

Anémie de Blackfan-Diamond

Actualités

AFMBD

Réunion du 24 octobre 2009

Thierry LEBLANC

thierry.leblanc@sls.aphp.fr

Revue de la littérature

Oct. 2008 ► Oct. 2009: 19 articles publiés

Articles cliniques:

- Etude clinique : 1
- Corrélations phénotype/génotype : 3
- Case reports : 4
- Revue : 1

Articles « basic science »

- Ribosomes & ribogénèse : 4
- Autres aspects : 3
- Revues : 3

Severe iron overload in BDA: a case control study. Roggero & al, Am JHematol, 2009

N = 31 pts régulièrement transfusés & ayant au moins 1 évaluation par SQUID

Comparaison avec des pts β -thal bien chélatés

- Aucun patient avec SQUID normal
 - Surcharge sévère (LIC > 15 mg Fe/g Liver d.w.) : 54%
 - Ferritine moyenne: 1760 ng/ml (chélation inadéquate: 51%)
 - Corrélation Ferritine/SQUID
 - 3 pts évalués en T2*: 1 avec T2* à 7,7 ms
(fille, 9 ans, moderate LIC, non-optimal chelation, f° VG nle)
- LIC > chez DBA vs β -thal

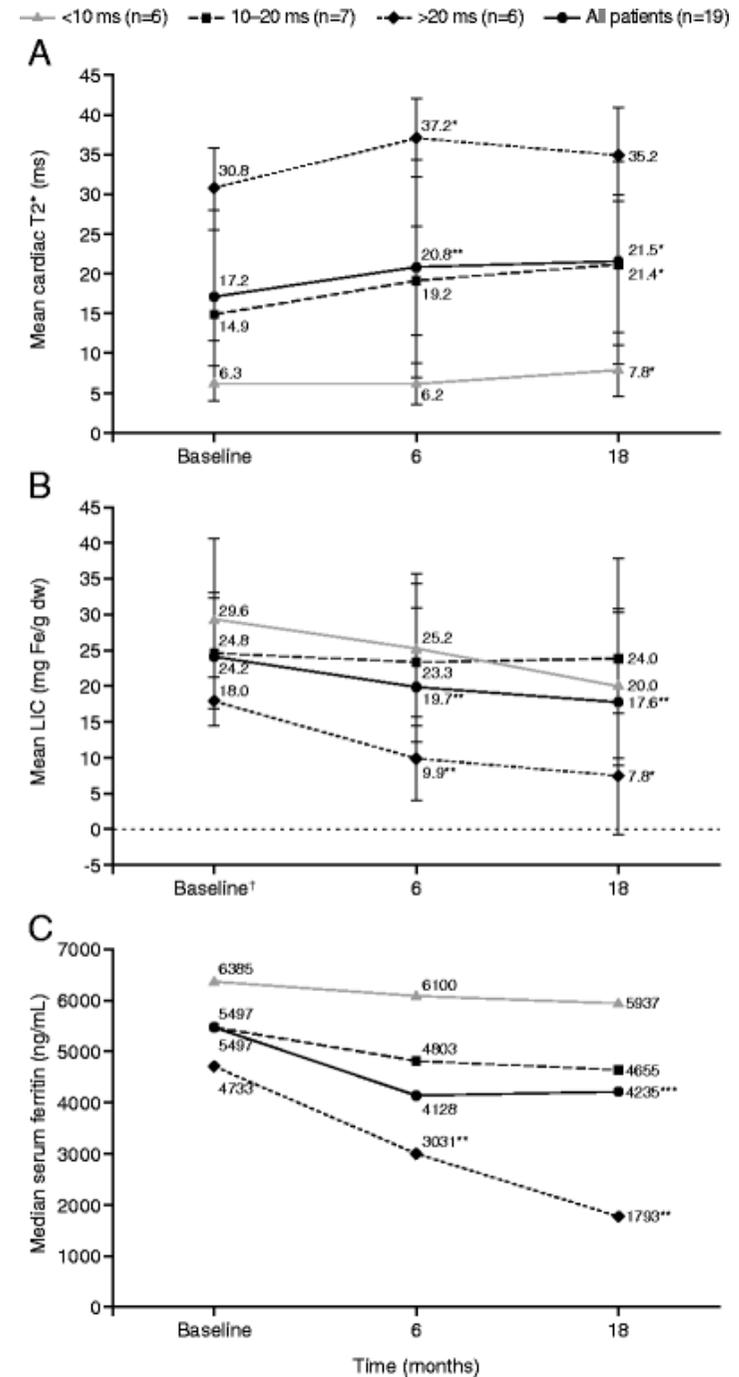
➔ **Surcharge plus importante chez les pts DBA?**

