

Intervention du Docteur Thierry Leblanc : Le 18 octobre 2015

Actualités de l'Anémie de Blacfan-Diamond

Revue de la littérature : d'Octobre 2014 à Octobre 2015 : 38 articles publiés :

Revue (ABD/IBMF) : 4/3

Articles cliniques :

- Séries de patients ABD dont 1 registre : 6
- Cas clinique : 4
- Séries de patients IBMF : 3

Articles génétiques : Nouveaux gènes : 1

Articles « basic science »

- GATA 1 : 3
- Modèles animaux (dont thérapie génique) : 1
- Autres : 13

Génétique de l'ABD

1) mode de transmission

- C'est une maladie autosomique dominante : filles et garçons peuvent être atteints ; un seul des 2 chromosomes (de la paire) porte la mutation.
NB : exception : nouveaux gènes (cf. ci-dessous)
- Phénotype silencieux : personne ayant une mutation correspondant à l'ABD mais n'étant pas malade.
- Pénétrance variable : 2 personnes ayant la même mutation peuvent avoir des signes cliniques différents, ne pas répondre au même traitement.

2) nouveaux gènes

- En 2014 : découvertes de 2 nouveaux gènes ne codant pas pour des protéines ribosomiques : **GATA-1** (code pour un facteur de transcription) et **TSR2** (code pour une protéine impliquée dans la biosynthèse des ribosomes); pour ces 2 gènes la transmission est liée au sexe (seuls des garçons peuvent être atteints)

GATA-1 : mutations découvertes chez des patients ayant - des thrombopénies liées à l'X
- des érythroporphories
- des anémies constitutionnelles,
macrocytaires +/- neutopénies - dans l'ABD : 2 cas dans la même famille
dans le registre Américains des BD et 1 cas dans le registre italien .

GATA-1 est un facteur de transcription (FDT) majeur de l'érythropoïèse, c'est-à-dire un signal de commande de la fabrication des globules rouges. Un défaut de synthèse des ribosomes correspondrait à un déficit en GATA1 chez les patients ABD. GATA-1 pourrait-il agir directement sur la transcription des gènes RP ?

- En 2015 : 2 nouveaux gènes : *RPL 27* et *RPS27* ; « preuve » de leur implication démontrée par la perte de fonction de la protéine
- Actuellement **18 gènes** ont été découverts

3) Les derniers progrès en génétique : utilisation de la technique **NGS** (Next Generation Sequencing) : méthode rapide et simple qui permet d'identifier des mutations sur plus d'un gène.

Bien comprendre que le diagnostic génétique de l'ABD est long et lourd. Il faut être patient. Mais **le diagnostic de l'ABD n'est pas génétique**. Connaître le gène ne modifie pas la prise en charge du patient (à l'exception d'un bilan chez un frère ou une sœur potentiel donneur de moelle). Connaître le gène et la mutation en cause est en revanche un préalable indispensable pour les DPI (Diagnostic Pré-Implantatoire) et les DPN (Diagnostic Pré-Natal)

L'ABD et la recherche fondamentale

L'ABD est le modèle des maladies ribosomiales. Elle génère beaucoup de recherche qui suggèrent tous les ans de nouvelles approches thérapeutiques. Les modèles animaux, maintenant disponibles (zebrafish, souris) sont importants dans les approches fonctionnelles et les évaluations de nouvelles approches thérapeutiques dont la thérapie génique.

Etudes & aspects cliniques

Taille des enfants ABD

Les enfants BD sont petits dès la naissance, ceci d'autant plus qu'il existe des malformations associées.

Après la naissance interviennent l'anémie chronique, la surcharge en fer chez les patients traités par transfusions ou le traitement par corticoïdes

Place d'un traitement par Hormone de Croissance (GH)?

