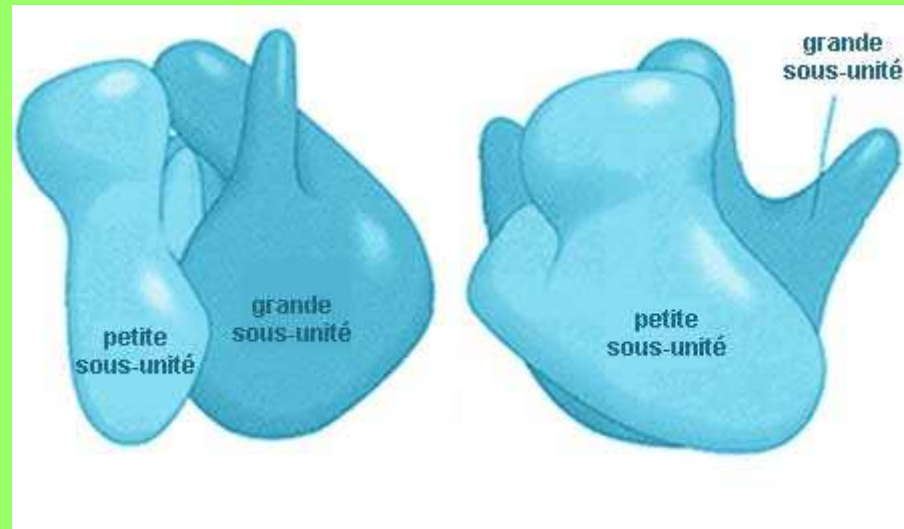
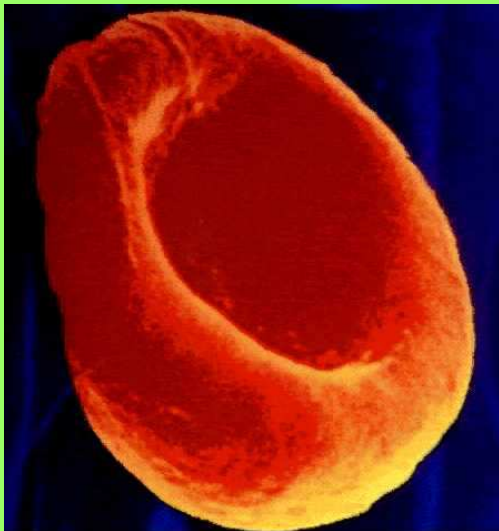


AFMBD

Journée des patients adultes



Hôpital BROUSSAIS

23 février 2008

ABD : nouvelles données (1)

 31 publications en 2007

RPS19 & fonction	:	9
RPS24	:	2
RPS17	:	1
RPS revue	:	1
<i>(RPS14</i>	:	<i>1)</i>
Heme recepteur	:	1



Ribosomal protein S24 is mutated in Diamond-Blackfan anemia. Am J Hum Genet, 2006

245 familles dont 47 multiplex

Etude particulière d'une famille : liaison :

- **Chromosome 6**
- **Chromosome 8q : RPS20 et RPL7**
- **Chromosome 10 : RPS24 : 316C ▶ T / Gln ▶ STOP**

215 autres pts analysés :

- **30 ont une mutation de RPS19**
- **3 ont une mutation de RPS24 (dont 1 père + son fils)**

Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated in Diamond-Blackfan anemia. Hum Mutation, 2007

Etude Tchèque : 24 patients (6 mutés pour RPS19)

1 patient muté : c.2T>G (DBA typique)

- mutation de novo (étude familiale)

- mutation absente chez les témoins

Mutations of the Genes for Ribosomal Proteins L5 and L11 Are a Common Cause of DBA. ASH 2007

200 prélèvements analysés pour 29 gènes:

- RPL5 : N = 180 : 16 mutés 9%
- RPL11 : N = 180 : 13 mutés 7%

Au total :

- Mutations identifiées sur 10 gènes

☞ + 45-50% des pts

RPS15	RPL5
RPS17	RPL11
RPS19	RPL35A
RPS24	RPL36
RPS27	
RPS27A	

A Large Ribosomal Subunit Protein Abnormality in DBA. ASH 2007

2 familles avec patients DBA et del(3q)

