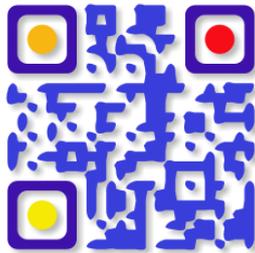




L'anémie de Blackfan Diamond

Information aux patients et à leurs familles



Produit par l'Association Francophone de la Maladie de Blackfan Diamond (AFMBD) avec le soutien de la filière de santé maladies rares MaRIH (2023).



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



Avec la collaboration du Professeur Thierry Leblanc, Centre de référence des aplasies médullaires, Hôpital Robert-Debré, Paris.



Et la collaboration et le financement de la Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques MaRIH.



Avant-propos

Ce petit guide est destiné aux malades, aux parents mais aussi à l'entourage des enfants atteints d'anémie de Blackfan-Diamond. Son objectif est de répondre à certaines de vos questions.

Parents, vous venez d'apprendre que votre enfant est atteint de l'anémie de Blackfan-Diamond (ABD) : ce fut également notre cas. Nous avons éprouvé la même angoisse que celle qui vous étreint en ce moment. Nous nous sommes posé les mêmes questions.

Avant d'aller plus loin, sachez tout de suite que les enfants et les adultes atteints de cette maladie peuvent avoir une vie normale et que vous partagerez avec eux des moments de joie et de bonheur d'une intensité et d'une qualité rares.

Vous aurez bien entendu aussi des difficultés à surmonter. L'Association Francophone de la Maladie de Blackfan-Diamond (AFMBD ; www.afmbd.org), partenaire de la filière de santé maladies rares MaRIH (www.marih.fr/), qui regroupe les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) en immuno-hématologie a été créée pour aplanir ces difficultés en permettant aux familles de partager leurs expériences. C'est l'objectif de ce petit guide, réalisé en collaboration avec le CRMR « Aplasies médullaires », auquel est rattachée l'ABD, qui répondra à vos premières questions.

Il ne s'agit en aucun cas de se substituer au corps médical. En France, des médecins très compétents suivent de près cette maladie. Ils sont à la pointe des progrès thérapeutiques et de la recherche fondamentale. Chaque malade a sa propre histoire et ses caractéristiques : seuls ces médecins sont qualifiés pour poser un diagnostic et recommander un traitement adapté à la situation particulière de votre enfant.

Nous pensons cependant que cette brochure, préparée en partenariat avec ces médecins et la filière maladies rares MaRIH, vous aidera à mieux appréhender la maladie dans sa globalité et à l'aborder plus sereinement et efficacement en collaboration avec votre médecin traitant. Ce guide est également une première main tendue pour vous inviter à rejoindre l'AFMBD et à y trouver l'écoute et l'information dont vous avez besoin (www.afmbd.org).

Sommaire

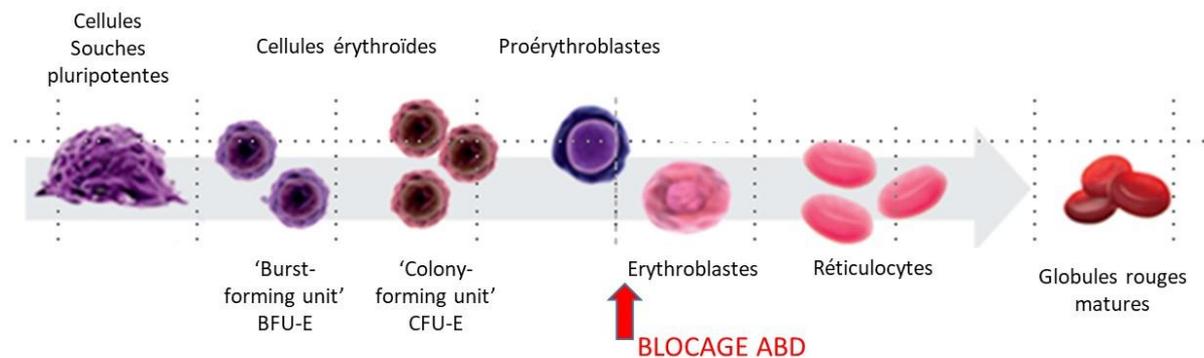
PRESENTATION GENERALE DE LA MALADIE	p 7
1. <i>Qu'est-ce que la maladie de Blackfan Diamond ?</i>	p 7
2. <i>Quelle est l'origine de la maladie ?</i>	p 8
3. <i>Comment est diagnostiquée la maladie ?</i>	p 9
4. <i>Quels sont les traitements possibles ?</i>	p 10
5. <i>Biologie et recherche</i>	p 12
6. <i>Handicaps et droits médico-sociaux</i>	p 15
7. <i>Questions / réponses</i>	p 15
TRAITEMENTS DETAILLES ET SUIVIS RECOMMANDES	p 19
1. <i>Patients sous support transfusionnel</i>	p 20
2. <i>Patients sous corticoïdes</i>	p 22
3. <i>Allogreffe de moelle</i>	p 23
4. <i>Autres traitements de l'anémie</i>	p 24
5. <i>Autres atteintes</i>	p 24
GLOSSAIRE	p 28

Présentation générale de la maladie

1. Qu'est-ce que la maladie de Blackfan-Diamond ?

L'Anémie de Blackfan-Diamond (ABD) ou érythroblastopénie congénitale, est une anémie rare, d'origine constitutionnelle, dont le diagnostic est en général fait dans les premiers mois de vie. Elle est caractérisée par une incapacité, pour la moelle osseuse, de produire des globules rouges. Les cellules souches hématopoïétiques (CSH), présentes dans la moelle osseuse, sont normalement capables de se multiplier et de se différencier permettant ainsi la production des trois principaux types de cellules sanguines : les globules blancs, qui assurent nos défenses contre toute forme d'infection, les plaquettes, qui permettent la coagulation du sang en cas d'hémorragie, et les globules rouges, en charge du transport de l'oxygène, capté au niveau des poumons et délivré à tous les tissus de l'organisme.

De la CSH au globule rouge mature, le processus de différenciation passe par différentes étapes ; dans l'ABD cette différenciation est bloquée, sans que l'on comprenne parfaitement pourquoi, lors du passage des progéniteurs érythroblastiques de type BFU-E aux CFU-E. A noter qu'il peut exister aussi, le plus souvent sans impact clinique, une atteinte des lignées granuleuse (polynucléaires neutrophiles) et plaquettaire témoignant qu'il s'agit d'une maladie globale de la moelle osseuse même si elle s'exprime avant tout par une anémie.



En pratique, le tableau clinique est dominé par une anémie qui peut, au diagnostic, être très profonde et nécessiter une transfusion. De manière associée à l'atteinte hématologique, les enfants atteints peuvent présenter un retard de croissance et des malformations congénitales de sévérité variable touchant principalement les membres (pouces en particulier) ou la face (fentes labio-palatines) et, plus rarement, des organes comme les reins, les organes génitaux externes ou le cœur.

La prévalence de la maladie est la même pour les deux sexes. En France, la population de patients est estimée à 400 à 500 cas. L'incidence annuelle est estimée à 5 à 7 cas pour un million de naissances.

2. Quelle est l'origine de la maladie ?

L'anémie de Blackfan et Diamond est une maladie congénitale (c'est-à-dire qui existe à la naissance) dont le diagnostic est le plus souvent porté avant 1 an. L'origine de la maladie est génétique. Des anomalies sur un gène du chromosome 19 ont été initialement reconnues comme responsables de la maladie dans 25% des cas. Ce gène est normalement celui permettant la fabrication par nos cellules d'une protéine appelée RPS19 (Ribosomal Protein S 19). D'autres gènes, codant également pour des protéines ribosomiques de la petite (gènes *RPS*) ou de la grande sous-unité (gènes *RPL*) ont depuis été caractérisés sur d'autres chromosomes. A ce jour le taux de patients avec un diagnostic génétique est de 70 à 80% : d'autres gènes restent à découvrir pour les autres patients.

Le plus souvent, la maladie est sporadique, c'est-à-dire qu'elle apparaît pour la première fois dans une famille, par hasard et par malchance, du fait d'une petite erreur lors de la réplication des gènes. Les parents et leur patrimoine génétique n'y sont pour rien. Les formes familiales ne représentent que 10 à 15% des malades. Le plus souvent la transmission est autosomale (c'est-à-dire non liée au sexe) et dominante, parfois sur plusieurs générations. Le parent « transmetteur » est soit connu pour être atteint d'ABD, soit « porteur sain » (la mutation est présente mais est restée, pour l'instant, « silencieuse »). Dans de très rares cas la transmission est récessive (les 2 parents sont porteurs d'une mutation et l'enfant est atteint s'il reçoit les 2 copies mutées du gène), ou liée à l'X (seul les garçons sont atteints). Dans tous les cas les parents n'y sont moralement pour rien ...

