

NOUVELLES DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE L'ANEMIE DE BLACKFAN-DIAMOND (ABD) EN 2007

Dr Thierry LEBLANC (Médecin référent à l'Hôpital Saint Louis)

⇒ **Nouvelles données biologiques** : Il se confirme que l'ABD est une maladie ribosomiale.

- En 1999 : découverte de la mutation rps 19 chez 25 % des patients.
- En 2006 : la mutation rps 24 chez 1 à 2 % des patients.
- En 2007 : la mutation rps 17 chez 1 patient sur 18 ? (Étude tchèque).

Rps 19, rps 24 et rps 17 sont 3 protéines de la petite sous-unité du ribosome, la synthèse des protéines se faisant grâce aux ribosomes. Ces protéines interviennent au début de la fabrication des précurseurs du globule rouge. Les mutations de ces 3 gènes représentent moins de 30% des patients : ceci indique que d'autres gènes sont à découvrir.

⇒ **Le diagnostic de l'ABD** :

- Reste difficile
- Des critères diagnostiques sont en cours de définition par un groupe d'experts international s'occupant de cette anémie. Une des propositions de critères diagnostiques est par exemple :

Critères diagnostiques (CD) :

Age < 1 an
Anémie macrocytaire
Diminution des réticulocytes
Érythroblastopénie.

Forme classique :
4 critères présents

Critères facultatifs (CF) :

- **Majeur**
Mutation rps 19/24/17 :
Antécédents familiaux
- **Mineur**
eADA augmentée
malformations congénitales
hémoglobine F augmentée
pas de critère en faveur d'une autre anémie congénitale.

Forme non classique :
3CD + ATCD familial
2 CD + 3 CF
3 CF + ATCD familial
Mutation + ATCD familial

⇒ **Un test fonctionnel** pour le diagnostic serait très utile aux cliniciens.

- Pour le concevoir, il est envisagé d'utiliser les données de la recherche actuelle (Article en 2006 de Valérie Choismel, Daniel Bacqueville, Jacques Rouquelle, Jacqueline Noaïlla-Depeyre, Sébastien Fribourg, Aurore Crétien, Thierry Leblanc, Gil Tchernia, Lydie Da Costa et Pierre Emmanuel Gleizes) : la fabrication des ribosomes est un processus complexe s'effectuant dans le nucléole (à l'intérieur du noyau de la cellule). Dans l'ABD, il y a un défaut de formation de la petite sous-unité du ribosome secondaire à des défauts de « découpage » d'un grand ARN ribosomal précurseur. Les anomalies de taille des fragments d'ARN peuvent se mettre en évidence relativement facilement par un test de biologie moléculaire standard (northern blot).

- Ce test diagnostique est en cours d'élaboration avec l'équipe de Pierre Emmanuel Gleizes. Cette mise au point nécessite à nouveau des prélèvements sanguins de patients atteints d'ABD ; il sera donc fait appel à vous.

⇒ **Les nouveaux traitements :**

Les médicaments : Primperan[®], Valproate de sodium ?, Leucine[®] ? (Ce dernier médicament a été efficace avec amélioration hématologique et indépendance transfusionnelle chez une fillette de 7 ans mais il n'y a qu'un cas de rapporté).

Les greffes de moëlle : étude au Japon : 17 patients dont 11 avec une hémochromatose et une atteinte d'organe. Age médian à la greffe : 56 mois.

Greffon : moëlle : 6 fratries + 7 non apparentés / sang de cordon : 2 familiaux + 3 non apparentés.

Résultats selon le type de greffon : Moëlle : survie + guérison à 3 ans 100 % / Sang de cordon : 40 %

Consensus actuel pour l'indication de greffe de moelle osseuse :

1. greffer uniquement les patients transfusés au long cours (en raison d'une cortico-résistance)
2. greffe géno-identique exclusivement (c'est-à-dire à partir d'un frère ou d'une sœur chez qui on a exclu la maladie)
3. greffer tôt (avant 5 ans)

⇒ **Prise en charge de l'ABD :**

Un texte de consensus est en cours de réalisation et sera publié dans une revue médicale internationale (Blood)

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 besoin des patients.