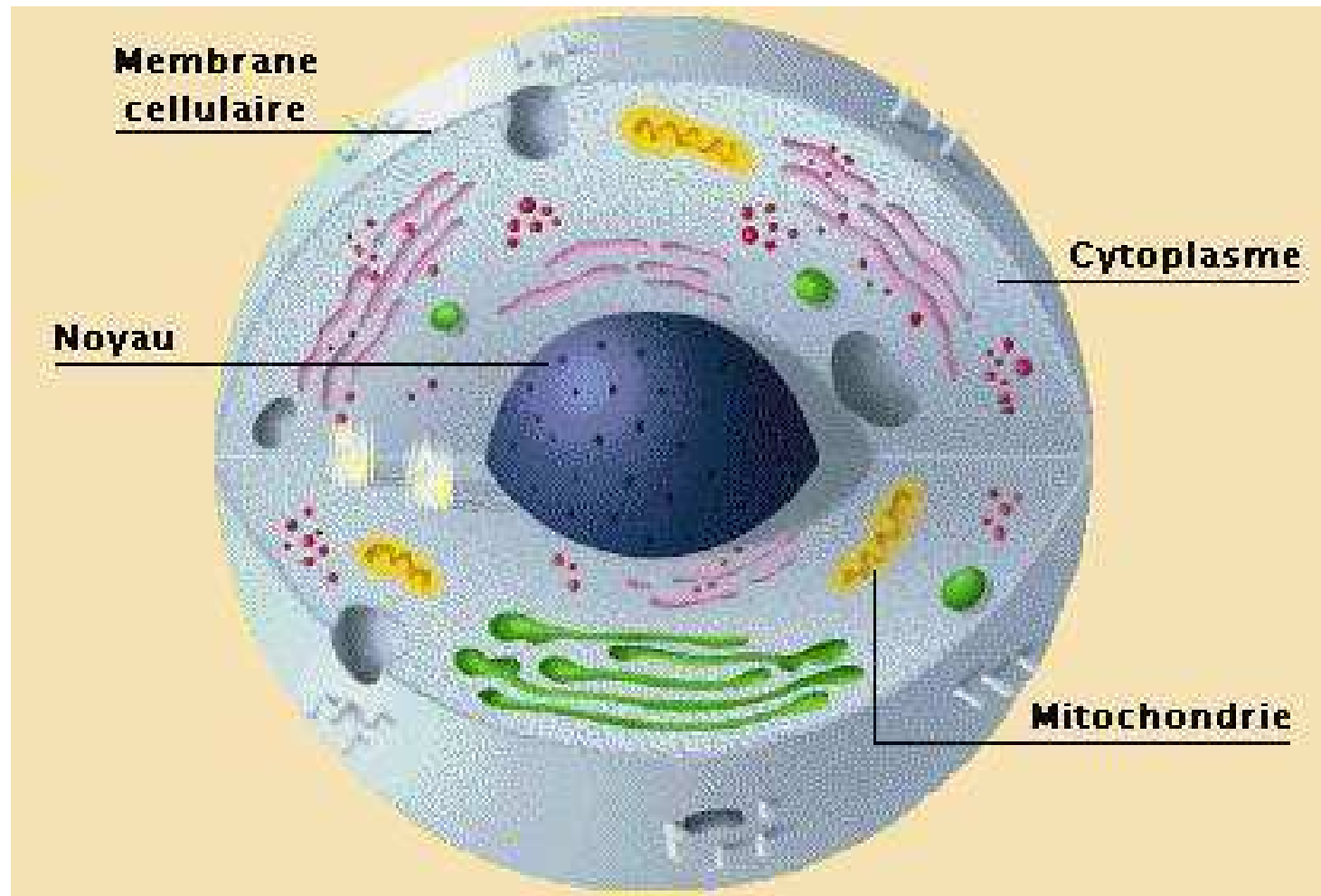


Gène identifié : **RPL35a**



N = 145 → 3 patients mutés

Une cellule humaine



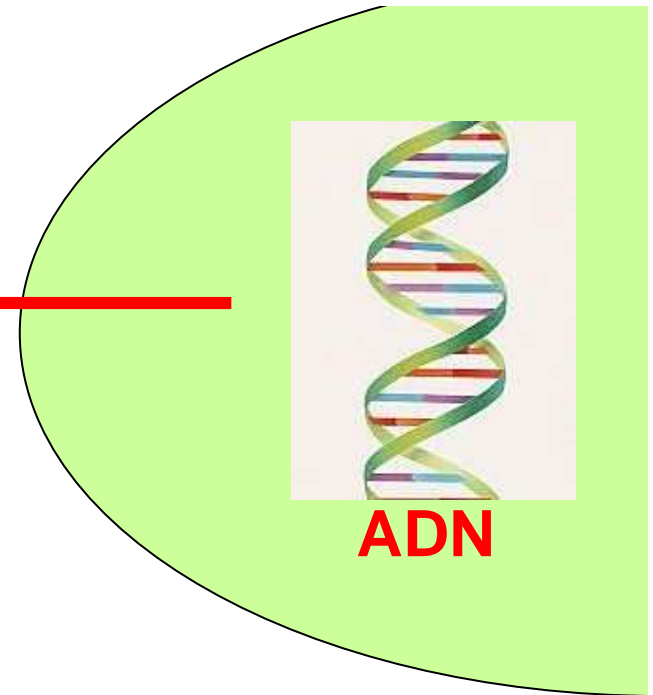
Le ribosome



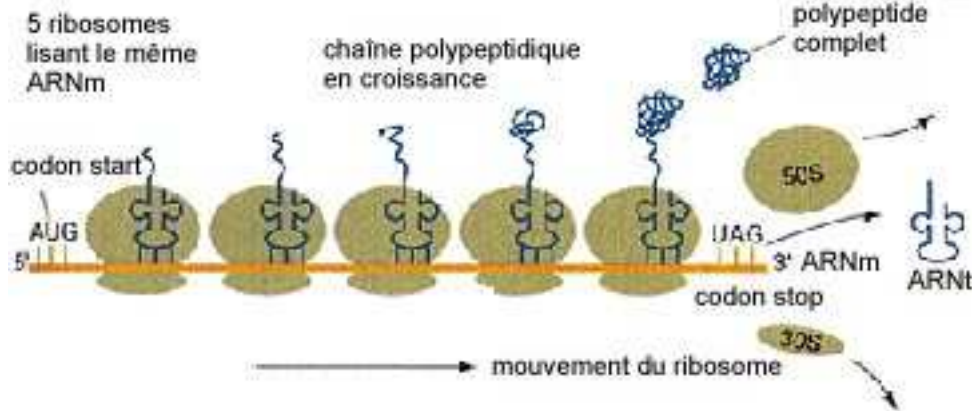
Nombreuses RPS + ARNr

LA TRADUCTION

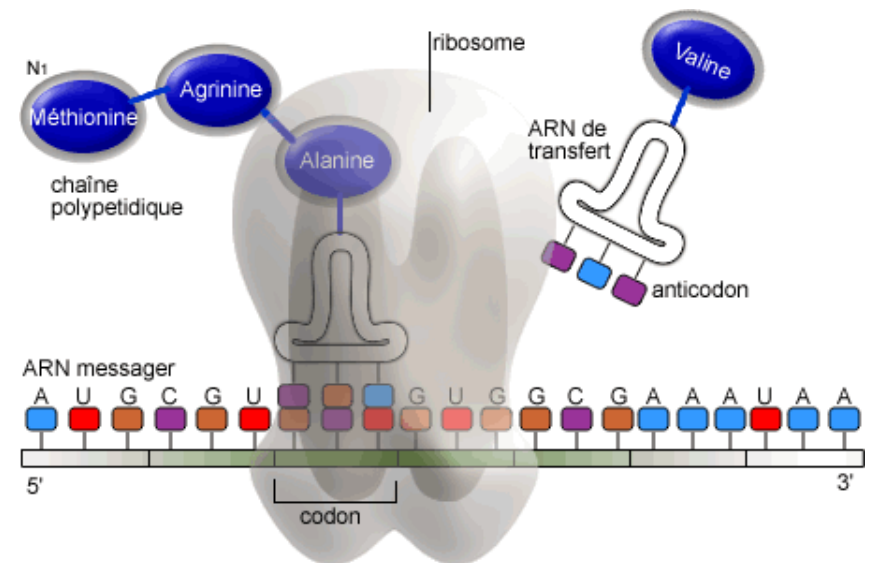
ARN messenger ←



ADN

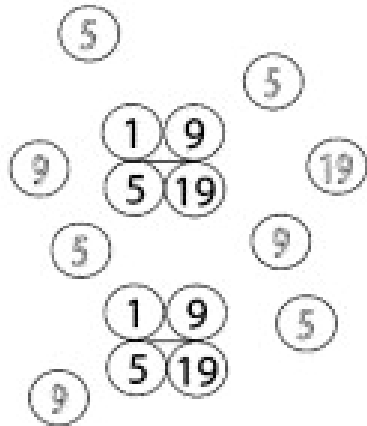