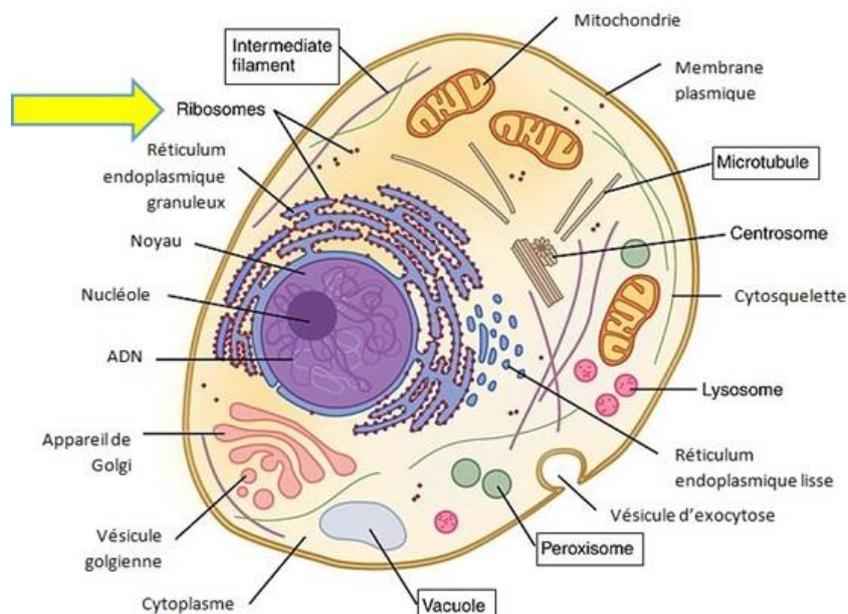
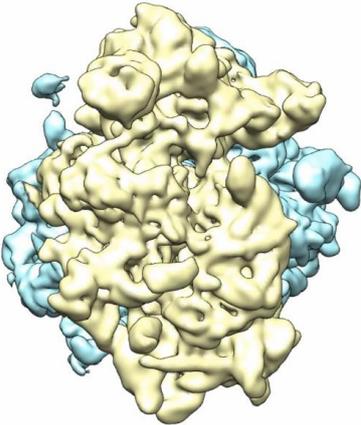
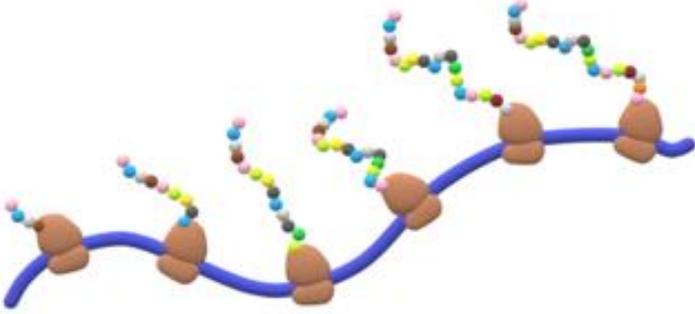


Schéma d'une cellule et de ses organites
(Source : <https://upload.wikimedia.org>)

	
<p>Structure d'un ribosome avec ses deux sous-unités RPL (bleu) et RPS (jaune)</p>	<p>Un ribosome (brun) glisse le long d'un ARN messager (bleu) et fabrique, acide aminé par acide aminé, une protéine (chaîne multicolore).</p>

(Source : <https://upload.wikimedia.org>)

3. Comment est diagnostiquée la maladie ?

L'anémie est reconnue pendant la 1^{ère} année de vie dans plus de 90 % des cas. Les signes extérieurs sont peu visibles puisqu'il s'agit essentiellement d'une pâleur puis d'une certaine fatigue, ce qui est peu facile à détecter chez un nourrisson. Souvent l'anémie est identifiée par hasard lors d'un bilan sanguin qui révèle un taux d'hémoglobine trop bas.

L'aggravation très progressive de l'anémie et la bonne tolérance clinique du petit nourrisson expliquent que le taux d'hémoglobine est souvent très bas au diagnostic. L'anémie se caractérise par une absence de réticulocytes (on parle d'anémie non régénérative) qui sont les formes jeunes des globules rouges ; une leuconéutropénie et une thrombopénie modérée (ou une thrombocytose) sont parfois associées.

La présence de malformations congénitales peut d'emblée orienter vers le diagnostic d'ABD qui devient très probable après réalisation d'un myélogramme (analyse de moelle osseuse après ponction) : l'analyse des frottis objective une érythroblastopénie : moins de 5% des éléments nucléés de la moelle appartiennent à la lignée érythroblastique. Une infection à parvovirus B19 doit être exclue. D'autres examens biologiques peuvent aider au diagnostic : mesure du taux d'HbF (interprétable après 6 mois), mesure de l'activité de l'adénosine-déaminase érythrocytaire (avant toute transfusion).

La recherche d'une mutation dans un des gènes, codant pour une protéine de structure du ribosome (familles des gènes *RPS* et *RPL*) va apporter un argument supplémentaire en sachant qu'à ce jour une mutation ne peut être identifiée, parfois après plusieurs mois d'efforts, que chez 70 à 80% des patients.

4. Quels sont les traitements possibles ?

Trois types de traitements sont proposés aux patients atteints de l'anémie de Blackfan-Diamond. Le détail est donné au Chapitre Traitements et suivis. En bref :

➤ *Les transfusions sanguines.*

Elles constituent le traitement initial (première année de vie) et sont la seule option en cas de résistance à la cortisone. Les patients sont transfusés en moyenne toutes les 4 semaines avec un rythme qui doit prendre en compte la qualité de vie. Les risques transfusionnels sont aujourd'hui pour la plupart parfaitement maîtrisés grâce à la sélection des donneurs de sang et des examens réalisés. Votre enfant devra bien entendu être vacciné contre l'hépatite B (actuellement couverte par le programme vaccinal).

Le principal effet secondaire des transfusions est l'accumulation dans les tissus du fer qui provient du sang transfusé. En effet, notre corps est capable de prélever dans l'alimentation les quantités de fer dont il a besoin pour fabriquer son hémoglobine et la stocker dans les globules rouges. Lorsque ces globules rouges meurent, le fer est en grande partie recyclé pour fabriquer de nouveaux globules rouges. Nous ne disposons donc pas en revanche de système d'élimination du fer puisqu'en principe nous le recyclons pour répondre à nos besoins. Lors des transfusions, le patient reçoit directement des globules rouges du donneur chargés d'hémoglobine qui va libérer son fer lorsque ces globules seront dégradés. Ce fer ne sera pas éliminé et risque progressivement d'aller s'accumuler dans les tissus (foie, cœur, pancréas, hypophyse...) et de les léser.

Il est donc nécessaire d'éliminer ce fer grâce à un médicament dit chélateur du fer. Il en existe principalement trois. Le premier est la déféroxamine (DEFERAL) qui se donne par perfusion sous-cutanée, la nuit. Les patients acceptent généralement très bien ce traitement que l'on s'habitue à mettre en œuvre et à gérer. Comme précédemment, les enfants et les adultes traités de la sorte vous témoigneront que leur vie est tout à fait normale. Le déférasirox (EXJADE) est un médicament plus récent capable d'éliminer le fer mais cette fois-ci par voie orale. Il est généralement efficace mais nécessite une surveillance notamment pour éviter une toxicité rénale réversible aux plus fortes doses. Un troisième chélateur, la déféripone (FERRIPROX) est de manière plus délicate car il expose, particulièrement chez les patients ABD, à un effet secondaire : l'agranulocytose ; il est utilisé uniquement en 3^{ème} intention en cas d'échec ou d'intolérance aux autres chélateurs et nécessite une surveillance particulière. Il peut aussi être donné en association : certains patients ont besoin de deux chélateurs. Les trois médicaments peuvent être alternés ou combinés selon la situation de votre enfant. Un traitement maîtrisé redonne une espérance et une qualité de vie à votre enfant très proche de la normale.

