

**Association Française contre la Maladie de Blackfan et Diamond  
(AFMBD)  
Assemblée Générale du 23 Juin 2001  
Compte Rendu**

Les membres et le Conseil Scientifique de l'AFMBD ont été convoqués en Assemblée Générale le 23 Juin 2001 à Paris.

Après quelques mots d'accueil par Gilles et Ahbla Mulato, un tour d'horizon scientifique et thérapeutique a été présenté par le Professeur Gil Tchernia (Hôpital du Kremlin Bicêtre), suivi d'une présentation spécifique concernant la chélation du fer par le Professeur Robert Girot (Hôpital Necker).

**Résumé de l'intervention du Pr. Gil Tchernia :**

M. le Professeur G. Tchernia tient à remercier M. et Mme Mulato pour leur persévérance à réunir les membres de l'association. Il souligne l'importance de l'AFMBD, courroie de transmission essentielle entre les malades et le réseau de médecins s'intéressant à la maladie. Différents points seront abordés lors de son intervention:

***Les progrès de la recherche :***

1) Registres de malades:

Les registres permettent de regrouper les dossiers médicaux des malades et de leurs familles afin de mieux analyser les causes et le développement de la maladie sur une population de taille significative.

*Le registre français* des malades Blackfan-Diamond qu'il a rassemblé comporte actuellement 175 malades dont 20 étrangers. L'état de santé de ces malades étrangers est généralement très préoccupant car les traitements (en particulier la chélation du fer) sont inexistantes faute de moyens. Le principal problème rencontré au niveau du registre français est le suivi des malades qui ont déménagé et des adultes qui vont bien (guéris ou sous corticothérapie légère). Pour affiner les statistiques, il faudrait retrouver ces malades et le Professeur Tchernia compte sur l'association pour l'aider à mettre à jour ce fichier.

*Un Registre Européen* a été constitué depuis 1993 grâce à la très bonne entente et concertation instaurée entre divers laboratoires anglais, italien, suisse, portugais, allemand et suédois. Ces réunions ont permis d'harmoniser les attitudes thérapeutiques et d'adopter des protocoles thérapeutiques optimisés similaires. Un des fruits de cette collaboration fût notamment la caractérisation du gène RPS 19 impliqué dans la maladie de BD pour un certain nombre de patients.

*Un Registre International ("Club")* est en gestation en collaboration avec les USA, en particulier grâce en partie à la fondation Daniella-Maria ARTURI qui organise une réunion annuelle (Amérique du Nord) et a permis de rassembler un registre simplifié réunissant 800-900 malades, ce qui représente un "vivier" très important pour la recherche thérapeutique.

Dans ces registres sont classés et étudiés les paramètres suivants : anomalies immunitaires; malformations; retards de croissance et corrélation avec la corticothérapie; taux de cancer-leucémie.

## 2) Génétique :

La mutation RPS19 (gène DBA1) intervient dans 25 % des cas de Blackfan familiaux ou sporadiques. Ça peut être un phénotype silencieux c'est-à-dire qu'un parent, un frère ou une sœur peuvent avoir la mutation mais ne pas être malade. Ils peuvent ne présenter aucun symptôme, ou avoir des globules rouges un peu plus gros que la normale, ou présenter une augmentation de l' Adénosine Déaminase sans présenter d'anémie sévère. Ceci suggère l'existence de facteurs déclenchants associés à cette mutation génétique et non encore caractérisés.

Un deuxième gène vient d'être localisé (DBA2) par l'équipe de Anna Gasda (Boston) sur des familles polonaises: il se situe sur le chromosome 8P mais sa localisation précise, la protéine qu'il code et sa fonction ne sont pas encore déterminées. Les anomalies des gènes DBA1 et DBA2 se retrouvent chez 70% des patients. Il se pourrait qu'un troisième gène existe (DBA3 ) pour les 30 % restant.

Il semble donc que le tableau génétique soit complexe avec l'implication de plusieurs gènes dépendant ou non l'un de l'autre et qu'une anomalie de l'un n'entraîne pas forcément la maladie. Deux conclusions s'imposent à ce jour : 1) cette situation invalide un diagnostic anténatal 2) il faut étendre et affiner l'enquête génétique.