Synthèse des protéines :

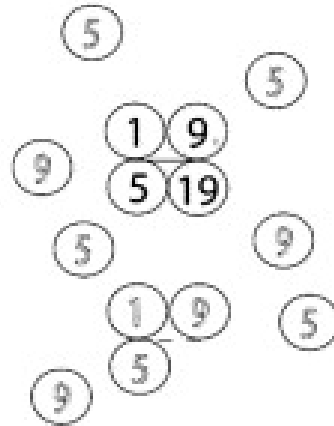


Pourquoi la lignée érythroïde ?

A **CD 34⁺ / RPS19^{+/+}**



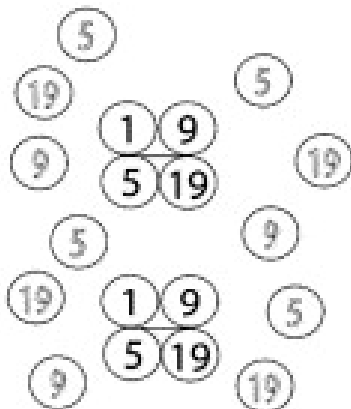
CD 34⁺ / RPS19^{+/-}



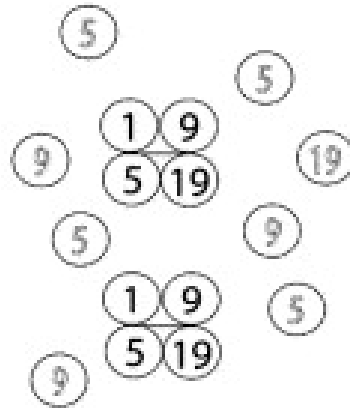
Expression de RPS19 basse dans la lignée érythroïde: impact délétère d'une haplo-insuffisance

