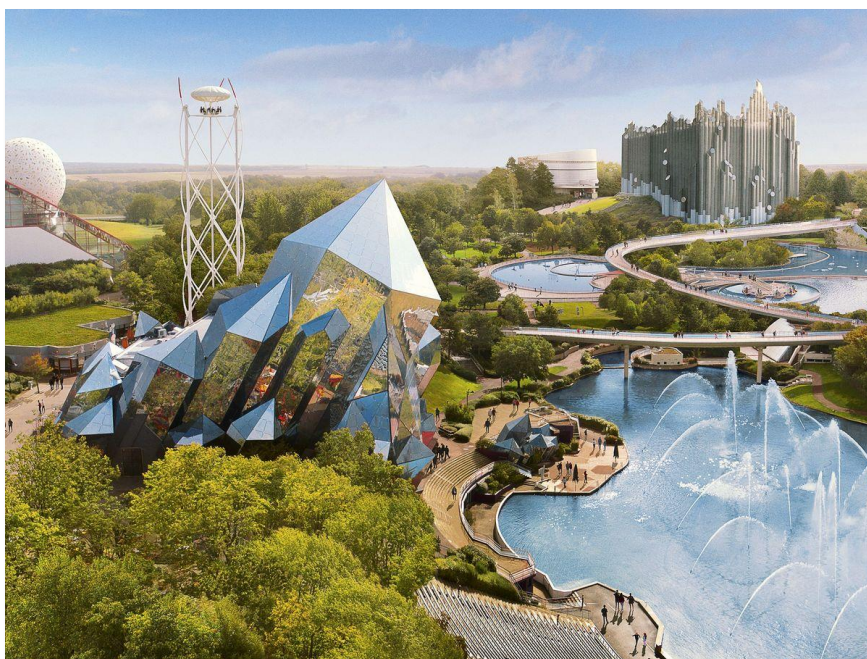


Compte rendu de la réunion des familles 2024 de l'Association Francophone de la Maladie de Blackfan-Diamond (AFMBD)



Comme chaque année, notre association a organisé une réunion des patients et de leurs familles du 26 au 28 octobre 2024 à Chasseneuil-du-Poitou, site du Futuroscope de Poitiers. Ceci n'a été possible que grâce à la générosité renouvelée des parents, des amis, des donateurs de toutes origines. Qu'ils en soient ici très chaleureusement remerciés.

Une quarantaine de familles (environ 105 personnes dont 30 enfants) ont convergé cette année vers le Poitou pour cette nouvelle réunion des familles, des médecins et des scientifiques impliqués dans la maladie de Blackfan-Diamond. Le lieu a été choisi pour sa capacité d'accueil, sa facilité d'accès mais surtout pour offrir aux enfants une activité exceptionnelle au Futuroscope. Les 'anciens' ont pu se retrouver avec plaisir alors que quatre nouvelles familles découvraient pour la première fois notre association.



Nous avons été agréablement hébergés à l'hôtel Altéora, à quelques minutes de la gare et du site du Futuroscope.

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. 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. Les familles ont pris possession de leurs chambres puis ont rejoint la salle de réunion pour l'accueil, la présentation des participants et les premières discussions alors que Pascale et son équipe d'animateurs prenaient en charge les enfants. Pour la seconde fois, deux de nos trois animateurs expérimentés, Stéphanie et Alexandre, étaient de jeunes adultes eux-mêmes atteints de la maladie de BD... et en pleine forme. Leur trio très sympa a fait le bonheur des enfants et des adolescents venus en nombre cette année.



Les repas :

Les petits déjeuners, déjeuners, diners sont des moments très importants de la vie de l'Association. C'est là, à table, que les familles se côtoient de manière informelle et partagent leur expérience sans barrière. Les enfants ont fait table-à-part sous la surveillance de nos trois animateurs-animatrices pour permettre aux adultes d'interagir plus librement. Le cadre et les menus étaient agréables. 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. Philippe, toujours volontaire à cette fonction, avait organisé le buffet. Les spécialités régionales 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.