➤ *La corticothérapie.*

Elle est évaluée chez les enfants ayant dépassé l'âge d'un an. La posologie de départ est de 2 mg/kg/j. Le taux de réponse initial est de l'ordre de 70 à 80% avec une montée des réticulocytes entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour. Par la suite, les doses de cortisone sont progressivement diminuées jusqu'à identification de la posologie minimale permettant une production de globules rouges normale ou au moins satisfaisante. Certains patients sont dépendants de posologies trop élevées, ne pouvant être poursuivies sur le long terme ; ils doivent alors revenir aux transfusions. Au total environ 60% des patients restent sous corticoïdes. Les effets secondaires indésirables de la corticothérapie sont essentiellement un retard de croissance et une ostéopénie ou une ostéoporose (diminution de la densité osseuse). Dans certains cas il peut être préférable pour le patient de revenir, parfois temporairement, aux transfusions. Souvent les corticoïdes peuvent être donnés à très faibles doses et les patients Blackfan-Diamond recevant ce traitement peuvent alors avoir une vie parfaitement normale comme en témoignent les membres adultes de l'association.

➤ *La greffe de moelle osseuse.*

L'ABD peut être guérie par une allogreffe de moelle. Le consensus international actuel est de proposer une greffe chez les enfants dépendants des transfusions et ayant soit un donneur HLA-identique dans leur fratrie (il faudra bien sûr exclure la maladie chez le donneur), soit un donneur dit 10/10 (parfaitement identique), identifié dans les fichiers de donneurs volontaires de moelle. Peuvent être utilisés la moelle osseuse ou un sang de cordon familial. Dans ces conditions, et en particulier si la greffe est faite chez le petit enfant (avant 5 ans), les résultats sont très bons même s'il existe un risque de séquelles avec au premier plan la stérilité. Des greffes dites alternatives (identité non parfaite, cordons non familiaux, greffe haplo-identiques (semi-identiques) avec un des parents ou un membre de la fratrie) peuvent être indiquées en cas de complication hématologique.

Les risques associés à la greffe sont des réactions de rejet de la greffe par le receveur (rare) ou du receveur par la greffe (plus fréquente). Cette réaction, appelée maladie du greffon contre l'hôte (on parle de GVH) est de sévérité variable et peut être responsable d'un décès post greffe. Des effets secondaires (stérilité, insuffisance rénale ou respiratoire) peuvent parfois résulter du conditionnement avant la greffe ou des traitements antirejet ou anti-GVH. Les progrès dans ce domaine sont très significatifs. La greffe à partir de sang de cordon ombilical peut être privilégiée chez le petit enfant ; il est ainsi recommandé, en cas de nouvelle grossesse, d'organiser un prélèvement de ce cordon dans une famille ayant un enfant atteint d'ABD.

Un complément alimentaire très classique et très peu toxique, la leucine, a montré un effet bénéfique sur un très petit nombre de malades, plus souvent sur la croissance que sur la production de globules rouges.

Régulièrement d'autres molécules font l'objet d'évaluation thérapeutique. Les patients français ont la chance d'entretenir à travers l'AFMBD des liens très étroits avec les médecins et chercheurs travaillant sur la maladie. Nous bénéficions ainsi de la primeur des informations et pouvons parfois participer aux essais cliniques de nouveaux principes actifs.

Enfin la thérapie génique est en cours de mise au point par plusieurs équipes dans le monde dont une collaborant avec l'AFMBD. Le premier gène testé sera *RPS19* mais en cas de succès on peut espérer la mise au point de la technique pour d'autres gènes.

5. Biologie et recherche :

Il y a essentiellement deux manières d'aborder le problème de l'ABD :

- la première consiste à étudier le fonctionnement des cellules de la moelle osseuse et à caractériser la ou les anomalies potentiellement responsables de la maladie ;
- la seconde, compte tenu que la maladie est d'origine génétique, consiste à caractériser chez les patients les gènes porteurs de mutations responsables du développement anormal des cellules de la moelle.

Ces deux approches sont complémentaires et convergentes. Elles sont présentées plus en détails ci-après.

➤ *Approche par la biologie cellulaire.*

Il est en premier lieu utile de faire quelques rappels sur le fonctionnement de la moelle osseuse.

La partie centrale de l'os est creuse et remplie d'une matière spongieuse brune et rouge appelée la moelle osseuse. C'est le lieu de production des cellules du sang. Chaque jour la moelle produit des millions de cellules sanguines qui nous permettent de vivre. La moelle osseuse contient des cellules souches qui prolifèrent et se différencient selon les besoins en globules rouges, globules blancs et plaquettes. Ce phénomène est appelé l'hématopoïèse. Chaque type de cellules joue un rôle essentiel : Les globules rouges (érythrocytes) transportent l'oxygène des poumons vers toutes les parties du corps. Les globules blancs (leucocytes) aident à lutter contre les infections et sont les cellules de l'immunité. Les plaquettes permettent la première phase de la coagulation du sang.

La production de cellules sanguines est essentielle tout au long de l'existence. Les globules rouges ont une durée de vie de 120 jours environ, les plaquettes de 10 jours et certains globules blancs ne vivent qu'un seul jour et même moins. Lorsque la moelle ne fonctionne pas correctement, vont apparaître :

- l'anémie par manque de globules rouges fonctionnels, avec des signes d'essoufflement, d'asthénie, une pâleur,

- des infections par manque de globules blancs ;
- des hémorragies par manque de plaquettes.

Dans le cas particulier de la maladie de Blackfan-Diamond, il s'agit d'une anémie, c'est à dire d'un dysfonctionnement de l'érythropoïèse. L'érythropoïèse est un processus complexe au cours duquel une cellule souche de la moelle va se multiplier en passant par plusieurs états intermédiaires pour aboutir au globule rouge sanguin selon la séquence illustrée en page 7.

On observe généralement chez les malades que la différenciation s'arrête avant le stade érythroblaste, d'où le nom d'érythroblastopénie ('manque d'érythroblastes') donné à la maladie. Les cellules se multiplient et passent d'un stade au suivant en réponse à l'action de protéines appelées "facteurs de transcription" ou « facteurs de croissance ».

D'un point de vue thérapeutique, nous avons vu que de nombreux malades répondent à la cortisone (aux corticoïdes) qui donc stimule la différenciation des cellules de la moelle et permet leur maturation en globules rouges par un mécanisme pas très bien compris. D'autres facteurs stimulent ce processus dont la protéine GATA-1 dont l'importance dans l'anémie de Blackfan-Diamond a été mise en évidence.

On pourrait craindre que la rareté de la maladie, le très faible nombre de malades et l'absence de marché pour les sociétés pharmaceutiques se traduisent par une très faible activité de recherche sur ces problèmes. Fort heureusement, ce n'est pas le cas car les cellules de la moelle osseuse constituent l'un des systèmes d'étude le plus utilisé pour comprendre le phénomène général de la différenciation cellulaire et de son contrôle. De nombreux nouveaux facteurs de croissance ou molécules agissant sur l'érythropoïèse sont régulièrement découverts, ce qui doit nous laisser l'espoir que l'un d'entre eux permettra de normaliser l'érythropoïèse chez les malades Blackfan-Diamond sans effet secondaire majeur. La recherche française est bien positionnée dans ce domaine et nos enfants devraient bénéficier rapidement de toute avancée thérapeutique.

➤ *Approche génétique*

L'approche précédente consiste à découvrir les molécules "anormales " potentiellement présentes dans les cellules de la moelle des malades. Une autre approche consiste à tenter de localiser chez les patients les mutations présentes sur leurs gènes qui peuvent conduire à la production de ces molécules "anormales". Cela présuppose que la maladie n'est pas due à l'environnement (virus, toxine, etc.) mais plutôt qu'elle est d'origine génétique. Rappelons quelques bases de biologie.

L'organisme humain est un gros tas de cellules qui contiennent au cœur de leur noyau un ensemble de 23 paires de chromosomes. Ces chromosomes sont porteurs de l'ensemble du génome constitué chez l'homme d'environ 30 000 gènes dits « codants ». C'est-à-dire que chacun de ces gènes contient le code pour la fabrication d'une protéine. L'ensemble des

protéines sont nécessaires pour assurer la vie et la reproduction des cellules, des organes, des tissus, des êtres humains. Les chromosomes vont par deux et chaque individu en possède 23 paires, sachant que pour chaque paire, un chromosome vient du père, l'autre de la mère. Les deux chromosomes sont très proches et sont agencés de façon à ce que pour chaque gène sur un chromosome, il existe une autre copie du gène qui effectue le même travail sur l'autre chromosome. Ainsi nous avons deux gènes qui fonctionnent ensemble pour transmettre chaque morceau de l'information génétique. Les chercheurs ont calculé que, statistiquement, chez chacun d'entre nous, 5 à 8 gènes sur 30 000 sont défectueux (porteurs d'une mutation délétère) avec des conséquences plus ou moins grave sur la santé.