Erythroblastopénie

B **MNC / RPS19^{+/+}**



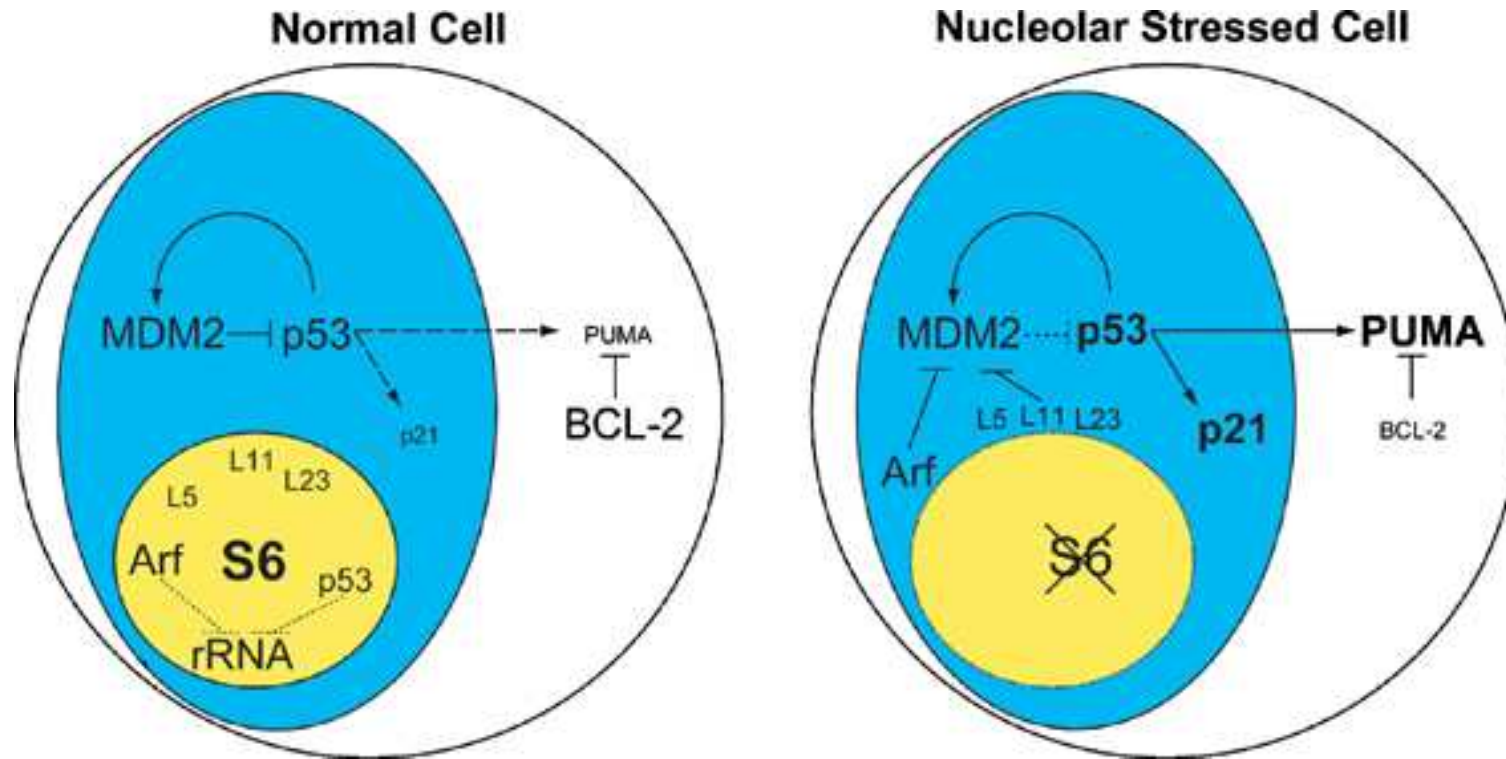
MNC / RPS19^{+/-}



OK

(Ellis SR & Massey AT, 2006)

RPS & cycle cellulaire



ABD: nouvelles données (2)

Domaine clinique:

4 publications :

- 1 cas d'agranulocytose sous DEFERIPRONE
- 1 cas d'*Hydrops foetalis*
- 1 cas avec malformations ORL
- Déférasirox[®]

ABD: nouvelles données (3)

Domaine thérapeutique:

3 publications :

- LEUCINE

- Métoclopramide: 1 case report

- Greffe: expérience JAPON

Successful treatment of a DBA patient with amino acid leucine

Patient sélectionné sur les données in vitro

Fille de 7 ans ; diagnostic de DBA à 6 mois

RSP; RVU; RPS19 non mutée; corticorésistante

Leucine : 500 mg x 2/j

Amélioration de l'état général en 3 semaines

Amélioration hémato. lente sur 6 mois

Réponse actuelle: indépendant des T avec un taux d'Hb entre 9 et 10.5 g

(Pospisilova & al, Haematologica, 2007)

DBA & greffe de moelle

N = 17

11 avec hémochromatose + atteinte d'organe

Age médian à la greffe: 56 mois

Greffon: Moelle : 6 fratrie + 7 MUD
USP : 5 (2 familiaux + 3 MU)

Résultats:

- Moelle : survie + guérison à 3 ans :100%**
- USP : : 40%**

(Mugishima & al, 2007)

ABD & allogreffe

Tendances actuelles ?