L'animation pour les enfants :

Comme chaque année, Pascale, notre responsable animations jeunesse, avait réuni autour d'elle une équipe d'animateurs super sympas et compétents, diplômés du B.A.F.A. 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, frères et sœurs, ont trouvé à se retrouver autour de multiples activités dont une pleine journée au Futuroscope de Poitiers.



La balade :

Le dimanche après-midi est toujours réservé pour une promenade informelle afin de permettre aux parents de décompresser et de papoter tranquillement tout en découvrant l'environnement. Une visite guidée de la vieille ville de Poitiers avait été organisée cette année.

Deux guides très compétents nous ont fait découvrir l'histoire de cette ville, son église romane, ses vieilles rues, ses palais dont celui de la célèbre Eléonore d'Aquitaine. Passionnant.



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 détaillé de cette AGO est disponible sur le site internet de l'association et nous vous invitons à le consulter. En bref :

- Marcel Hibert, Président 2022-2024, a rappelé la composition du Conseil d'administration et les valeurs et missions de l'AFMBD.
- Quatre familles ont rejoint l'association au cours de l'année écoulée,
- Un bilan général des actions menées au cours de l'année a été présenté.
- L'association a bénéficié de soutiens financiers significatifs de multiples donateurs, proches des familles concernées. Des actions individuelles ou collectives ont conduit à l'organisation d'événements au profit de l'association. Elles ont été passées en revue. Nous remercions publiquement les personnes, les entreprises, les collectivités et les associations à l'origine de ces dons.
- Les chercheurs européens ont réussi à faire financer par l'Europe plusieurs projets totalement dédiés à l'anémie de Blackfan - Diamond (ABD). Les associations européennes de malades sont également associées à leurs travaux. La recherche fondamentale ainsi que les techniques de diagnostic progressent lentement mais sûrement. Trois essais de thérapie génique sont en cours, avec la perspective d'offrir une alternative à la greffe pour les patients mutés RPS19 dans un futur proche (3 ans environ). Les autres mutations devraient suivre plus rapidement (voir les présentations du Professeur T Leblanc sur notre site et leur résumé ci-après). D'autres pistes que la thérapie génique sont actuellement au stade exploratoire.
- Régine Kurz, trésorière de l'AFMBD, a ensuite présenté le bilan financier sur l'année 2023 et les 9 premiers mois de l'année 2024. L'assemblée lui a accordé son quitus à l'unanimité et l'a remerciée pour ce travail important.
- Le quitus moral pour l'action du conseil d'administration a été voté à l'unanimité.

- Un nouveau Conseil d'administration a été élu conformément à nos statuts, pour une période de deux.
- Une famille s'est portée volontaire pour tenter d'organiser le week-end des familles du 24 au 27 Octobre 2025 en Bourgogne. L'assemblée les remercie et se réjouit de cette perspective.

Les présentations des médecins et chercheurs :

La professeure Lydie da Costa nous est très fidèle en multipliant les efforts pour identifier les gènes potentiellement responsables de la maladie de chacun de nos malades. Son activité de recherche plus fondamentale sur les mécanismes de la maladie est également remarquable. Elle a focalisé sa présentation cette année sur son étude des risques associés à la conception d'enfants issus de mère ou de père Blackfan. Elle était accompagnée par trois membres de son équipe. Le Professeur Thierry Leblanc nous a comme toujours rejoint pour nous donner un compte-rendu détaillé des actualités scientifiques et médicales 2023-2024 et des avancées des projets de thérapie génique. Il était accompagné d'une jeune collègue italienne, Francesca Storchio, avec qui il pilote une étude sur la chélation des jeunes enfants.

Qu'ils soient particulièrement remerciés pour leur implication bénévole après de notre association et pour leur action au quotidien auprès des malades.