Comment détecter les gènes potentiellement défectueux ? Il faut pour cela collecter des échantillons sanguins chez un nombre maximal de patients et les membres proches de leur famille. Les gènes de chacun seront alors partiellement "décodés" et comparés pour essayer de trouver des anomalies communes aux malades, les localiser et les identifier. Une action de recherche dans cette direction est en ce moment en cours au niveau français et européen. Des bases de données (OFABD, RIME), cherchant à enregistrer tous les patients ABD, ont été constituées pour regrouper et analyser les cas. Une étude génétique est réalisée de manière systématique. Le premier gène déjà identifié comme étant en partie responsable de la maladie est localisé sur le chromosome 19 et code pour la production d'une protéine du ribosome, à l'intérieur du noyau des cellules (voir le « résumé article gène *RPS19* » sur le site web de l'AFMBD).

D'autres mutations sur des gènes codant pour des protéines ribosomales ont été identifiées. Il semble maintenant clair que des anomalies de synthèse des protéines du ribosome sont à l'origine de l'ABD. Les équipes françaises des Pr Leblanc, Da Costa et Gleizes sont en pointe des recherches dans ce domaine. Deux approches thérapeutiques pourraient alors être envisagées : la première consisterait à concevoir rationnellement ou à découvrir par test systématique une molécule (médicament) permettant de rétablir la fonction biologique déficiente ; la seconde serait la thérapie génique qui consisterait à réintroduire un gène normal dans les cellules de la moelle pour leur permettre de fonctionner correctement. Il faut cependant être réaliste et comprendre que ces deux approches nécessitent du temps (des années) et de la réussite. Il est également essentiel de soutenir les efforts des chercheurs et des médecins pour augmenter les chances de succès. Pour les patients un moyen simple est d'accepter de donner des cellules du sang, de la moelle ou de la peau pour permettre ces études. Les avancées spectaculaires du Généthon sont en ce sens exemplaires, illustrant l'efficacité pouvant résulter de la mobilisation des malades, de leurs familles, des médecins et chercheurs.

6. Handicap et droits médico-sociaux

Le document « Focus handicap » produit par Orphanet (https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/AnemieDeBlackfanDiamond_FR_fr_HAN_ORPHA124.pdf) récapitule tous les handicaps que peuvent présenter des enfants et des adultes atteints de la maladie de Blackfan et Diamond. Il est téléchargeable sur le site de l'association ou peut être fourni sur demande. Attention, votre enfant ne présentera définitivement pas TOUS ces symptômes ni leur niveau de gravité extrême, mais vous pourrez y trouver l'un ou l'autre des problèmes qu'il rencontrera. Le handicap de la maladie est principalement lié à la dépendance transfusionnelle. Les malformations dans les formes sévères de la maladie ne concernent qu'une minorité de personnes et n'ont que très rarement des conséquences fonctionnelles au long cours.

Ce document vous explique par ailleurs comment vivre avec le handicap au quotidien et récapitule également tous les droits médico-sociaux ouverts par la maladie. Il vous aidera notamment à constituer votre dossier de demande d'aide auprès des Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH).

Chaque situation est particulière et les aides / accompagnements mentionnés ne sont pas tous systématiquement indiqués, nécessaires ou accordés. Les besoins évoluent et la prise en charge doit être adaptée à chaque personne, à chaque âge et chaque situation.

Le médecin traitant, les spécialistes du centre de référence (ou de compétence), et /ou l'équipe pluridisciplinaire de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) et la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) décident du bien-fondé de l'attribution de chacune de ces aides en fonction des besoins spécifiques de la personne.

7. Questions / Réponses :

Consultez les comptes rendus des réunions de l'AFMBD sur le site web de l'association. Vous y trouverez de nombreuses réponses à vos questions de la part des spécialistes médecins, psychologues et responsables sociaux. Vous trouverez ci-dessous quelques commentaires généraux émanant de parents.

➤ *Comment réagir face à la maladie ?*

A l'annonce de la maladie, notre vie change immédiatement et radicalement, parfois pour le pire mais aussi, vous le constaterez, pour le meilleur. Le diagnostic cause évidemment un choc, une désorientation, un sentiment de colère, d'injustice et d'impuissance. De nombreux parents éprouvent également parfois un sentiment de honte et de culpabilité en prenant conscience de la nature peut être héréditaire de la maladie. C'est bien entendu injustifié. Dans

la plupart des cas, c'est juste le résultat d'un hasard malencontreux au moment de la recombinaison des gènes. Seules les lois imprévisibles de la génétique ont entraîné cet événement. Vous n'aviez aucun moyen de le prévoir et de l'empêcher. Prenez conscience que d'autres membres de la famille, comme les grands-parents peuvent également se sentir responsables de la maladie de votre enfant.

Tout comme vous n'avez rien à vous reprocher, ils ont besoin de savoir que ce n'est pas de leur faute non plus.

Face à cette situation nouvelle, chaque membre de la famille est affligé et exprime à sa manière son inquiétude pour le malade : pleurs, silence, retrait ou colère. Ces émotions sont toutes normales : chaque individu doit pouvoir exprimer ses sentiments à sa façon et ouvertement. Il aura besoin d'une oreille pour l'écouter, pas seulement au sein de sa famille, mais aussi parmi ses amis et ses proches.

Une fois ce premier choc passé, vous essaierez de comprendre ce que sera la réalité de la vie de votre enfant et de la vôtre. Et là, les nouvelles sont généralement réconfortantes : oui votre enfant vivra et vivra heureux ! Vous le verrez sourire, grandir, marcher, parler, jouer, rire, apprendre, vous le verrez devenir un adulte, se marier avoir des enfants et une existence normale. Bien sûr il y aura des difficultés, des moments douloureux à surmonter avec lui. En contrepartie, vous apprendrez à redéfinir vos valeurs, à remettre en perspective votre existence en percevant mieux ce qui en fait l'essentiel. Vous regarderez la réalité en face et vous l'aimerez pour ce qu'elle est. Avec votre enfant et votre entourage, vous allez apprendre à vivre pleinement le présent, à en extraire tout le bonheur et la densité à côté desquels vous seriez peut-être passés sans ce bouleversement dans votre vie. Vous aurez besoin pour cela de toute votre énergie. Vous découvrirez cette énergie en vous, vous la recevrez également de votre enfant lui-même, de votre conjoint ou conjointe, de votre entourage, de vos amis, du corps médical, des autres parents d'enfants Blackfan-Diamond, des « malades » eux-mêmes qui se portent généralement très bien et nous donnent des leçons de force et de joie de vivre. Venez les rencontrer, venez nous rencontrer au sein de l'AFMBD, que ce soit sur le site web, au téléphone ou lors de nos réunions (voir le lien et les photos sur le site web de l'AFMBD).

➤ *Que doit-on dire à l'enfant malade ?*

Vous devez considérer cette question avec soin car il n'y a pas de réponse applicable à tous. Considérez l'âge de l'enfant et sa capacité de compréhension que vous ne devrez pas sous-estimer. Le bon sens suggère de toujours répondre à ses questions, aussi positivement que possible en dédramatisant la maladie sans pour autant la nier. Au fur et à mesure de sa croissance les questions pourront varier et il faudra expliquer de nouveau la maladie. Souvent un conseil professionnel peut être utile. Des psychologues sont à votre service dans tous les services hospitaliers. Ne négligez pas l'impact psychologique que peut avoir la maladie de votre enfant sur ses frères et sœurs.

➤ *Que dire à l'entourage ?*

C'est bien entendu à vous de juger. La maladie de votre enfant ne pourra probablement pas rester secrète. Elle n'est par ailleurs ni honteuse ni dangereuse pour l'entourage. Nous vous conseillons donc d'en parler librement et ouvertement autour de vous. Vous serez certainement récompensé par le soutien et la compréhension de votre entourage.

➤ *Comment agir concrètement pour faire face ?*

Partagez votre angoisse initiale avec vos proches, les médecins, les parents d'autres enfants touchés par la maladie ; Informez-vous auprès des médecins et de l'AFMBD pour dédramatiser la maladie; Prenez soin de votre santé physique et psychique pour vous permettre de positiver la maladie; Prenez soin des autres membres de votre entourage pour surmonter avec eux cette épreuve; Lutte pour que votre enfant ait les meilleurs soins possibles en consultant les experts de cette maladie et en profitant de l'expérience des parents regroupés au sein de l'AFMBD; Donnez votre sang, offrez votre moelle; Rejoignez l'AFMBD pour lutter avec nous et nous faire bénéficier de votre expérience et de votre énergie.