1. Uniquement pour les pts transfusés
2. Greffe géno-identique exclusivement ?
 - ☞ *pb. : exclusion d'une DBA chez un donneur familial +++*
3. Greffer rapidement ?

Enquête « Adultes DBA »

N = 96 adultes : 50 F & 46 H

☞ 25 questionnaires reçus :

: 19 F & 6 H

Hommes : 29 à 40 ans

Femmes : 21 à 50 ans

Occupation : 16 travaillent / 9 AAH

Hommes : 150 à 170 cm (4 ≤ 160)
Femmes : 142 à 168 cm (16 ≤ 160)

Traitement :

- **Corticoïdes : 7**
- **Transfusions : 11**
- **C + T : 1**
- **Aucun traitement : 6 + 1 GMO**

Traitement (suite)

Transfusions

1 à 4	: 1
5 à 8	: 1
> 8	: 2
> 12	: 8

Distance / EFS

- < 5 à 200 km
- > 50 : 4 pts

Corticoïdes

Tous sauf 1 : ≤ 10 mg
(1 associé au primpéran)

Autres

12/25 : essai autre

Seul succès : GMO

RC au moment de l'enquête

GMO : 1

« Spontanée » : 6 :

- 8 à 10g : 3

- 10 à 12 g : 2

- > 12 g : 1

Hémochromatose

Présente chez 12 pts (NON: 11; NP: 1)

Ferritine : ≤ 1000 : 2
: 1000 à ≤ 2000 : 5
: > 2000 : 2

Chélation : EXJADE : 5
: DESFERAL : 5
: DEFERIPRONE : 1

Conclusion

Population probablement biaisée

Globalement bien suivie

Pas de grosse erreur de traitement

**Intérêt de proposer des guidelines de
traitement et de suivi**

Prise en charge de l'ABD

Texte de consensus

Etabli depuis Mars 2005

Actuellement soumis à Blood avec un complément on-line...

Etude ARNAB

Maladie ribosomale : pour tous ?

Intérêt d'un test biologique spécifique

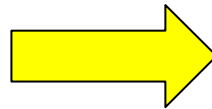
Diagnostic de l'ABD

- Reste difficile
- +++ si « en dehors des clous »...
- Critères **diagnostiques** définis par le groupe international

Table 3. Diagnosing Diamond Blackfan Anemia

Diagnostic criteria (DC)

Age less than 1 year
Macrocytic anemia
Reticulocytopenia
Erythroblastopenia



Supporting criteria (SC)

- Major

RPS19/24/17 mutation
Family history

- Minor

Elevated eADA
Congenital anomalies
Elevated HbF
No evidence of another IBMF

Forme classique:

- 4 critères présents

Formes non classiques:

- 3 DC+ ATCD familial

- 2 DC + 3 SCm

- 3 SCm + ATCD familial

+

- Mutation + ATCD familial

(Blood, in press)

Test diagnostique ?