Les diaporamas des présentations sont consultables sur le site web de l'AFMBD. Voici quelques points abordés :

Grossesses et conseil génétique - Lydie Da Costa (Kremlin Bicêtre, Paris)

La Pr Lydie Da Costa a présenté deux études qu'elle a réalisées sur les risques associés à la grossesse lorsque l'un des parents est atteint du syndrome de l'anémie de BD. Les principales conclusions sont les suivantes :

- Les grossesses au cours de l'anémie de BD sont souvent très compliquées (66% des cas) et elles nécessitent un suivi très rapproché avec des équipes multidisciplinaires, dans des maternités de niveau 3 minimum.
- L'information et les recommandations pour les grossesses de parents BD viennent d'être publiées dans les Guidelines (publication en anglais et sa traduction téléchargeables sur le site de l'AFMBD, www.afmbd.org). Il est important de s'y conformer en cas de souhait d'enfant ou de grossesse engagée.
- L'anémie de BD est une cause rare d'hydrops fœtal (apparition au stade fœtal d'un œdème généralisé, d'épanchements pleuraux et péricardiques) et d'anémie inexpliquée pendant la grossesse, mais il faut penser à l'anémie de BD après avoir éliminé les causes les plus fréquentes.
- Un diagnostic prénatal (DPN) peut être réalisé dans l'anémie de Blackfan Diamond, et dans certains cas peut conduire à l'arrêt de la grossesse. Pour être fiable, il se pratique sur l'embryon par des techniques invasives, pratiquées classiquement par des spécialistes. La recherche prénatale de mutations peut être effectuée par biopsie du placenta, du cordon ou du liquide amniotique.
- Des progrès significatifs dans la prise en charge ont été réalisés grâce notamment au développement des transfusions *in utero*.
- Un écho-doppler peut aider à évaluer une potentielle anémie et permettre de planifier une transfusion.

- Il est essentiel d'optimiser la chélation avant la grossesse, cette dernière étant suspendue pendant la grossesse.
- Il est recommandé de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 10-10,5 chez la future maman.
- L'administration d'aspirine peut être envisagée à partir du deuxième trimestre en raison d'un risque potentiel de thrombose.
- Il est possible d'engager un diagnostic pré-implantatoire (DPI). Cette méthode consiste à sélectionner des embryons sains et non porteurs du gène impliqué dans la maladie et de les réimplanter chez la mère. Cette méthode est pour le moment plus développée dans certains pays (Belgique...) et difficile à organiser dans certains hôpitaux français du fait du grand nombre de demandes en attente, mais une famille de l'association a suivi ce protocole à Nantes avec succès. A discuter au cas par cas avec les médecins.
- Un projet européen, Perigenomeds, inclut les gènes connus de l'anémie de BD dans les séquençages d'exomes/génomes chez les nouveau-nés et systématisera le dépistage.

Actualités 2023-2024 : Pr Thierry Leblanc (Hôpital Robert Debré, Paris)

Voici résumés quelques éléments principaux de son intervention. Le diaporama est disponible sur le site web de l'AFMBD.

En terme d'organisation, l'anémie de Blackfan Diamond émerge à une filière, MaRIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques) rattachée à un Centre de Référence Maladies Rares qui a notamment pour objectif la formation des médecins, la constitution d'un registre de patients (RIME), la production d'un Protocole National de Diagnostic et de Soin (PNDS) et de publications de consensus (Guidelines). Le PNDS fait notamment référence en termes de soins. Il est consultable sur le site de la Haute Autorité de Soins, l'HAS (https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds) et sur celui de l'AFMBD. Le Pr Leblanc a pour projet de produire un PNDS spécifique BD pour lui donner plus de visibilité.

24 articles ont été publiés au cours de l'année écoulée, essentiellement en recherche fondamentale (modèles animaux, revues, etc.). Sur le plan thérapeutique, aucun nouvel essai n'a été rapporté.

L'article le plus important est celui nommé Guidelines, résultat de 10 ans de concertation entre les meilleurs experts mondiaux de la maladie (Wlodarski et al., Lancet Haematology, 2024). C'est un **article de référence opposable aux médecins traitants français** qui s'éloigneraient des bonnes pratiques de diagnostic, de traitement et de suivi. Nous rappelons à nouveau qu'il est accessible ainsi que sa traduction en français sur le site web de l'association.

La maladie est désormais considérée comme un syndrome et doit être nommée Syndrome de l'anémie de Blackfan Diamond (SABD). Il y a de nouveaux critères de diagnostic et de nouvelles recommandations pour les traitements.