Deferasirox & coeur

N = 19 pts avec β -thal

Deferasirox 20 mg/kg/j

Evaluation à 6 & 18 mois



Corrélations génotype/phénotype

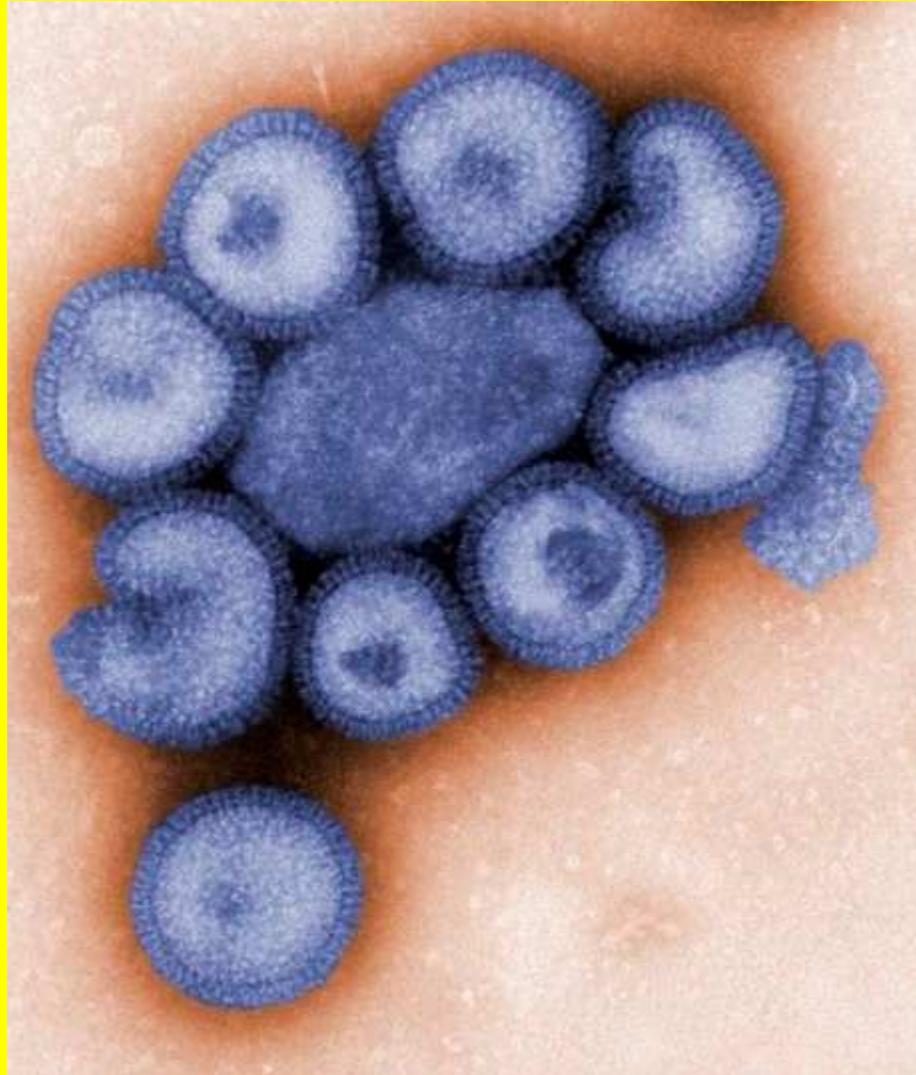
	<u>N</u>	<u>RPL5</u>	<u>RPL11</u>
Gazda & al, 2008	196	9%	6,5%
Cmejla & al, 2009	28	21%	7%
Quarelo & al, 2009	92	13%	13%
		(9,3%)	(9,3%)

Corrélation avec des malformations (70 à 80%):

Malformations variées mais +++:

- Malformations ORL pour *RPL5*
- Malformation des mains pour *RPL11*

H1N1 et patients atteints d'ABD



Le virus grippal épidémique A(H1N1)v

👉 nouveau variant du virus grippal A (H1N1):