Besoin clair des cliniciens

**→ Utiliser les données de la recherche
actuelle ?**

Biosynthèse des ribosomes

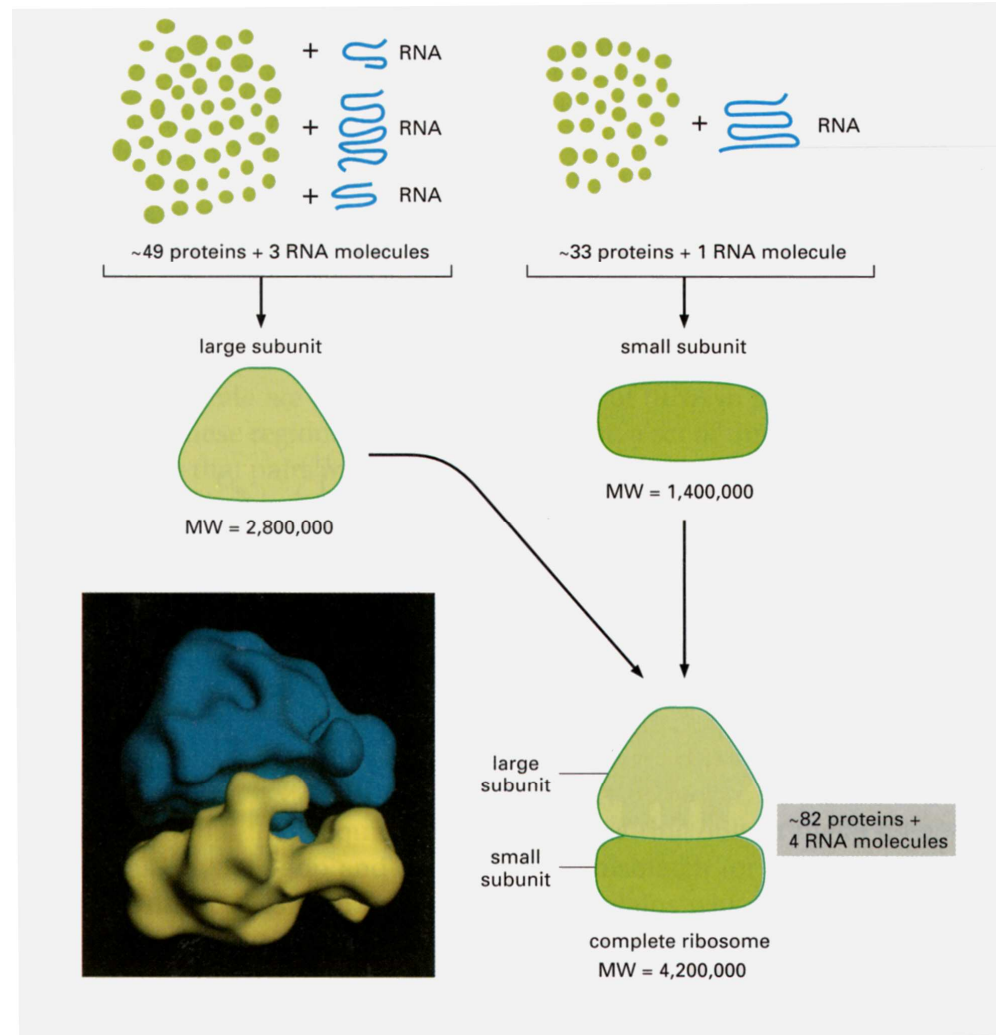
Processus complexe
s'effectuant dans le
nucléole

80 protéines impliquées

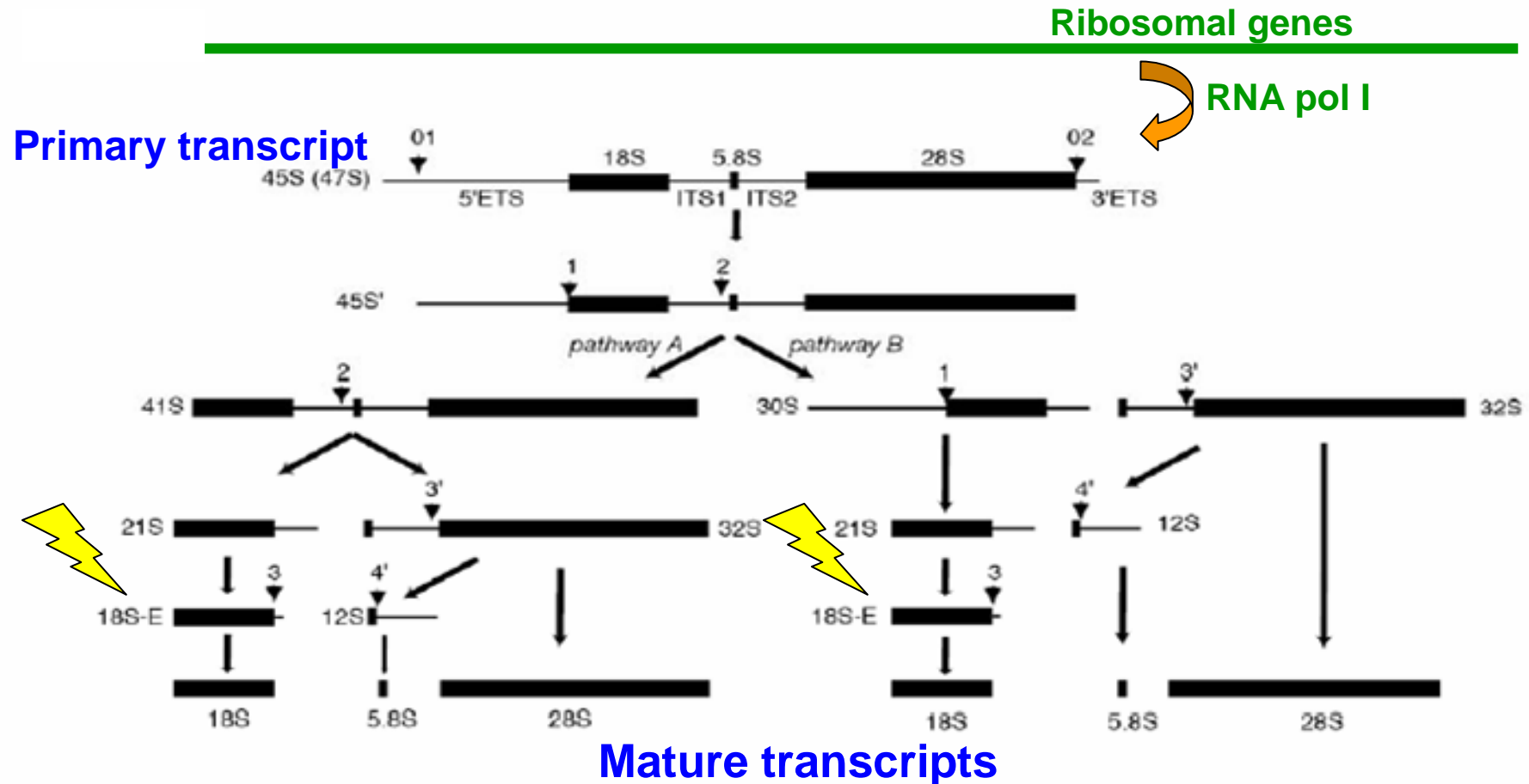
Ribosome = association de
protéines ET d'ARNr