## 3) Recherche *in vitro* et sur cellules :

Les cultures *in vitro* (cultures de cellules de moelle osseuse de patients BD ou de cellules modèles) permettraient de voir en quoi elles sont différentes des autres et de voir les conséquences des mutations DBA1 et 2. Le Dr Laure Croisille a déjà montré lors d'expériences préliminaires des différences entre cellules normales et avec mutation RPS 19. Des problèmes de normalisation de la culture restent à résoudre pour étendre l'étude. A terme, ce type d'expérience permet d'explorer les possibilités de thérapie cellulaire.

Des modèles animaux sont développés. Des souris où l'on a inactivé le gène RPS19 (Lydie da Costa ) sont en cours de préparation. Si ces animaux sont viables et développent des symptômes proches des symptômes humains, ils représenteraient d'excellents modèles pour étudier la fonction associée à ce gène mutant et développer des médicaments. L'équipe de Dahl en Suède poursuit également ses recherches dans cette direction.

La drosophile ou mouche à vinaigre peut constituer un modèle intéressant car certaines présentent un syndrome malformatif provenant du dysfonctionnement de plusieurs protéines ribosomiales (comme le RPS19).

En résumé, les recherches progressent vite, visant à faire le lien entre les gènes BDA caractérisés et les manifestations de la maladie.

### ***Les progrès des traitements:***

- La corticothérapie a diminué au profit des transfusions : on ne fait plus de corticothérapie au-dessus de 0,5 mg/kg et par jour sur de très longues périodes.
- La chélation de fer est un acte majeur du traitement des malades polytransfusés.
- Les immunosuppresseurs (sérum antileucocytaire, cyclosporine) : essais cliniques en cours aux USA et en Egypte. Attendre les résultats.
- Métoprolol: ce médicament anti-vomissements pourrait avoir induit des rémissions chez quelques rares malades. 15 malades auraient été traités, 3 avec succès partiels dont deux en France. Cet effet pourrait être associé à une élévation induite du taux de prolactine (hormone notamment responsable de la montée de lait). Un article scientifique paraîtra prochainement permettant de

définir le taux moyen de prolactine à atteindre pour espérer obtenir un effet. Une étude clinique sera alors organisée. Patienter...

### ***Problèmes de croissance :***

Une enquête sur la croissance des malades BDA été entreprise par G Tchernia (101 dossiers traités) concernant la courbe de croissance et la taille définitive des patients. Chez les malades atteints de DBA, on remarque que beaucoup ont une petite taille à l'âge adulte qui peut être due à plusieurs paramètres : intégration dans le patrimoine génétique, corticothérapie, surcharge en fer dont l'effet sur le système endocrinien peut provoquer un retard pubertaire.

Les malades ont généralement peu de retard à la naissance. Ce retard apparaît essentiellement à la pré-puberté, du fait de la corticothérapie ou d'une surcharge en fer. La corticothérapie est à exclure durant la première année et durant la période pubertaire. Le traitement au Desféral doit être rigoureusement appliqué pour minimiser le problème chez les polytransfusés. Il est important pour affiner l'analyse des données d'envoyer au Prof. Tchernia une courbe de croissance avec indication des traitements (durée, doses et dates précises) de corticothérapies.

Les patients de petite taille sont des bons candidats pour l'utilisation de l'hormone de croissance. MAIS bien que les problèmes graves rencontrés précédemment par les jeunes patients traités (Creuzfeld-Jacob) n'existent plus (hormone de synthèse et non plus extraite), il faut être prudent car il semblerait que la survenue de maladies malignes (cancer, leucémie) soit non négligeable chez les DBA traités (26 cas rapportés : sur 5 cas d'ostéosarcomes, 2 étaient traités par hormone de croissance). Cette incidence de cancers, récemment avérée et les gros progrès réalisés dans la thérapeutique par greffe de moelle font qu'on doit se poser la question de la greffe assez tôt dans le déroulement du traitement des malades DBA. GTchernia conseille à l'Association de consulter des spécialistes du domaine au cours d'une prochaine réunion afin d'avoir le meilleur avis possible sur cette question.

