnostic de cancer sont actuellement en développement (technique de 'biopsie liquide') et seront disponibles dans les prochaines années pour permettre un dépistage et un traitement précoces.

*Conférence de Consensus :*

Une nouvelle conférence de consensus s'est tenue à Atlanta le 10 Mars 2018, sous les auspices de l'association américaine de l'ABD ([www.dbafoundation.org](http://www.dbafoundation.org)). Peu de nouveautés ont été présentées par rapport à la réunion de Freiburg de Septembre 2017 (voir comptes-rendus précédents sur le site AFMBD). L'un des objectifs de la communauté des médecins et chercheurs travaillant sur l'ABD est d'actualiser les recommandations aux praticiens (Guidelines). Par exemple, prenant en compte leur expérience et leurs observations les plus récentes, le groupe d'experts recommande désormais : un seuil transfusionnel de 9 g/dL quel que soit l'âge du patient ; un objectif de chélation avec une ferritine entre 300 et 500 µg/L et des IRM du foie et du cœur normales ; une première IRM à 5-6 ans ; la greffe avant 5 ans pour les enfants dépendant de transfusions, seulement avec un donneur 100% compatible. Concernant la greffe, les conclusions de l'expérience française sont les

suivantes : grâce à une meilleure sélection des donneurs (fratrie ou donneur avec compatibilité de 10/10), aux progrès des soins complémentaires et à des greffes plus précoces, le taux de réussite atteint désormais 95% (soit 5% de décès).

#### *Traitements de l'ABD :*

En complément des traitements établis (transfusions, corticoïdes et greffe de moelle), la recherche de traitements alternatifs se poursuit. On relève principalement des études complémentaires avec la leucine, la recherche de petites molécules actives par criblage et la perspective de thérapie génique.

- **Leucine :** La leucine avait été rapportée comme efficace dans une étude tchèque en 2007. Une étude américaine portant sur 43 patients de plus de 2 ans vient d'être communiquée. Avec une administration de 700 mg/m<sup>2</sup> trois fois par jour pendant 9 mois on observe une amélioration faible des besoins de transfusion sur un très petit nombre de patients (moins de 10%) ainsi qu'une amélioration de l'état de santé général des patients (appétit, croissance) due à l'effet anabolisant de cette substance. Il est actuellement envisageable de traiter à doses plus fortes, éventuellement en association aux corticoïdes (sous contrôle médical).
- **Le criblage de petites molécules :** grâce à des tests robotisés, il est possible de tester rapidement des collections de molécules afin d'en découvrir certaines ayant un effet positif sur la différenciation vers les globules rouges. Trois initiatives de ce type ont conduit à de nouvelles pistes. Aux Etats-Unis, la molécule Smer28 augmente l'autophagie cellulaire et provoque la maturation de cellules porteuses de mutations ABD en globules rouges in vitro mais aussi dans deux espèces animales. Un partenariat est en cours pour comprendre le mécanisme d'action de cette molécule et voir si elle est optimisable en médicament potentiel (S Doulatov, M Hibert). En Australie, des molécules sont actives en agissant sur la voie P53 ce qui soulève quelques craintes par ailleurs concernant leur toxicité (cancer) à moyen terme. En Suède, une équipe a découvert une famille de molécules actives dans leur test et qui agissent par le même mécanisme cellulaire. Ces composés sont actuellement en cours d'optimisation, trois d'entre eux se montrant toujours actifs dans des modèles murins. A suivre.
- **Thérapie génique :** Le groupe de Stefan Karlsson a publié depuis plusieurs années un essai de thérapie génique RPS19 réussi sur la souris, mais rien depuis. Par contre le groupe du Prof. Juan Buren à Madrid a entrepris avec succès le traitement de l'Anémie de Fanconi, proche de l'ABD mais plus sévère. Le Dr T Leblanc a initié une collaboration avec eux pour transposer l'étude à l'ABD. Quelques patients ABD français ont déjà donné de leur moelle pour mettre au point les essais préliminaires in vitro. Les premiers résultats confidentiels semblent encourageants et le partenariat se poursuit activement. L'intérêt de cette approche serait de ne pas avoir à détruire la moelle du receveur avant la greffe par les cellules du patient corrigées et donc de présenter une totale innocuité.