Compléments d'information :

Vous pouvez consulter le site web de l'AFMBD : <http://www.afmbd.org>
et notamment ceux des organismes suivants :

- La filière de santé maladies rares immuno-hématologiques MaRIH : <https://marih.fr/>
- ORPHANET : <http://www.orpha.net>
- Alliance Maladies Rares : <http://www.alliance-maladies-rares.org>
- Diamond Blackfan Anaemia Foundation : <http://www.dbafoundation.org>

Traitements détaillés et suivis recommandés

Extrait du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) 2023 du centre de référence des aplasies médullaires acquises et constitutionnelles, membre de la filière de santé maladies rares MaRIH (maladies rares immuno-hématologiques). Ce PNDS est en accès libre sur le site de l'HAS

Pr Thierry Leblanc

1. Patients sous support transfusionnel :

Le consensus actuel est de ne pas utiliser les corticoïdes chez l'enfant de moins de 1 an.

Le support transfusionnel doit permettre chez l'enfant une croissance et un développement psycho-moteur normaux et doit permettre une qualité de vie correcte chez l'adulte. Le seuil de transfusion recommandé est de 9,0 à 9,5 g/dL ; la tolérance à l'anémie chronique diminue vite avec l'âge et certains patients adultes peuvent nécessiter un support plus important.

L'intervalle entre 2 transfusions est de 3 à 4 semaines ; certains patients, qui gardent une réticulocytose significative peuvent être transfusés moins souvent.

Comme chez tout patient régulièrement transfusé un bilan sérologique doit être fait au moins 1 fois par an. La vaccination contre l'hépatite B, si le patient n'est pas immunisé, est recommandée. Le suivi de la surcharge en fer doit être particulièrement rigoureux : il est établi que les patients ABD sont à risque de surcharge en fer plus élevé, à support transfusionnel égal, que d'autres patients transfusés (*Porter JB & al, Br J Haematol 2014*). Ceci est particulièrement marqué chez les petits enfants qui peuvent constituer très rapidement une surcharge tissulaire sévère y compris au niveau cardiaque, en sachant que les chélateurs sont de maniement difficile à cet âge. La chélation doit donc être optimale et discutée dès que la ferritine dépasse 500µg/L, souvent avant l'âge de 2 ans.

Les objectifs consensuels chez ces patients sont de maintenir la ferritine en dessous de 500 µg/l et la charge en fer hépatique (CHF ; déterminée par l'IRM hépatique) et cardiaque (mesure du T2* myocardique par IRM) dans les valeurs usuelles.

Les 2 chélateurs les plus utilisés sont :

- La déféroxamine : posologie de 40 à 60 mg/kg/j en perfusion sous-cutanée et avec un temps de passage minimal de 8h et idéalement de 10 à 12h. Ce traitement est souvent prescrit 5 jours sur 7 pour obtenir l'adhésion du patient. Chez l'enfant avant 2 ans c'est le seul chélateur qui peut être utilisé ; la posologie maximale (jusqu'à 3 ans) est de 30 mg/kg/j.
- Le déférasirox qui est utilisé en première intention, chez l'enfant de plus de 2 ans et chez l'adulte, aux posologies usuelles (14 à 28 mg/kg/j).

La Défériprone est classiquement non-recommandée chez les patients ABD du fait d'un risque avéré plus élevé d'agranulocytose (estimé à 10%) : sa prescription ne peut être envisagée qu'en 3^{ème} intention chez un patient ayant une surcharge en fer non contrôlée, après discussion en RCP et après avoir éduqué le patient et son entourage au sujet du risque infectieux (médicalisation de tout épisode fébrile avec recommandations écrites fournies au patient). Elle doit être donnée en 3 prises à la posologie maximale de 75 mg/kg/j (*Lecornec et al., Br J Haematol 2022*)

L'intensité de la surcharge en fer chez ces patients impose souvent de recourir à une association de 2 chélateurs. Ceci permet aussi souvent de limiter les effets secondaires de chaque médicament.

A noter qu'un des objectifs du traitement chélateur est aussi de contrôler le fer non lié à la transferrine (NTBI) présent dès que la saturation de la transferrine dépasse 60 à 70% (ce qui est le cas de pratiquement tous les patients ABD transfusés). Ceci en théorie nécessite l'administration quotidienne d'un chélateur et on peut par exemple donner 2 jours de déférasirox chez un patient traité par déféroxamine 5 jours sur 7.

L'évaluation de la surcharge en fer doit se faire :

- Par le suivi des ferritinémies : celles-ci doivent être évaluées juste avant une transfusion et si possible de façon mensuelle et dans le même laboratoire. Si un taux de ferritine isolé ne permet pas d'estimer la surcharge tissulaire, la prise en compte de l'évolution des taux, des chélateurs prescrits et de l'histoire du patient permet le plus souvent un suivi adéquat
- Le suivi du coefficient de saturation de la transferrine est surtout utile soit en début de programme transfusionnel pour juger de la mise en place de la surcharge secondaire à la transfusion, soit chez un patient très bien chélaté pour adapter le traitement ; il est très rare néanmoins d'arriver à faire baisser le CDS dans une zone adéquate (< 60%).
- L'IRM hépatique doit être réalisée au plus tard à l'âge de 5 à 6 ans, et éventuellement plus tôt en cas de surcharge non contrôlée, et ensuite tous les 12 à 24 mois selon le degré de surcharge. L'IRM cardiaque doit aussi être évaluée régulièrement, au minimum lors de la première évaluation puis selon les résultats et l'évolution de la surcharge en fer.

A noter que chez les patients qui ont des taux de ferritine autour de 500 µg/L, le risque de toxicité des chélateurs est plus important. Il faut s'assurer que le contrôle est également bon au niveau tissulaire mais le plus souvent il faut baisser la posologie des chélateurs, en particulier du déférasirox, pour éviter les problèmes de toxicité.

Autres suivis systématiques chez les patients transfusés :

- Surveillance de la toxicité des chélateurs : doit être faite selon les recommandations usuelles.
- Bilan régulier (1/an) pour dépister les atteintes endocriniennes, hépatiques et cardiaques de l'hémochromatose (surcharge en fer).

2. Patients sous corticoïdes :

Test aux corticoïdes : la corticothérapie doit être évaluée à l'âge de 1 an. Ce délai permet de s'assurer du diagnostic et de limiter l'impact sur la croissance et la taille définitive à l'âge adulte. Ceci peut néanmoins être modulé : en cas de retard de croissance important et si les transfusions sont bien tolérées chez un enfant sans surcharge en fer non contrôlée, on pourra décaler le test à 18 mois ; en revanche dans un pays où le support transfusionnel n'est pas fiable, un essai plus précoce peut se discuter.

La posologie de départ chez l'enfant (comme chez l'adulte) est de 2 mg/kg/j en 2 prises sans dépasser 80 mg. Les patients répondeurs ont une crise réticulocytaire autour de J10 : si celle-ci est confirmée, on peut baisser les corticoïdes dès J15 et ensuite tous les 15 jours sous réserve que les réticulocytes se maintiennent et que le taux d'Hb se normalise. Les paliers initiaux peuvent être de 0,5 mg/kg jusqu'à la posologie de 0,5 mg/kg/j. A partir de ce seuil, on fera des paliers plus progressifs, de 0,1 mg/kg toutes les 2 à 4 semaines, pour déterminer la posologie minimale permettant de maintenir le taux d'hémoglobine. Le consensus retient 0,30 mg/kg/j comme posologie maximale tolérable au long cours. L'idéal, souvent atteint chez les « vrais » corticosensibles, est d'avoir une posologie inférieure à 0,15 mg/kg/j en sachant que pour certains patients l'érythropoïèse peut être maintenue grâce à une posologie qui peut apparaître comme « homéopathique ».

Une fois que la posologie minimale est définie, elle peut, chez l'enfant, éventuellement être doublée et donnée 1 jour sur 2 même si le bénéfice lié à ceci en termes de croissance est actuellement rediscuté et que cette modalité peut être associée à un certain degré d'insuffisance surrénale 1 jour sur 2.