Les critères primaires de diagnostic sont :

- Présence d'une mutation connue pour être pathogène ou potentiellement pathogène dans le SABD
- Caractéristiques hématologiques typiques du SABD : anémie macrocytaire avec défaut de réticulocytes dans le sang et d'érythroblastes dans la moelle osseuse ;

absence de défaut global de la moelle osseuse, de production d'érythrocytes et de synthèse de l'hème.

On ne parle plus de « porteur sain » dès lors qu'une mutation de type BD a été identifiée.

Concernant la corticothérapie, elle doit être tentée sur les patients sous transfusion chronique, vers l'âge de 1 an. Un second essai peut être envisagé. La dose maximale acceptable a été baissée à 0,3 mg/kg/jour. Le Pr Leblanc préfère stabiliser à des doses inférieures si possible.

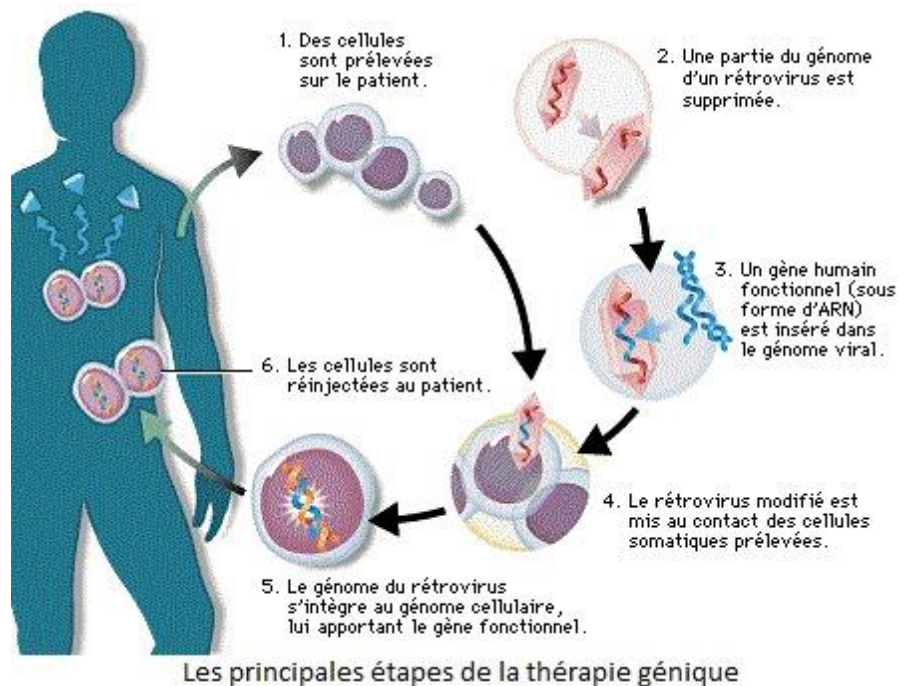
Pour la chélation du fer en excès, il est recommandé d'ajuster fréquemment la thérapie (tous les 3-6 mois) pour garantir l'efficacité et limiter la toxicité. Les critères à atteindre sont les suivants : contenu en Fer du foie par IRM < 3 mg/g de poids sec ; pour le cœur, par IRM T2 >20 ms ; Ferritine < 500 ng/mL. Il est par ailleurs recommandé de ne pas descendre trop bas (< 300) en ferritine pour ne pas avoir de Fer libre toxique dans le sang.

En ce qui concerne la greffe, elle est recommandée le plus tôt possible, avant 10 ans (préférentiellement entre 3 et 5 ans) chez les patients cortico-résistants (donc dépendants de transfusions) ayant des donneurs de la fratrie (non BD) ou des donneurs extérieurs avec un critère de compatibilité HLA de 10/10. La surcharge en fer doit être minimisée avant la greffe. La greffe nécessite d'éliminer la moelle du receveur et d'éliminer provisoirement son système immunitaire. Cette opération se nomme le conditionnement. Il a fait beaucoup de progrès au cours des ans vers un allègement de la chimio et radiothérapie. La minimisation de la toxicité cellulaire tout en conservant une bonne efficacité est encore à l'étude avec de probables améliorations comme l'indique une récente publication (Amr Qudeimat & al, Haematologica 2024).

