

ACTUALITES DANS L'ANEMIE DE B.D

Par le Docteur Thierry LEBLANC
Médecin référent de la maladie de BD
24 Octobre 2008

LES DECOUVERTES :

De nouvelles mutations concernant les gènes codant pour des protéines ribosomiques (aussi bien pour la grande que pour la petite sous-unité du ribosome) viennent d'être découvertes chez les patients BD.

A ce jour, 10 gènes différents sont impliqués :

- | | |
|----------------|-------------|
| - RPS15 (< 1%) | RPL5 (9%) |
| - RPS17 (<1%) | RPL11 (7%) |
| - RPS19 (25%) | RPL35a (3%) |
| - RPS24 (2%) | RPL36 (<1%) |
| - RPS27 (<1%) | |
| - RPS27a (<1%) | |

En cumulant l'ensemble de ces mutations, on estime actuellement qu'une mutation est identifiable chez 40 à 45% des patients.

Actuellement, l'étude de la séquence des nouveaux gènes RPL5 et RPL11 dans la cohorte française est en cours ; ceci suppose l'envoi d'un tube de sang au laboratoire d'hématologie de l'hôpital Robert DEBRE et les documents nécessaires sont en ligne sur le site de l'association.

Des études de corrélation entre le gène muté et l'expression clinique de la maladie (corrélations génotype/phénotype) vont être rapidement débutées.

L'ETUDE ARNAB :

Le centre de référence des maladies génétiques du globule rouge et de l'érythropoïèse organise l'étude ARNAB (étude des profils d'ARN ribosomiques chez les patients atteints d'anémie de Blackfan-Diamond).

Tous les patients atteints de la maladie de BD peuvent y participer

OBJECTIFS DE L'ETUDE ARNAB

Rechercher s'il existe chez tous les patients BD une anomalie de la synthèse des ARN ribosomiaux.

Etudier les profils d'ARN synthétisés en fonction des génotypes.

Evaluer un impact éventuel des corticoïdes sur les patients traités.

A partir de ces données proposer un test biologique qui aurait une valeur diagnostique.

Cette étude nécessite un prélèvement et se fait en collaboration avec les médecins des malades BD

ORGANISATION DES PRELEVEMENTS

Un prélèvement supplémentaire est effectué lors d'un bilan régulier ou avant une transfusion

Le prélèvement se fait dans des tubes Paxgène® fournis par le centre de référence (Dr. T. LEBLANC)

Une notice d'information sur l'étude est fournie et un consentement est exigé avant le prélèvement

Les tubes sont à acheminer vers le LABORATOIRE du Professeur P.E.GLEIZES à TOULOUSE

Toutes les informations sont disponibles sur www.afmbd.org ou auprès de votre médecin

Les premières analyses effectuées pour cette étude sont satisfaisantes

LES « GUIDELINES » CONCERNANT L'ANEMIE DE BD SONT PARUS:

Ils sont l'aboutissement d'une conférence de consensus qui s'est déroulée à NEW-YORK en 2005 dans le cadre de la fondation Daniella Maria ARTURI (association de patients américaine). Ils sont parus dans le British Journal of Haematology en septembre 2008.

Ce texte détaille l'état actuel des connaissances sur tous les aspects du diagnostic et de la prise en charge de l'anémie de Blackfan-Diamond.

CHELATION : Actualités 2008:

Les transfusions sanguines itératives provoquent une surcharge en fer (hémochromatose) obligatoire de l'organisme. (1 ml de sang apporte 1 mg de fer).

Cette surcharge est quantifiée biologiquement par la ferritine.

La chélation est la seule manière d'éliminer le fer de l'organisme.

Le cœur est un des organes cibles de l'hémochromatose et la surcharge en fer du cœur peut s'associer à des troubles du rythme et/ou une insuffisance cardiaque. Cette surcharge en fer du cœur, bien étudiée chez des patients thalassémiques, devient patente au cours de la deuxième décennie. La ferritine à elle seule ne permet pas d'évaluer la surcharge cardiaque en fer.