Chez la levure : Rps19 est
démontrée comme nécessaire
à la formation des petites
sous-unités.

(Léger-Silvestre et al, JBC, 2005)



Pre-RNA processing pathways in HeLa cells



**DBA : arrêt de maturation des précurseurs de 18SrRNA
→ défaut de formation de la sous-unité 40S → apoptose**

Mise au point d'un test diagnostique

Collaboration avec l'équipe de Pierre-
Emmanuel GLEIZE

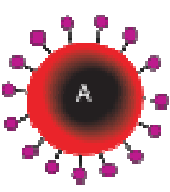
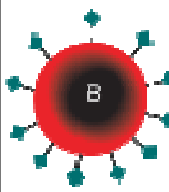
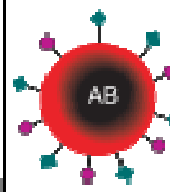
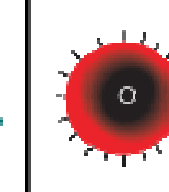






Etude **ARNAB** : passée devant le CPP
: autres autorisations en cours

Appel aux patients...

Transfusion & groupes sanguins

→ une nouvelle approche

Groupes sanguins

	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Globule Rouge				
Anticorps	 Anti-B	 Anti-A	Aucun	 Anti-A et Anti-B
Antigène	 Antigène A	 Antigène B	 Antigène A et B	Pas d'antigène

👉 Il existe 29 systèmes connus

Classification des groupes sanguins

N°	Nom commun	Dénomination abrégée (symbole) officielle	Nature de l'épitope ou de l'élément qui le porte	Localisation chromosomique
001	ABO	ABO	ose (N-acétylgalactosamine, galactose)	9q34.2
002	MNS	MNS	GPA / GPB (glycophorines A et B)	4q31.21
003	P	P1	glycolipide	22q11.2-qter
004	Rhésus	RH	protéines RHD / RHCE	1p36.11
005	Lutheran	LU	IgSF (apparenté aux Ig)	19q13.32
006	Kell	KEL	glycoprotéine	7q34
007	Lewis	LE	ose (fucose)	19p13.3
008	Duffy	FY	protéine (ECR ou récepteur de chimiokine, et des <i>Plasmodium</i>)	1q23.2
009	Kidd	JK	protéine (transporteur d'urée)	18q12.3

Groupes sanguins & transfusion

(Urgence extrême : O Rhésus neg.)

Minimum : ABO + RH

Phénotypé : autres ag RH : Cc Ee + Kell

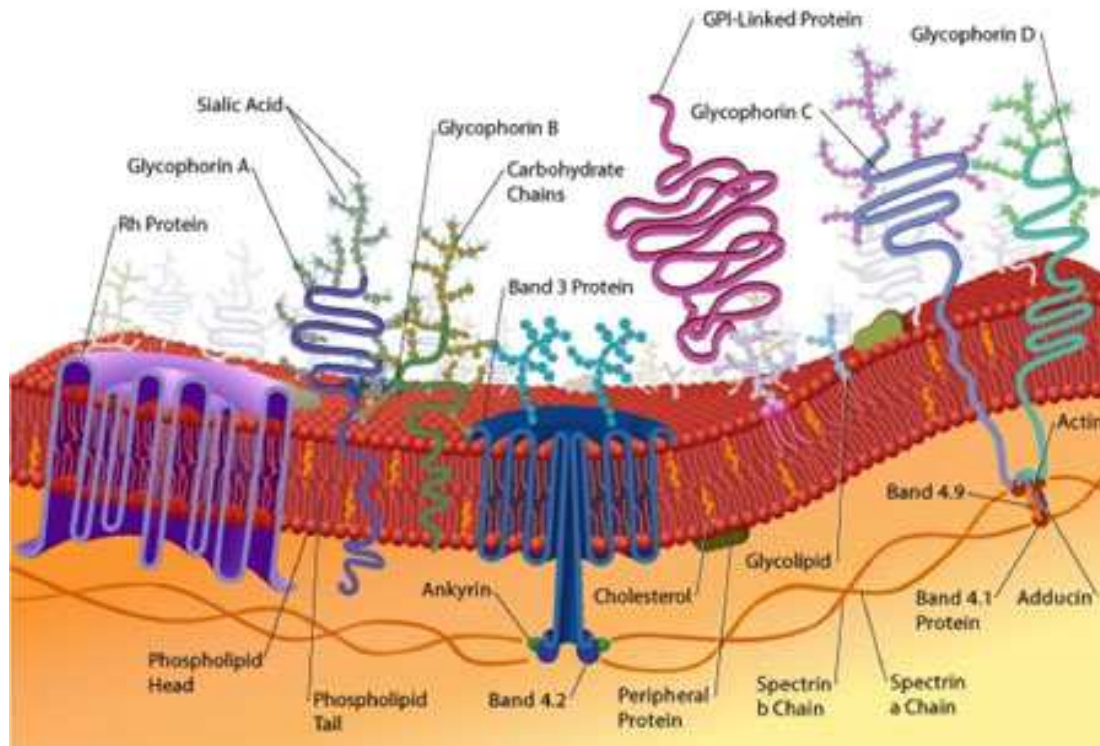
Phénotype étendu : Duffy, Kidd, MNS, Lewis, Luthéran