La technique de la "minigreffe" (cohabitation de la moëlle malade et du greffon simultanée) est évoquée et G Tchernia pense que cette technique n'est encore qu'au stade préliminaire.

### **Intervention du Professeur Girot :**

Quels progrès ont été réalisés depuis 2 ans (dernière participation aux réunions de l'association AFMBD)? .Le professeur Girot souhaite aborder deux points : les pratiques de transfusion et la chélation du fer, avec l'apparition de nouveaux chélateurs et d'alternative potentielle au Desféral.

#### ***1) Pratiques des transfusions :***

Les globules rouges ont une durée de vie de 120 jours. Par un simple calcul, il apparaît que si l'on transfuse des poches de globules rouges pour arriver à des forts taux d'hémoglobine (supérieurs à 15) on accumule plus rapidement le fer dans les cellules ce qui en accélère la toxicité. Par contre, un taux maintenu trop bas (inférieur à 8) entretient un état d'anémie qui peut ralentir la croissance et le développement. Ceci conduit à un compromis : transfuser environ toutes les 4 à 5 semaines pour rester dans la fourchette de 8 à 12 g d'hémoglobine (transfuser à environ 8 de manière à obtenir une concentration en fin de transfusion de 12).

Suite à une question de l'audience, le Professeur Girot a expliqué avec clarté la notion de compatibilité sanguine et la nécessité de procéder au contrôle de cette

compatibilité par l'analyse des RAI 2 jours avant toute transfusion, ainsi que l'exige la loi.

## **2) Chélation du Fer :**

La chélation du fer est une nécessité vitale chez les malades polytransfusés. La difficulté de la compliance vient du fait que les effets indésirables apparaissent lentement sur le long terme.

Le traitement principal est le desféral qui a une courte durée d'action et doit de ce fait être administré de manière particulière. A dose identique de desféral, si 10 mg de fer sont éliminés après administration par voie intra-veineuse, 8 mg sont éliminés par voie sous-cutanée et 5 mg par voie intra-musculaire. Pratiquement rien ne serait éliminé par voie orale. L'administration par voie intraveineuse est réservée aux intoxications aiguës. Elle n'est plus recommandée en association aux transfusions sanguines, essentiellement pour en faciliter la gestion, le bénéfice restant limité. La voie essentielle est donc la voie sous-cutanée par diffusion.

Pour les patients traités par transfusions sanguines, l'apparition de diffuseurs de desféral (à la place de pompes) a représenté un confort supplémentaire. Les problèmes d'efficacité rencontrés peuvent généralement être résolus en améliorant la technique et les protocoles. Le Professeur Girot a pour cela mis en place un service spécialisé d'aide aux praticiens et aux parents. Le contact est :

Anne MOUNIER - Hôpital des Enfants Malades - Necker - Centre de Formation des Traitements à Domicile des Enfants.

L'apparition d'un chélateur oral du fer est discutée : ce chélateur (défériprone) a fait l'objet d'une polémique car ayant été utilisé dans certains pays (Turquie) sans les protocoles réglementaires d'AMM, il a été rejeté par la communauté scientifique. Ce médicament est maintenant accepté sous certaines conditions dans les traitements de chélation du fer en France (ce médicament est disponible uniquement dans les pharmacies hospitalières et peut se substituer au desféral pour les patients allergiques à ce dernier). La posologie indiquée (70-80mg par kilo et par jour, soit un nombre élevé de comprimés) ainsi que sa moins bonne efficacité et ses effets secondaires possibles (intolérances digestives, douleurs articulaires, chute des globules blancs, suspicion de toxicité pour le foie) n'en font pas, sauf contrainte, un bon substituant du desféral pour le Prof. Girot.

Le desféral reste le médicament de référence dans le traitement de la chélation du fer. Le Prof. Girot insiste sur la rigueur du traitement qui permet de maintenir une ferritine basse, garant de la longévité des patients. Un traitement de 40 à 50 mg /kg /jour est préconisé en sous-cutané par diffuseur ou pompe. Les nodules aux points d'injection sont moins fréquents par diffuseurs, mais il n'existe pas de diffuseur de faible volume (minimum 60 ml sur 12 heures). Le problème se pose chez les enfants où la quantité de desféral injectée (2-2,5g) ne justifie pas une dilution dans un tel volume.