En cas de rechute du taux de réticulocytes lors de la décroissance initiale, il faudra, selon les cas, conclure soit qu'on a baissé en deçà de la posologie minimale et revenir en arrière, soit (si cette rechute est précoce) à une cortico-dépendance à une dose trop élevée et revenir aux transfusions.

Les patients non répondeurs à J15 devront recevoir encore 15 jours de corticoïdes à 2 mg/kg avant de conclure à une corticorésistance primaire ; en cas de non-réponse l'arrêt des corticoïdes sera ensuite fait rapidement (une semaine). Un deuxième test aux corticoïdes peut être fait à distance mais un résultat plus favorable est rare.

L'ABD est le seul exemple de maladie humaine où les corticoïdes peuvent être prescrits à partir de l'âge de 1 an pour une durée indéterminée (traitement « à vie ») et leurs effets secondaires doivent être régulièrement évalués en particulier pour l'atteinte osseuse, systématique même à très faible posologie, qui justifie un suivi en ostéodensitométrie. Une supplémentation en vitamine D doit être systématique. La poursuite de la corticothérapie doit être régulièrement discutée en fonction de son efficacité (certains patients ABD perdent leur corticosensibilité avec le temps et ne maintiennent pas un taux d'hémoglobine compatible avec une bonne qualité de vie), et de ses effets secondaires. Chez ces patients avec une « double peine » (toxicité et taux d'Hb insuffisant), il faut revenir à un support transfusionnel.

Un arrêt transitoire d'une corticothérapie efficace peut être indiqué dans différentes circonstances :

- Période pré-pubertaire : afin d'optimiser la poussée de croissance pubertaire et la taille définitive. Même de très faibles posologies (< 0,15 mg/kg/j) ne permettent pas une poussée de croissance pubertaire normale. Ceci devra être discuté entre l'endocrinologue pédiatre et le patient en sachant que l'arrêt des corticoïdes devra être de 2 à 3 ans.
- Traitement par hormone de croissance (cf. infra).
- Grossesse : en cas de corticothérapie à dose relativement élevée et d'autant plus que l'anémie physiologique de la grossesse peut « décompenser » l'anémie ; à discuter avec l'équipe obstétricale

Des « rémissions » (on parle plutôt d'indépendance thérapeutique) après une période de corticothérapie peuvent survenir. Dans une étude du registre Français, 42 patients sur 125 ayant répondu aux corticoïdes sont en indépendance thérapeutique lors de l'analyse (*Willig & al, Ped Res 1999*). Ces rémissions s'observent soit chez le petit enfant (avant 2 ans), soit au moment de l'adolescence.

Dans de très rares cas (2 cas publiés), une réversion somatique au niveau d'une cellule souche hématopoïétique (thérapie génique spontanée) a pu être démontrée mais le consensus est que ce mécanisme est très minoritaire.

Ces patients non traités gardent des anomalies mineures de l'hémogramme (taux d'Hb limite, macrocytose, HbF élevée, tendance à la leuconéutropénie). Ils doivent être régulièrement suivis car une « rechute » de l'anémie peut survenir à l'âge adulte et ils ont par ailleurs le même risque de tumeurs solides ou d'hypogammaglobulinémie que l'ensemble des patients ABD.

3. Allogreffe de moelle :

Une indication de greffe de moelle doit être discutée chez tout enfant corticorésistant et dépendant des transfusions. Les résultats de la greffe sont meilleurs chez les enfants de moins de 10 ans et les recommandations actuelles sont de faire celle-ci si possible avant 5 ans et idéalement sans surcharge en fer trop importante. Il est généralement admis que les greffes sont trop risquées pour des patients adultes.

Le nouveau consensus, pour cette indication est qu'on peut considérer 2 types de donneur :

- Soit un donneur géno-identique : ceci suppose qu'on ait exclu la maladie chez lui ce qui peut être difficile en l'absence de mutation identifiée ; au moindre doute il faudra discuter de choisir un donneur non apparenté
- Soit un donneur non apparenté 10/10 compte tenu des bons résultats actuels (*Strahm & al, Blood Adv 2020*)

La greffe est aussi indiquée chez tout patient présentant une évolution clonale ceci bien sûr quel que soit son âge et le type de greffon.

NB : très rarement d'autres situations cliniques peuvent faire discuter une allogreffe : neutropénie sévère associée (gène *RPL35a*) ou surcharge en fer non contrôlable.

Modalités de la greffe :

Compte-tenu des résultats rapportés dans la littérature, le recours à la greffe doit de préférence intervenir entre l'âge de 2 et 10 ans. En dehors de la survenue d'un syndrome myélodysplasique précoce, il n'est pas licite de greffer plus tôt. Au-delà de l'âge de 10 ans, les résultats de la greffe sont significativement moins bons en termes de survie sans maladie et sans GvH (GRFS) avec un excès de GvH possiblement en lien avec des antécédents transfusionnels plus lourds et une allo-immunisation plus large.

Le conditionnement recommandé est myéloablatif (détruisant la moelle du patient) dès lors que ces patients présentent une moelle riche. Il associe une chimiothérapie (détruisant les CSH) et du sérum anti-lymphocytaire. Il n'y a pas d'indication à l'irradiation corporelle totale. La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte est standard basée sur un inhibiteur de calcineurine (ciclosporine) associé à du méthotrexate « court » ou du mycophénolate mofétyl en cas de recours à un greffon de sang placentaire apparenté.

La source cellulaire à privilégier est la moelle osseuse afin de diminuer le risque de GvH chronique.

Le recours à un donneur alternatif, donneur volontaire non apparenté de compatibilité HLA < 10/10 ou donneur haplo-identique ne doit être discuté qu'en cas de syndrome myélodysplasique ou d'évolution leucémique. Le recours au sang placentaire non apparenté ne conduit pas à des résultats satisfaisants mais les études rapportant ces résultats décevants sont anciennes (*Mugishima Het al., 2007 et Bizzoto et al., 2011*).

4. Autres traitements de l'anémie

Il n'y a pas à ce jour d'autre traitement médicamenteux de l'anémie des patients ABD que les corticoïdes. L'érythropoïétine, le sotatercept ou la ciclosporine ne sont pas actifs. L'eltrombopag n'est pas un traitement validé et ne devrait pas être utilisé en dehors d'un éventuel essai clinique. Seule la leucine a été associée à de très rares réponses hématologiques ; si l'impact sur la croissance staturo-pondérale est relativement fréquent et peut justifier son emploi chez l'enfant, les réponses hématologiques sont néanmoins très rares (*Vlachos Lipton & al, Pediatr Blood Cancer 2021*).

5. Autres atteintes

Le suivi de ces patients doit être multidisciplinaire et va impliquer des pédiatres et des médecins d'adulte de différentes spécialités.

➤ Prise en charge des malformations congénitales : Variable en fonction du type.

➤ Suivi de la croissance :

Les patients ABD ont un risque élevé de petite taille à l'âge adulte. Les causes sont multiples :

- Petite taille syndromique et RCIU
- Rares déficits en hormone de croissance (avec ou sans anomalie de la région hypophysaire en imagerie)
- Effets des corticoïdes
- Effets de la surcharge en fer
- Retard pubertaire
- Anémie chronique

Ceci justifie un suivi précis de la croissance de ces enfants et au moins une consultation systématique en endocrinologie pédiatrique vers l'âge de 4 à 5 ans afin d'évaluer l'impact de la maladie sur la croissance. L'impact d'une éventuelle corticothérapie sera discuté (cf. supra). Un traitement par hormone de croissance a montré son efficacité à court terme sur le rattrapage de la courbe de croissance, sans que des données sur la taille adulte soient disponibles (*Howel & al, Pediatr Blood Cancer 2015*). Un tel traitement pourra être proposé aux enfants ayant les retards de croissance les plus sévères, dans le cadre des indications habituelles de ces traitements. L'indication doit être discutée avec un ou une endocrinologue pédiatre et tiendra compte de la taille prévisible à l'âge adulte et du gain en cm espéré. A noter que la mise en route d'un traitement par GH doit être associé à un arrêt ou à une réduction de la corticothérapie et à la mise en place d'un support transfusionnel. Plus récemment, il a été proposé un traitement par leucine qui pourrait améliorer la croissance staturo-pondérale des enfants ABD (*Vlachos & al, Pediatr Blood Cancer 2020*) et qui peut être associé à la GH.

➤ Suivi immunologique :

Les patients ABD sont souvent lymphopéniques et ceci peut être accentué par la corticothérapie. Des évolutions de type DCV (déficit commun variable) ont été rapportés et ceci justifie le dosage annuel des immunoglobulines (anticorps) du sang : Ig G, A, M.