#### *Recherche de mutations génétiques :*

Actuellement, 70% des patients français sont génotypés (sur 327, 190 sont finalisées, 105 en cours). On note 42% de mutations sur RPS19, 18% sur RPL5, 15% sur RPS26, 10% sur RPL11, 6% de délétions, 3% sur RPL35a, 1 à 2% sur d'autres gènes (RPS24, RPS17, etc.) La recherche de la mutation RPS19 est simple et rapide. De nouvelles techniques de séquençage (Next Generation Sequencing, NGS ; CGH-Array) permettent d'accéder de plus en plus rapidement à des mutations plus rares, à des mutations multiples et à des délétions. Le génotypage se poursuit (Prof. Lydie Da Costa).

**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 : Quelle est l'origine de la maladie*

R : Il s'agit d'une maladie génétique résultant de la mutation d'un gène intervenant dans l'érythropoïèse (fabrication des globules rouges sanguins). Ces mutations affectent typiquement des protéines constituant le ribosome, ensemble complexe de molécules responsable de la production de toutes nos protéines. Cette mutation était généralement sporadique, c'est-à-dire due au hasard des erreurs commises régulièrement par nos cellules lors de leur production. Dans ce cas il n'y a pas de risque que d'autres enfants soient touchés. Par contre, avec les progrès des traitements, il y a maintenant des patients Blackfan Diamond adultes qui peuvent transmettre leur défaut génétique à leur descendance (1 risque sur 4). Tous les groupes sanguins peuvent être concernés par ce type de mutation.

*Q : Quelles sont les caractéristiques de la maladie aux différents âges ? Quelles autres pathologies associées peuvent survenir avec le temps?*

R : Dans l'utérus, avant la naissance, l'érythropoïèse est maintenue. Elle s'éteint quelques mois après la naissance. Des cas d'anémie prénatale commencent à être identifiés et peuvent éventuellement être traités par des transfusions in utero (rare) avec des risques associés.

A la naissance le diagnostic n'est pas simple. Il faut suivre la numération sanguine, voire détecter la mutation si elle est attendue (parents BD).

Pendant la première enfance, les aspects cliniques sont dominés par le traitement de l'anémie (transfusions la première année et au-delà si nécessaire ; corticoïdes), la prise en charge d'éventuelles malformations, la prise en charge de l'excédent de fer en cas de polytransfusions, le traitement des effets secondaires des corticoïdes et la prise en charge du retard statural éventuel (taille). Un retard de croissance peut être observé, pour de multiples causes : la maladie elle-même, l'anémie chronique, les corticoïdes, la surcharge en fer. Le suivi par un endocrino-pédiatre est nécessaire. Des traitements existent (hormone de croissance. Voir conférence du Prof. Nicolino).

A l'adolescence, ou juste avant, l'interruption des corticoïdes et un retour temporaire aux transfusions est à considérer pour laisser s'établir la phase de croissance principale. La 'crise d'adolescence' conduit parfois à un refus des traitements : il faut y veiller. Il peut y avoir un impact psychologique sur la sexualité et la reproduction (retard pubertaire). Il y a aussi des difficultés pratiques et psychologiques à passer d'un suivi en milieu hospitalier pédiatrique, relativement protégé, à la médecine d'adulte. Veillez à accompagner les adolescents dans cette période de transition.

A l'âge adulte, il y a peu de données publiées. On observe parfois des 'rechutes' de l'anémie pour les adultes en rémission ou sous corticothérapie. La tolérance de l'anémie est moins bonne (fatigue) du fait de l'activité et de la dépense d'énergie accrues. Il y a un risque légèrement supérieur d'apparition de cancer comparé à la population générale. Il y a également des risques d'ostéoporose (donc de fractures osseuses) pour les patients traités aux corticoïdes et des risques de calculs rénaux pour les patients sous chélateurs de fer.

Pour la reproduction, il faut demander un conseil médical spécialisé. La procréation médicalement assistée peut être envisagée. La grossesse est à risques pour l'enfant qui risque d'être éventuellement atteint et pour la mère qui a des risques augmentés de complications. Il faut donc anticiper et accompagner la grossesse avec un support transfusionnel plus élevé et un suivi dans des maternités de Niveau III.

***Pour finir ...***

***Merci aux organisateurs, aux généreux donateurs ... et nous comptons sur vous pour notre prochaine réunion des familles en Octobre 2019 !***