« Sur mesure » : patients multi-immunisés

Nouvelle nomenclature des groupes sanguins



Red Blood Cell Plasma Membrane

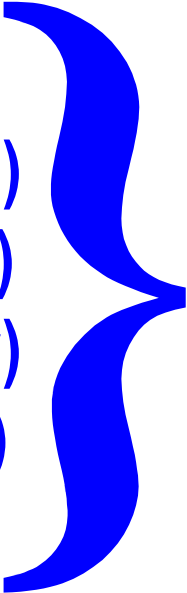


Correspondance des nomenclatures	
Antigènes du système Rhésus	
D	RH1
C	RH2
E	RH3
c	RH4
e	RH5
Antigènes du système KELL	
K	KEL1
k	KEL2
Antigènes du système Duffy	
Fy ^a	FY1
Fy ^b	FY2
Antigènes du système Kidd	
Jk ^a	JK1
Jk ^b	JK2
Antigènes du système MNS	
M	MNS1
N	MNS2
S	MNS3
s	MNS4
Antigènes du système P	
P1	P1
Antigènes du système Lewis	
Le ^a	LE1
Le ^b	LE2

Ag des groupes sanguins & RAI

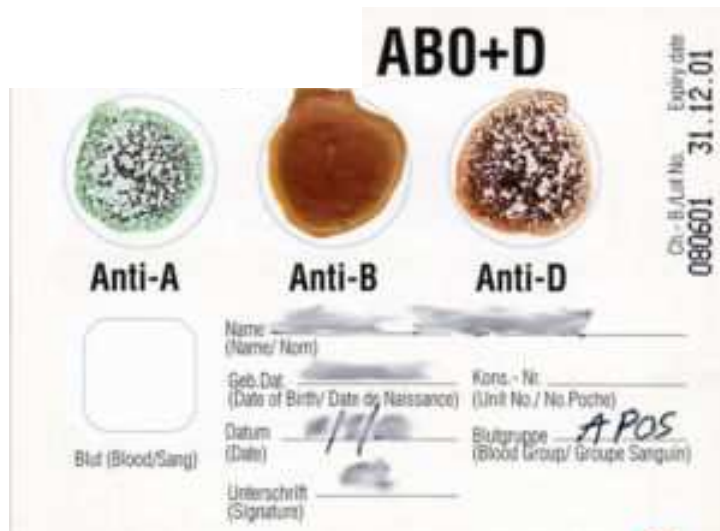
RH1 (D) +++ : 80% des pts RH:- recevant des globules rouges RH:+1 développent des AC

Ensuite, par ordre décroissant :

- KEL1 (K / système Kell)
 - RH3 (E / système Rhésus)
 - RH4 (c / système Rhésus)
 - FY1 (Fya / système Duffy)
 - JK1 (JKa / système Kidd)
 - MNS3 (S / système MNSs)
- 
- 5 systèmes:
70% des AC**

Détermination du groupe

Hemagglutination



Méthodes moléculaires

Gènes clonés & séquencés
pour 28 des systèmes

(sauf système P)

Avantage +++ : rend possible
le phénotype chez les pts
polytransfusés

Etude moléculaire des groupes sanguins

Pré-requis pour l'analyse

Etat actuel de la carte de groupe

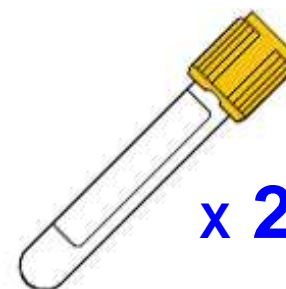
RAI connues

Groupes des produits actuellement transfusés

Etude elle-même

tubes EDTA

7,5 ml



x 2

A adresser (envoi simple)
au CNRGS

Conclusion

Le concept de maladie ribosomale prend de la consistance et commence à induire des projets:

- à visée diagnostique**
- à visée thérapeutique**

Rôle majeur de la collaboration patients, médecins & chercheurs