➤ Risque oncologique :

Les patients ABD ont un risque augmenté d'hémopathies malignes et de cancers par rapport à la population générale.

1. Syndromes myélodysplasiques (SMD) et Leucémie aigüe myéloïde (LAM).

Le risque est très élevé pour les syndromes myélodysplasiques qui surviennent à un âge plus jeune que dans la population générale ; on considère qu'il existe chez les patients ABD un vieillissement prématuré de la moelle osseuse et des SMD peuvent survenir à partir de 50-60 ans.

Chez tous les patients, la NFS avec compte des réticulocytes doit être suivie tous les 3 mois ; toute modification inhabituelle de la NFS doit faire discuter la pratique d'un myélogramme. A

ce jour, il n'y a pas de recommandations en ce qui concerne la pratique systématique de myélogrammes.

2. Tumeurs solides

Le risque de cancers solides est aussi augmenté. L'âge médian de la première tumeur est de 36 ans. Les types de cancers observés sont variables ; les 2 cancers apparaissant significativement beaucoup plus fréquents que dans la population générale sont l'ostéosarcome (à l'adolescence) et le cancer du côlon (à l'âge adulte). A ce jour, il n'y a pas de recommandations « officielles » concernant la pratique d'examen de dépistage de ces tumeurs. Le registre américain a néanmoins recommandé récemment la pratique de coloscopies systématiques : tous les 5 ans à partir de 20 ans (*Lipton & al, Genes 2022*) et ceci doit donc être systématiquement discuté avec le patient.

Les patients et leurs médecins traitant doivent être informés du risque augmenté de cancers. Les patients doivent connaître les principaux symptômes nécessitant une consultation spécialisée et eux et leurs médecins doivent au minimum suivre les recommandations données pour la prévention du cancer dans la population générale.

Récapitulatif du suivi annuel des patients ABD

Chez tous les patients

- NFS-RT au moins trimestrielle ; myélogramme si anomalie inhabituelle à la NFS
- Taux d'Ig G, A, M : 1/an
- Consultation de croissance systématique vers l'âge de 4 à 5 ans puis selon les recommandations de l'endocrinopédiatre
- Coloscopie : /5 ans à partir de 20 ans

Chez les patients sous corticoïdes

- Bilan métabolique annuel
- Taux de vitamine D : 1/an
- Ostéodensitométrie /2 à 3 ans

Chez les patients transfusés

- Bilan sérologique viral (VIH, VHB & VHC, HTLV) : 1/an
- Ferritine : avant chaque transfusion
- IRM hépatique et myocardique : /12 à 24 mois selon degré de surcharge
- ECG & échographie cardiaque : /12 à 24 mois ; si surcharge myocardique à l'IRM : consultation cardiologique, ECG et Holter, échocardiographie
- Suivi endocrinologique : glycémie à jeun et Hb glyquée, hormones sexuelles, TSH, PTH
- Suivi toxicité & effets secondaires des chélateurs :
 - Fond d'oeil, examen du cristallin (déférasirox) : /1 à 2 ans
 - Audiogramme (déférasirox, déféroxamine) : /1 à 2 ans
 - Echographie rénale : recherche de lithiases (déférasirox, déféroxamine) : /2 à 3 ans.
 - Carence en Zinc : 1/an

➤ Conseil génétique et procréation médicale assistée

La transmission de l'ABD est le plus souvent sporadique (55%) (néomutation) dans les formes familiales, elle est de transmission autosomique dominante. Il n'a pas été décrit d'anticipation génétique dans l'ABD. On ne peut prévoir la gravité du phénotype (hématologique et extra-hématologique) d'un enfant à naître que cela soit en fonction du gène ou de la mutation identifiée, ou du phénotype du parent ou d'un autre membre de la fratrie atteint. Les parents doivent donc être informés qu'en cas de forme familiale avec un des deux parents atteint ou porteur d'une mutation et/ou une eADA élevée, le risque de naissance d'un enfant plus ou moins sévèrement atteint est de 50% à chaque grossesse.

Ceci justifie un conseil génétique qui doit être proposé à tous les parents et patients adultes. Il est indispensable si les parents souhaitent avoir un autre enfant par procréation médicale assistée et recourir à un diagnostic prénatal (DPN) préimplantatoire (DPI). Ceci implique que la mutation ait été identifiée et affirmée comme pathologique et que celle-ci permette en cas de DPI, une analyse sur l'ADN extrait d'une seule cellule de l'embryon.

La pratique de la sélection d'un embryon à la fois non atteint et HLA-identique avec un frère ou une sœur malade (double sélection) n'est plus pratiquée actuellement en France.

➤ Grossesse

Les femmes ABD ont un risque élevé de grossesses compliquées. Ceci justifie leur suivi dans des maternités de niveau 3.

La dose nécessaire de corticoïdes peut être trop élevée pour le développement fœtal et doit être discutée avec l'équipe obstétricale ; ceci peut impliquer la mise en place d'un support transfusionnel pendant la grossesse. Celui-ci peut aussi être nécessaire chez une femme en indépendance thérapeutique mais avec un taux d'hémoglobine trop bas. Chez une femme sous support transfusionnel les apports doivent le plus souvent être augmentés.

Dans tous les cas l'objectif pendant la grossesse est en effet de maintenir l'hémoglobine au-dessus de 10,5 g/dl par analogie avec les données obtenues chez les femmes thalassémiques. Les chélateurs étant contre-indiqués pendant la grossesse, celle-ci devra, au mieux, être anticipée avec une période préalable d'intensification de la chélation.

Le suivi échographique doit être vigilant aux risques :

- d'atteinte du fœtus :

- Dépistage de malformations sévères par des échographies fœtales morphologiques ;
- Dépistage d'une anémie fœtale sévère avec hydrops foetalis (très rare dans l'ABD mais possible et sous-estimé) pouvant nécessiter des transfusions in utero ;
- NFS avec un compte des réticulocytes et un test génétique effectués à la naissance sur le sang de cordon.

- de complications maternelles de type vasculo-placentaires

Le niveau de surcharge en fer devra être réévalué en fin de grossesse pour discuter des modalités de la reprise de la chélation.

Glossaire

Adapté du travail de Marine Gauchard, réalisé sous la direction de madame Pascaline Dury pour l'obtention du Master de communication internationale en sciences de la santé : traduction, rédaction, documentation, département de Langues Étrangères Appliquées de l'Université de Lyon, 2021-2022.

Acide aminé : molécules unitaires qui, associées dans un ordre précis, vont former des protéines.

ADN : molécule contenue dans chaque cellule et support de l'information génétique chez tous les êtres vivants.

Allogreffe : traitement utilisé dans certaines maladies du sang et qui consiste en un remplacement de la moelle osseuse du malade (receveur) par celle d'un donneur sain.

Anémie aplasique : trouble dans lequel les cellules de la moelle osseuse qui se développent en cellules sanguines matures sont lésées.

Anémie macrocytaire : anémie avec globules rouges de grande taille en moyenne.

Anémie normocytaire : anémie caractérisée par des globules rouges de taille normale.

Aplasie médullaire : maladie de la moelle osseuse caractérisée par une incapacité de la moelle à produire normalement les cellules sanguines.

Cellule souche hématopoïétique : cellules de la moelle osseuse responsables de la fabrication des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes sanguines.

Chélateur : médicament soluble dans l'eau utilisé pour éliminer une accumulation de métal par les urines. Dans le cas de l'ABD, c'est le Desféral (voie sous-cutanée) ou l'Exjade (voie orale) qui sont prescrits pour éliminer le fer accumulé au cours de transfusions répétées de globules rouges. En effet, les globules rouges contiennent beaucoup de fer que le corps sait absorber selon ses besoins, mais qu'il ne sait pas éliminer.

Chélation : traitement qui élimine dans les urines un métal qui s'est accumulé dans le corps à la suite d'expositions régulières. Concernant l'ABD, c'est le fer qui s'accumule dans le corps.

Chromosome : les chromosomes sont constitués d'ADN qui porte les gènes (20 000 environ). L'information génétique est répartie sur les 46 chromosomes (23 paires). Pour chaque paire, il y a un chromosome d'origine paternelle et un chromosome d'origine maternelle.

Corticothérapie : la corticothérapie désigne un traitement à base de corticoïdes de synthèse surtout pour leur propriété anti-inflammatoire, immunosuppressive et antiallergique.