Les études cliniques sont répertoriées sur un site public <http://clinicaltrials.gov>. Elles ne présentent pas d'intérêt thérapeutique sauf celles déjà initiées. L'étude de la bitopertin, substance interférant avec la synthèse de l'hème, va débiter sur 30 patients, aux USA. Le Luspatercept et le Sotatercept favorisent la production de globules rouges chez l'animal. Les essais sur patients BD très sélectionnés débiteront prochainement aux USA et en Europe.

Thérapie génique : Pr T Leblanc

Le Professeur Thierry Leblanc nous a présenté l'an dernier les principes de la thérapie génique (voir compte-rendu 2023 sur le site de l'AFMBD). La thérapie génique vise à remplacer un gène porteur d'une erreur et responsable à lui seul de la maladie par une copie du gène normal. La technique consiste à intégrer dans des cellules du patients le gène corrigé grâce à une enveloppe de virus désactivé. Dans le cas général et favorable, le gène corrigé va s'insérer dans l'ADN d'un certain nombre de cellules du corps qui vont se mettre à produire la protéine fonctionnelle qui ne l'était pas chez le patient. Cette opération peut se faire par injection du virus porteur directement chez le malade ou sur des cellules du patient en culture, qui lui seront réinjectées une fois corrigées. Pour l'ABD, cette dernière stratégie sera appliquée à des cellules dites CD34, présentes dans la moelle osseuse et dans le sang, qui se prêtent bien à ce traitement. Elle peut théoriquement s'appliquer aux patients dont la mutation est connue. Elle a fonctionné sur une maladie du sang assez similaire, l'anémie de Fanconi, suite à une recherche menée par le Dr Juan Bueren à Madrid.



Les études préliminaires in vitro sur le gène RPS19 indiquent que l'approche est envisageable pour l'ABD, avec cependant une difficulté à ce que les cellules corrigées prolifèrent dans l'organisme en prenant l'ascendant sur les cellules portant le gène anormal. Il faudra donc passer par un « conditionnement », c'est-à-dire par une destruction partielle ou totale de la moelle osseuse du patient par chimiothérapie et immunosuppresseurs avant de lui réinjecter les cellules corrigées. Les effets indésirables seront similaires à ceux de conditionnement précédant une greffe de moelle (aplasie médullaire, risques d'infection, inflammation des muqueuses, stérilité), mais les risques de rejets seront exclus.

Trois essais de thérapie génique de l'ABD sont actuellement en cours, dans un premier temps pour les patients mutés RPS19. Le premier associe des équipes espagnole (S Navarro, J Bueren), française (T Leblanc) et allemande (C Niemeyer). Ce projet baptisé DBA GeneCure est financé par l'Europe. Les équipes sont fortes de leur expérience et de leur réussite dans le cas de la thérapie génique de l'anémie de Fanconi. Les patients éligibles aux premiers essais de thérapie génique devront être RPS19, transfusion-dépendants, avec une absence de comorbidité et notamment de surcharge en Fer sévère, non candidats à une greffe classique (pas de donneur compatible ; trop âgé). Les premiers greffés seront sans doute espagnols.

Un deuxième essai est piloté par une équipe suédoise pionnière des modèles animaux ABD et un troisième essai est piloté par une équipe américaine. Le trois sont à peu près au même stade d'avancement et les premiers essais chez des patients sont prévus courant 2025. En cas de succès, les conditions de la thérapie seront assez rapidement transposables aux autres gènes que RPS19, en passant cependant par des étapes de mise au point et de validation scientifique, clinique et administrative.

Le problème majeur de la thérapie génique risque d'être le coût du traitement qui peut être prohibitif et dissuasif dans tous les pays, notamment en France pour une prise en charge par la sécurité sociale.