En 2015 : Etude américaine : 19 patients traités (leur taille adulte était estimée très inférieure à la taille moyenne des parents). Il y a eu une accélération significative de la vitesse de croissance les 2 premières années. Le traitement a permis à ces enfants, très petits, de rejoindre la taille moyenne des patients BD (non traités) mais pas la taille moyenne d'enfants de leur âge non atteints.

Commentaires : Effectif limité. Beaucoup de données manquantes. Plusieurs facteurs qui ont pu limiter l'efficacité de la GH :

- doses de corticoïdes parfois élevées
- hémochromatose non contrôlée.
- début du traitement par GH à un âge tardif (trop près du début de la puberté).

Conclusion: Traitement efficace et dont l'efficacité pourrait être optimisée par une meilleure prise en charge globale. **MAIS** absence de données sur le long terme. A réserver aux enfants ayant un retard statural important. Nécessité d'une consultation avec un endocrino-pédiatre.

Pas de déficit immunitaire significatif chez les patients sous corticoïdes

Chélation :

Pas de nouveau médicament mais nouveaux modes de prescription : **Exjade** en 2 prises ; **Desféral** en injection sous cutané « one shot » chez les jeunes adultes non compliant (solution non optimale donc en « dernier recours »); Association Exjade + Desféral .

Le Ferriprox est, en théorie contrindiqué chez les patients ABD : 3^{ème} choix si les 2 autres chélateurs ne peuvent être utilisés

Importance du suivi de la surcharge en fer hépatique et cardiaque par IRM.

Traitement :

Approches classiques : transfusions, corticoïdes, greffe de CSH (Donneur compatible dans la fratrie).

Nouvelles approches : Sotaterceptp, Leucine.

Sotaterceptp : nouvel agent proérythropoïétique. Des essais cliniques dans les anémies post chimiothérapies, dans les thalassémies, dans l'ABD (New York). Essai clinique en France : étude SOTABD monocentrique à l'Hôpital Saint Louis avec le Dr Leblanc: début fin 2015 ou début 2016

Leucine : dispensation à organiser à partir de Robert-Debré et avec l'aide de l'AFMBD. :Début 2016?

Structures des filières de soin et de recherche :

OFABD : Observatoire Français de l'ABD, agréé par la CNIL. En 1996 : première cohorte mise en place par le Pr Gil Tchernia. En 2015 : 326 patients enregistrés dont 166 de plus de 18 ans.

MaRIH : Regroupe les **Maladies Rares ImmunoHématologiques**, dont l'**OFABD** et 7 associations de patients dont l'**AFMBD**. Ses objectifs 2015: création des sites Web de la filière et des membres, mise en place d'un logiciel de RCP commun à l'ensemble des membres, communication.

Ses projets 2016 : soumis en juin 2015 à la DGOS du Ministère de la Santé :

- amélioration du soin : - en particulier au niveau de la transition enfant/adulte
 - actualisation et diffusion des recommandations
 - logiciel de RCP (adaptation, formation et maintenance)
- communication et formation : - auprès des professionnels médicaux et paramédicaux.

Et auprès des patients (journée annuelle « patient » : 30 janvier 2016 ; inscriptions gratuites contact@marih.fr)

- veille épidémiologique, bases et recherche : développement d'indicateurs de santé pour les maladies rares immuno-hématologiques

Euro-DBA : Lydie Da Costa, Marcin Wlodarski , Alyson MacInnes :

Premier meeting (fondateur) à Freiburg en septembre 2014.

Deuxième : juin 2016 à Vienne : rédaction de nouveaux guidelines (L. Da Costa, T. Leblanc) ;

rédaction de l'article & publication en cours

En conclusion :

L'ABD est une maladie ribosomale : 18 gènes découverts. Le but : identifier une mutation génétique pour tous les patients.

De nombreux travaux de recherche fondamentale ouvrent de nouvelles pistes pour la physiopathologie de l'ABD et donc pour de nouvelles approches thérapeutiques.

De futurs essais cliniques : Sotatercept, Leucine...

Des filières de soin et de recherche : OFABD, MaRIH , Euro-DBA