Cortisone : hormone produite naturellement par les glandes situées au-dessus des reins ayant une action anti-inflammatoire et régulant les fonctions de l'organisme. Chez les patients atteints d'ABD, la cortisone est prescrite afin de stimuler la production des globules rouges.

Erythroblaste : les érythroblastes sont de jeunes globules rouges, qui sont fabriqués dans la moelle osseuse. Ils perdent leur noyau, et gagnent de l'hémoglobine en grandissant pour devenir des globules rouges matures.

Érythroblastopénie : maladie caractérisée par une incapacité de la moelle osseuse à produire assez d'érythroblastes ce qui entraîne une anémie où les globules rouges sont de taille et de

couleur normales.

Érythropoïèse : processus de formation des globules rouges à partir des cellules souches ». Phénomène ayant lieu dans la moelle osseuse permettant la production et le renouvellement des globules rouges à partir des cellules souches. Un globule rouge à une durée de vie de 120 jours.

Érythropoïétine : hormone secrétée naturellement par les reins qui stimule la production de globules rouges dès que le sang manque d'oxygène. Les patients ABD ont un taux d'EPO très élevé mais ceci ne suffit pas à corriger l'anémie. Donner de l'EPO n'est pas utile.

Fer : le Fer est un oligoélément qui entre dans la composition de l'hémoglobine, présente dans les globules rouges et qui transporte l'oxygène. Lors des transfusions sanguines, les patients DBA accumulent de grandes quantités de fer contenu dans les globules rouges reçus. Or le corps sait absorber le fer dont il a besoin mais ne contient pas de mécanismes pouvant l'éliminer. Le fer des transfusions s'accumule et devient toxique pour différents tissus et organes, dont le cœur et le foie, principalement.

Gène : segment d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui contient le code pour la production d'une protéine spécifique qui fonctionne dans un ou plusieurs types de cellules de l'organisme. L'Homme possède environ 23 000 gènes. Chaque chromosome possède 2 copies d'un même gène.

Globule blanc : cellule sanguine fabriquée par la moelle osseuse permettant au corps de se défendre contre les infections. Il existe trois types de globules blancs : les lymphocytes, les monocytes (appelés également macrophages) et les granulocytes (appelés également polynucléaires). Les polynucléaires ont une durée de vie courte, 24-48 h maximum ; les lymphocytes mémoires ont une durée de vie très longue.

Globule rouge : encore érythrocyte ou hématie. Cellule sanguine de couleur rouge produite par la moelle osseuse qui permet d'apporter l'oxygène aux tissus et aux organes. Ils sont produits dans la moelle osseuse et ont une durée de vie de 120 jours.

Greffe de moelle osseuse : elle permet de remplacer la moelle osseuse du patient par une moelle fonctionnelle, capable d'assurer l'hématopoïèse et de le doter d'un nouveau système immunitaire.

Haploinsuffisance : lorsqu'une seule des deux copies d'un gène est mutée chez un individu, la synthèse d'une protéine normale par l'allèle non muté suffit habituellement pour maintenir la fonction cellulaire correspondante. Dans certains cas, la perte de fonction peut toutefois conduire à un effet délétère dominant. La présence d'une seule copie mutée du gène, à l'état hétérozygote, est alors suffisante pour induire une maladie. Cette situation est appelée « haploinsuffisance », l'autre copie du gène n'étant pas suffisante pour compenser le déficit.

Hématopoïèse : ce processus est continu tout au long de la vie d'un individu. Il met en jeu l'activité de cellules souches et de progéniteurs hématopoïétiques (CSPH) qui sont capables de se maintenir en se multipliant (auto-renouvellement) et de s'engager dans une voie de différenciation pour produire les différents types de cellules circulantes selon les besoins de l'organisme.

Hémopathie : les maladies du sang appelées également hémopathies, résultent d'un

dysfonctionnement dans la production du sang ou de ses composants. Elles nécessitent souvent l'utilisation thérapeutique de produits sanguins.

Hémoglobine : protéine présente dans les globules rouges et qui, associée au fer transporte l'oxygène dans les organes et les tissus grâce à la circulation sanguine.

Hétérozygote : organisme qui possède des gènes en deux exemplaires différents : un gène porte une mutation et l'autre est « normal ».

Moelle osseuse : substance située à l'intérieur des os qui produit toutes les cellules du sang à partir d'un seul type de cellule, une cellule souche.

Mutation : modification permanente des informations contenues dans une portion d'ADN qui peut être transmise des parents à l'enfant. Actuellement on préfère parler de variant en spécifiant son caractère délétère ou non.

Mutation *de novo* : mutation génétique présente chez l'enfant bien qu'aucun des deux parents n'en soit porteur ; elle n'a pas été transmise par un des parents

Mutation faux-sens : mutation au sein de l'ADN qui induit la substitution d'un acide aminé par un autre dans la structure d'une protéine.

Myélogramme : examen médical qui analyse les cellules de la moelle osseuse en prélevant une petite quantité au niveau d'un os du thorax (sternum) ou du bassin (os iliaque).

NFS - Numération formule sanguine (ou hémogramme) : examen médical réalisé à la suite d'une prise de sang qui permet d'analyser les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes et qui permet de diagnostiquer les maladies du sang.

Plaquette : cellule sanguine formée dans la moelle osseuse ayant pour rôle d'arrêter le saignement en cas de blessure. Les plaquettes ont une durée de vie de 7 jours.

Précurseur hématopoïétique : Cellule fabriquée par la moelle osseuse qui se transforme en un type précis de cellule sanguine mature.

Progéniteur hématopoïétique : première cellule fabriquée par la moelle osseuse capable de se renouveler et de se transformer en n'importe quelle cellule sanguine. Les progéniteurs des globules rouges sont appelés CFU-E (*Colony-Forming Unit - Erythroid*). *Colony-Forming Unit* signifie Unité Formant des Colonies et E signifie Erythroïde.

Protéine : grosse molécule constituée d'acides aminés assurant de nombreuses fonctions au sein de l'organisme et qui est essentielle au maintien des cellules des êtres vivants.

Réticulocyte : globule rouge immature dont le nombre permet de d'estimer la production des dernières 24 heures d'hématies par la moelle osseuse (caractère régénératif ou non).

Ribosome : organite cellulaire situé dans le cytoplasme, constitué d'une grande sous-unité et d'une petite sous-unité, qui permet de fabriquer les protéines à partir du code génétique. La grande sous-unité du ribosome est désignée par la lettre L (pour *Large*) et la petite sous-unité est désignée par la lettre S (pour *Small*). Les ribosomes « lisent » les ARNm qui sont les messagers de l'ADN. L'ABD résulte presque toujours d'une anomalie dans la structure du ribosome, d'une mutation ou d'une perte, dans l'une des protéines le constituant.

Surcharge en fer secondaire : maladie provoquée par une quantité importante de fer dans le corps dû à un facteur extérieur et qui est traitée par chélation.

Transfusion sanguine : la transfusion sanguine consiste à administrer le sang ou l'un de ses

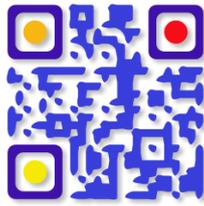
composants provenant d'un ou plusieurs sujets appelés « donneurs », à un ou plusieurs sujets malades appelés « receveurs ». Les patients ABD reçoivent des globules rouges ; le produit sanguin est un culot globulaire.

Transmission autosomique dominante : mode de transmission génétique où un seul gène porteur d'une maladie est suffisant pour être transmis à l'enfant. Le risque est de 1 sur 2 à chaque grossesse.

Transmission autosomique récessive : mode de transmission génétique où pour être malade il faut avoir les 2 copies du gène mutées ; les 2 parents transmettent une copie mutée. Le risque est de 1 sur 4 à chaque grossesse.

Transmission liée à l'X : maladie où le gène en cause est porté par le chromosome X. Seuls les garçons sont atteints (la mère transmet le X muté).

Variants : modification de la séquence d'ADN (par rapport à une séquence de référence). Ces variants sont classés de 1 à 5 - classes 1 et 2 : variants non pathologique ; classe 3 : variant de signification inconnue ; classes 4 et 5 : variants probablement ou sûrement pathologiques. Un variant 4 ou 5 d'un gène connu pour être impliqué dans l'ABD peut donc être retenu comme responsable de la maladie. En cas de variant de classe 3 la démonstration de son caractère pathologique (et donc de sa responsabilité dans l'ABD) peut être longue et difficile (programme de recherche).



www.afmbd.org