La surcharge hépatique en fer n'est pas parallèle à celle du cœur et elle ne prédit pas non plus la surcharge cardiaque.

L'examen de référence est l'IRM cardiaque avec utilisation d'une séquence particulière, dite T2*.

Chez les patients régulièrement transfusés, un bilan cardiaque est nécessaire dès l'approche de la puberté. Il doit comprendre :

- Une consultation avec un cardiologue
- Un ECG ± un HOLTER
- Une échographie
- Une IRM T2*

Le rythme ultérieur de ces bilans sera à adapter en fonction de l'importance de l'hémochromatose cardiaque et des résultats de ce bilan.

En cas de surcharge cardiaque importante, une modification du traitement chélateur peut être indiquée. Plusieurs études sur l'efficacité de la chélation au niveau cardiaque ont été publiées et à ce jour les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'association Déféroxamine+Défériprone (seule association pour laquelle nous disposons de données cliniques).

BENEFICE DES SUPPLEMENTS EN VITAMINES OU EN OLIGO-ELEMENTS :

A ce jour, aucune évidence n'est disponible sur ce sujet.

Deux pistes sont à l'étude :

1- Recherche d'effets anti-oxydatifs :

La toxicité du fer sur l'organisme fait en effet intervenir des mécanismes oxydatifs. Des composés ayant un effet antioxydant pourraient ainsi être potentiellement bénéfiques. Sont discutés :

- Apport de vitamine E
- Apport de curcumine
- Prise de papaye fermentée

2- Chélation excessive de métaux non-ferreux (Zinc, Sélénium, Cuivre) par les différents chélateurs :

- Le déféroxamine (DESFERAL[®]) chélate les anions trivalents Fe⁺⁺⁺ ; il a une faible affinité pour les anions bivalents et il n'a pas été rapporté de carence en oligoéléments chez les patients prenant ce traitement
- La défériprone (FERRIPROX[®]) chélate les anions trivalents. Des carences en Zinc ont été rapportées.

- Le déférasirox(EXJADE®) chélate le fer trivalent ; il a une faible affinité pour le Zinc et le Cuivre et il n'a pas été rapporté de carence en oligoéléments chez les patients prenant ce traitement

CHELATION :

Pour les patients transfusés régulièrement, la chélation doit être poursuivie toute la vie.

Chaque chélateur a ses avantages et ses inconvénients et on ne peut exclure que, pour un même patient, on soit amené, en fonction des périodes de la vie et des problèmes rencontrés, à changer le mode de chélation.

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques des 3 chélateurs actuellement disponibles sur le marché.

DEFEROXAMINE	DEFERIPRONE	DEFERASIROX
Voie : SC, IM, IV.	Voie orale : 3/24H	Voie orale : 1/24 H
REFERENCE	OBSERVANCE	OBSERVANCE
OK < 2 ans	Surcharge cardiaque	-
Toxicité si surcharge faible	Toxicité si surcharge majeure	Toxicité si surcharge faible
Toxicité ophtalmo et ORL	Agranulocytose	Toxicité rénale
Infections	Arthropathies	Toxicité ophtalmo et ORL
Dysplasies osseuse	Foie	Foie
Arthralgies – Myalgies	Carence en zinc	Nouveau médicament: pas encore de données sur l'efficacité clinique au niveau cardiaque
Réactions locales		

CHOIX DE DIFFERENTS CHELATEURS SELON L'AGE :

De 0 à 2 ans	DEFEROXAMINE
De 2 à 6 ANS Et âges > 6 ans	DEFERASIROX
NB : si surcharge cardiaque	DEFERIPRONE ou association

POUR CONCLURE :

Découverte de nouveaux gènes responsables de la maladie de BD

Guidelines : texte de référence à diffuser auprès des médecins prenant en charge la BD.

La chélation, un combat de toute une vie à optimiser en permanence.