Pour les jeunes patients RPS19, le choix entre une greffe classique et une thérapie génique se posera dans le futur, à partir des années 2025-2026. Divers paramètres seront à prendre en considération : l'âge du patient, l'existence d'un donneur compatible pour une greffe, le degré d'urgence clinique. A noter que les greffes avec donneur compatible, en France et en Allemagne ont conduit depuis 2000 à 100% de survie.

La thérapie génique représente donc un espoir à moyen terme, avec ses avantages et ses inconvénients, et une efficacité qui devra être validée en clinique sur quelques années.

Étude Franco – Italienne sur la chélation des enfants avec Anémie de Blackfan-Diamond Syndrome (ABDS) de moins de 3 ans. Dr Francesca Storchio (Hôpital de Turin et Robert Debré)

Le Dr Francesca Storchio (Hopital de Turin) effectue son internat de médecine en partenariat avec le Dr T Leblanc. Ils entreprennent une étude sur les pratiques de chélation chez le jeune enfant (moins de 3 ans) et ses conséquences potentielles.

Après une présentation sur l'accumulation du Fer et ses dangers pour les polytransfusés, la Dr Storchio rappelle les consignes consensuelles pour débiter et gérer la chélation.

Nous vous invitons à consulter son diaporama très didactique, disponible sur le site de l'AFMBD.

Partant du constat que les consignes consensus pour la chélation des jeunes enfants manquent de support expérimental, les Dr Storchio et Leblanc entreprennent une étude clinique auprès des patients des registres italiens et français.

- Type d'étude: Étude observationnelle rétrospective multicentrique basée sur 2 registres nationaux (France et Italie).
- Objectif population: Au moins 50 patients ayant débuté une chélation avant 3 ans
- Critères d'inclusion:
 - Date de naissance entre 2008 et 2022
 - Diagnostic de syndrome d'Anémie de Blackfan-Diamond (ABDS) avant 3 ans
 - Début de transfusions avant 3 ans

L'objectif principal est de définir la proportion de patients atteints d'un SABD chez qui le traitement par chélation est commencé avant l'âge de 3 ans et de caractériser : les paramètres sur lesquels la chélation est initiée ; les modalités de la thérapie par chélation ; les effets indésirables potentiels associés aux médicaments chélateurs du fer avant 3 ans ; l'efficacité de la chélation dans cette population. L'objectif ultime est de valider et diffuser un protocole consensus de référence pour la chélation du fer chez les patients ABDS de moins de 3 ans.

Un questionnaire a été préparé et les registres ont commencé à être fouillés pour réunir l'information. Les résultats préliminaires pour 38 patients du registre français indiquent qu'environ 1/3 des patients ABDS reçoivent une chélation avant l'âge de 3 ans. 42% des patients ABDS transfusés avant 3 ans de vie sont chélatés avant 3 ans, en moyenne à 587 jours.

Les taux moyen de Ferritine sérique au moment de la chélation sont de 1445 ng/ml, se répartissant entre 600 et 2734 ng/ml.

17 patients débutent par du Desféral, 17 par le Deferasirox et 1 par la déféripone avec 5 cas de toxicité (Deferasirox : cytolysé hépatique, bicytopénie ; Desféral : douleurs diffuses).

Les traitements sont efficaces avec, à 6 ans de vie, 6 patients à moins de 500 ng/ml de ferritine, 6 entre 500 et 1000, 4 entre 1000 et 1500 et 1 entre 1500 et 2500 (moyenne 853). Les IRM sont bons.

En conclusion temporaire, la chélation précoce est une problématique majeure pour les patients ABDS. On observe un manque d'homogénéité dans la prise en charge de la surcharge en fer avant 3 ans. Il y a nécessité d'affiner les données avec la participation des patients pour établir un protocole de consensus à transmettre aux praticiens.

Si vous pensez que votre enfant rentre dans le cadre de l'étude, vous pouvez vous mettre en contact avec les Dr Leblanc et Storchio (francesca.torchio100@edu.unito.it).

Pour conclure, merci à Ludivine Mathieu et Nelly Doucet ainsi qu'aux généreux donateurs ... et nous comptons sur vous pour notre prochaine réunion des familles en Octobre 2025, en Bourgogne !