Les examens préconisés pour les patients traités au desféral sont : un électrorétinogramme annuel (ERG), une mesure de potentiel auditif évoqué annuel (PAE), une mesure de ferritine régulière.

Si l'on dépasse les 1000 mg de fer par kg de poids, on encourt à long terme un danger vital.

Le desféral peut entraîner la perte de certains minéraux et une supplémentation en vitamines est préconisée (Vit. A, E, D et C). Le Prof. Girot, quant à lui, supplémente avec de l'uvéstérol.

## Questions - Réponses :

En bref :

- *Taux de réussite des greffes et séquelles associées ?*

GT: on ne doit considérer les greffes qu'avec des donneurs 100% compatibles de la fratrie. Le Dr Charlotte Niemeyer à Freiburg (Allemagne) greffe systématiquement et très tôt, avec des donneurs 100% compatibles : son taux de réussite est de 9 succès (?) sur 9 greffes.

Les progrès du conditionnement (préparation chimique et radiologique à la greffe) conduisent à moins d'effets secondaires, notamment en ce qui concerne la stérilité induite.

Le fait d'être polytransfusé (dû à une greffe tardive) n'est pas nécessairement un handicap.

Consulter les experts en greffe pour cette décision importante et toujours difficile.

La "mini-greffe" consistera à traiter les cellules souches du malade et à lui réimplanter. Elle n'en est qu'au stade très expérimental.

- *Accès à l'hormone de croissance et incidence éventuelle ?*

GT : L'utilisation d'hormones de croissance doit être envisagée au cas par cas avec les médecins traitants et résulte d'une démarche personnelle.

L'utilisation des hormones de croissance n'a pas d'incidence connue sur la prolifération du virus de l'hépatite C.

- *Faut-il alterner corticothérapie et transfusions et la corticothérapie redevient-elle efficace après interruption ?*

GT, RG : L'interruption de la corticothérapie est nécessaire dans les phases de croissance pour limiter les retards.

Rien n'indique que l'interruption de traitement à la corticothérapie entraîne un risque particulier de perte d'efficacité de ce traitement à la reprise.

- *Le taux de ferritine est-il un bon indicateur du fer stocké dans les organes ?*

RG : chez l'enfant, c'est suffisant mais chez l'adulte, les organes peuvent être surchargés en fer et la ferritine mesurée peu élevée. Il existe une technique (SQUID method) qui permet de mesurer la concentration de fer dans les organes : elle nécessite des installations coûteuses qui existent à Hambourg et à Turin mais pas en France. Un indicateur pour le foie est la détection des transaminases.

## **Bilan comptable de l'ancien bureau :**

Gilles Mulato, trésorier, a présenté le bilan financier de l'AFMBD. Ce bilan est donné en annexe à ces minutes.

Quitus a été donné à l'unanimité des membres présents.

## **Election du nouveau Bureau :**

M et Mme Mulato souhaitent abandonner la Présidence et le poste de trésorier de l'AFMBD.

Après appel à candidatures, les membres suivants ont été élus à l'unanimité :

Mme d'HAUTHUILLE, Présidente  
M. d'HAUTHUILLE, Trésorier  
Mme P. GLEMAS Secrétaire  
Mme COATHANAY membre  
M Abla MULATO, membre  
M Gilles MULATO, membre  
Mme Florence HIBERT, membre  
M Marcel HIBERT, membre

M et Mme Mulato sont chaleureusement félicités et remerciés pour leur action au sein de l'AFMBD. Sur proposition de M d'Hauthuille, Mme Ahbla Mulato est élue Présidente d'Honneur de l'AFMBD, à l'unanimité.

## **Actions envisagées :**

- Finaliser le site web de l'association (Mme Mulato);
- Organiser une rencontre scientifique et une rencontre sociale par an;
- M et Mme d'Hauthuille proposent que familles et enfants se retrouvent pour un Week-end en Septembre 2002 au centre d'accueil de l'Envol.

Une réunion du nouveau Bureau aura lieu avant la fin 2001 pour préparer les actions futures.