

DERNIERES DONNEES DE LA RECHERCHE SUR L'ANEMIE DE BLACKFAN-DIAMOND (ABD) en février 2008

Docteur Thierry LEBLANC
Médecin référent à l'Hôpital Saint Louis

Recherche biologique :

- En octobre 2007, 3 gènes rps19, rps24 et rps17 codants pour 3 protéines de la **petite sous-unité** du ribosome étaient retrouvés mutés chez des patients atteints de l'ABD ; les fréquences respectives sont de 25% pour rps19 , et de 1 à 2% pour les autres gènes.

Deux publications récentes à l'ASH (congrès international qui se tient aux USA) ont montré, par 2 approches différentes (étude de 2 familles particulières pour l'une et étude systématique de près de 200 patients pour l'autre), qu'il existait également des mutations des gènes codants pour des protéines de la **grande sous-unité** du ribosome. Les 2 gènes les plus souvent mutés sont rpl5 (9 % des patients) et rpl11 (7 % des patients) ; plus rarement sont mutés rpl35A et rpl36 mais également des gènes codants pour d'autres protéines de la petite sous-unité: rps15, rps27 et rps27A.

Au total, on estime actuellement qu'une mutation dans un gène codant pour une protéine ribosomale peut être identifiée chez 45 à 50 % des patients.

Le Dr. Lydie DA COSTA va mettre en place, dès que possible, le diagnostic génétique pour rpl5 et rpl11 chez les patients ABD connus comme non mutés pour rps19 et les patients seront peut être contactés pour cela (si besoin d'un nouveau prélèvement d'ADN).

- Ceci fait poser plusieurs questions :

- La synthèse des protéines est faite à partir des gènes situés sur les chromosomes (ADN). Les gènes sont copiés sous forme d'ARN messenger et ce dernier est ensuite « lu » par les ribosomes ce qui permet la synthèse des protéines dans toutes les cellules de l'organisme. **Pourquoi, dans l'ABD, une anomalie du ribosome agit-elle sur la lignée des globules rouges ?** Il n'y pas de réponse claire à cette question. Tout au plus peut on dire que les précurseurs des globules rouges doivent à la fois se multiplier beaucoup et synthétiser d'énormes quantités d'une protéine, l'hémoglobine, et que, pour cette raison, cette lignée cellulaire serait spécialement sensible à un défaut quantitatif en protéines ribosomales.

- **Tous les cas d'ABD sont ils secondaires à une mutation d'un gène codant pour une protéine ribosomale ?** Des études sont en cours pour essayer de répondre à cette question : en particulier le groupe US va rechercher des mutations de TOUS les gènes codant pour des rp

chez l'ensemble des patients du registre américain. Une autre approche est la recherche chez tous les patients d'une anomalie de la synthèse des ARN du ribosome avec des profils du type de ceux décrits par Pierre-Emmanuel GLEIZES pour les patients mutés pour rps19 et rps24. Une étude biologique va débuter très prochainement et elle fera appel à tous les patients volontaires. Les prélèvements nécessaires se limitent à 2 x 2,5 ml de sang (à prélever dans des tubes spéciaux et à adresser par poste express à Toulouse). Les patients volontaires peuvent contacter l'association pour plus d'informations.

Recherche clinique : seulement 4 publications modestes en 2007 ; elles ne modifient pas l'état des connaissances sur l'ABD

- 1 cas d'agranulocytose (baisse majeure des leucocytes de types PNN) sous Défériprone
- 1 cas d'Hydros foetalis (syndrome oedémateux chez l'enfant *in utero*)
- 1 cas avec malformations ORL
- 1 étude sur l'efficacité du Déférasirox[®] : confirmation que ce traitement est efficace (petite série de patients ABD).

NB : on rappelle que le Deferasirox est un nouveau médicament et que son profil de sécurité n'est pas encore bien connu, en particulier dans des sous-groupes rares de patients comme l'ABD.

Recherche thérapeutique : 3 publications :

- Leucine : il s'agit d'un acide aminé (composant unitaire des protéines), dit essentiel, et qui aurait démontré une efficacité partielle chez un petit nombre d'enfants traités en République Tchèque ; pour un seul d'entre eux en fait la réponse paraît significative.
- Métopropramide : 1 autre cas rapporté de succès
- Greffe de moelle : expérience (positive) de la greffe chez les patients ABD au Japon.

Nous vous en avons déjà parlé en octobre 2007.

Enquête « Adultes DBA » :

Le questionnaire a été envoyé chez 96 adultes (50 femmes et 46 hommes) ; 25 patients ont répondu au questionnaire : (19 femmes et 6 hommes).

Dans l'ensemble les patients qui ont répondu sont bien suivis et bien traités et ceci témoigne du bon niveau du système de soins français (même si tout n'est pas parfait).

Le point le plus négatif est la petite taille à l'âge adulte (Hommes : 150 à 170 cm ($4 \leq 160$) - Femmes : 142 à 168 cm ($16 \leq 160$)) ; on espère que la prise en charge des enfants, meilleure actuellement que ce qu'elle a été, va améliorer le potentiel de taille.

Quelques résultats concernant cette étude vous sont donnés en Annexe 1.

- **Conclusion générale: population probablement biaisée (la population de patients qui a répondu est probablement à la fois la mieux suivie et celle qui a le plus de problèmes), globalement bien suivie, pas de grosse erreur de traitement, intérêt de proposer des guidelines de traitement et de suivi.**

Texte de consensus :

Etabli suite à une conférence de consensus ayant lieu à New-York en 2005, il a été plusieurs fois remanié. Il vient enfin d'être définitivement accepté pour publication dans le British Journal of Haematology. Il devrait être publié avant l'été...

Diagnostic de l'ABD :

Il reste difficile.

Nous vous en avons parlé en octobre 2007 :

- Des critères diagnostiques définis par le groupe international.
- Un test diagnostique en cours d'élaboration et pour lequel il est fait appel aux patients (cf. supra et Notice d'information en Annexe 2)

Transfusions et groupes sanguins :

- Groupes sanguins : 29 systèmes connus dont les plus importants pour la transfusion sont les plus connus : ABO et Rhésus.
- Pour transfuser il faut au minimum connaître les groupes A B O & l'antigène D du groupe Rhésus. On parle de sang phénotypé quand on respecte en plus les autres antigènes du groupe Rhesus (Cc, Ee) et l'antigène Kell. On parle de phénotype étendu quand on a déterminé en plus les antigènes des systèmes Duffy, Kidd, MNS, Lewis, & Luthéran
- Chez les patients multitransfusés il faudrait à l'idéal, pour prévenir l'apparition de RAI (agglutinines irrégulières) faire, avant la toute première transfusion un phénotype étendu qui permet de tenir compte par la suite d'un plus grand nombre de groupes sanguins pour déterminer les donneurs les plus compatibles possibles. Ceci a rarement été fait chez les patients ABD car le diagnostic n'est pas toujours fait à la première transfusion et celle-ci a parfois été faite dans un contexte d'urgence.
- **Antigène des groupes sanguins et RAI :**
 - Rh (Dd) : 80 % des patients Rhésus négatifs recevant des globules rouges rhésus positifs développent des anticorps irréguliers (RAI).

- Ensuite par ordre décroissant d'immunogénicité :
 - KEL 1 (k/système kell)
 - RH 3 (E/système rhésus)
 - RH 4 (c/système Duffy)
 - FY 1 (Fya/système Duffy)
 - Jk 1 (Jka/système kidal)
 - MNS 3 (S/système MNSs)

5 systèmes : 70 % des RAI positives chez les patients transfusés.

➤ **Détermination du groupe :**

- Hémagglutination : méthode classique qui se fait à partir des globules rouges du patient (si l'on fait cela chez un patient qui ne produit pas de globules rouges et est transfusé, on type les globules rouges du donneur...)
- **Méthode moléculaire** : cette méthode rend possible le phénotype chez les patients polytransfusés en étudiant directement l'ADN des gènes codants pour les antigènes des groupes sanguins (pour mémoire les globules rouges ne contiennent pas d'ADN donc on n'est pas géné chez les patients transfusés)
- Les gènes sont clonés et séquencés pour 28 des systèmes.

➤ **L'étude moléculaire des groupes sanguins est possible** : pré-requis pour l'analyse :

- État actuel de la carte de groupe
- RAI connues
- Groupes des produits actuellement transfusés.

➤ **Étude elle-même : adresser 2 tubes de sang (2 x tubes EDTA : 7,5 ml) au CNRGS. S'adresser à l'association pour plus de précisions.**

Conclusion :

**Le concept de maladie ribosomiale prend de la consistance et commence à induire des projets à visée : diagnostique
thérapeutique.**

Pour avancer, la recherche fondamentale et la recherche clinique ont besoins de la collaboration entre médecins, chercheurs et patients.

Annexe 1

Etude Adultes

- 16 travaillent – 9 ont l'AAH
- Taille H
- Traitement : Corticoïdes 7
 - Transfusions 11
 - Corticoïdes+Transfusions 1
 - Aucun traitement : 6 + 1 Greffe de Moelle Osseuse
 - Corticoïdes : tous sauf 1 \leq 10 mg et 1 associé au Pimpéran[®]

Transfusions : nombre d'épisodes transfusionnels par an (avec à chaque fois transfusion de 2 ou 3 culots) :

1 à 4	1
5 à 8	1
> 8	2
> 12	8

Distance / EFS : > 50 km pour 4 patients

Autres : 12 sur 25 : autres essais – seul succès : GM0

- **Rémission complète au moment de l'enquête :**
 - 1 :GM0
 - Spontanée : 6 (3 avec une Hb de 8 à 10 g , 2 avec une Hb de 10 à 12 g et 1 > 12 g)
- **Hémochromatose** présente chez 12 patients (1 patient non précisé et 12 pas d'hémochromatose)
- **Ferritine**

\leq 1000	2
1000 à 2000	5
> 2000	2
- **Chélation**

Exjade [®]	5
Desféral [®]	5
Déferriprone	1