- réassortant virus porcin, humain et aviaire

- pas d'immunité antérieure sauf pour les sujets nés avant 1957

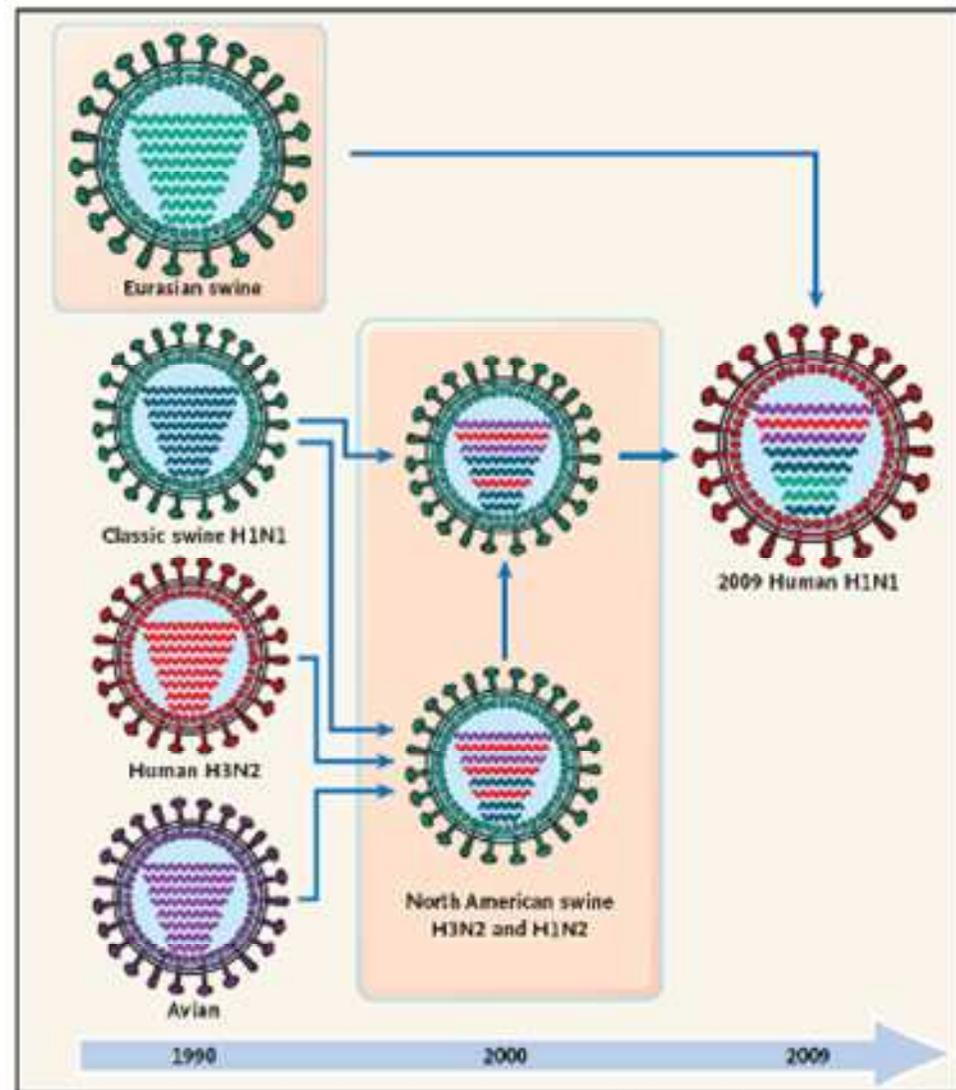


Figure 1. History of Reassortment Events in the Evolution of the 2009 Influenza A (H1N1) Virus.

Grippe

Définition d'une suspicion de grippe H1N1

Avant 1 an : Fièvre $>39^{\circ}$ + troubles digestifs ou myalgies ou asthénie ou convulsion ou signes respiratoires...

Après 1 an : signes respiratoires à début brutal et fièvre ou asthénie ou myalgies

Terrains à risque de grippe épidémique grave

- Tranches d'âges les plus touchées : 5 à 50 ans.
- Grande majorité cas graves/décès : < 60 ans
- Dans 50-90% des décès rapportés il existe une pathologie sous-jacente:
 - Insuffisance respiratoire, rénale, cardiaque,
 - Maladie métabolique ou immunologique,
 - Drépanocytose
 - Immunodéprimés
- **Grossesse**
- **Nourrissons**
(mortalité: ++ < 6 mois ; hospitalisation: < 2 ans)

ABD: risque particulier de grippe sévère?

Lié à la corticothérapie

DI est dose dépendant:

- bien établi pour posologie
> 2 mg/kg/j
- aucun pour posologie
< 10 mg/j?

Lié à la maladie?

Non documenté

Tendance à la lymphopénie
B avec l'âge?

Vaccins antigrippaux

☞ **Au 02/10/2009, 3 vaccins A(H1N1)v disponibles**

2 avec adjuvant produits sur œuf, inactivés, fragmentés

Pandemrix® (GSK) produit sur œuf + AS03

Focétria® (Novartis) produit sur œuf + MF59

1 sans adjuvant, virion entier inactivé, cultivé sur cellules vero

Celvapan® (Baxter)

Même souche virale

☞ **En préparation:**

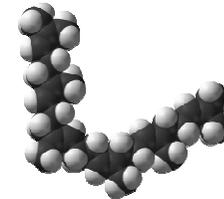
1 vaccin sans adjuvant monovalent de type vaccin saisonnier inactivé fragmenté (Sanofi Pasteur)

1 vaccin produit sur œuf avec adjuvant AF03 (Sanofi Pasteur)

Les adjuvants...

Augmentent l'efficacité des vaccins et permettent d'injecter une quantité moindre d'antigène

Adjuvants utilisés ici : SQUALENES



Substances lipidiques naturelles

(foies d'animaux, végétaux):

- MF59 (Novartis): vaccin Gripguard[®]
(depuis 1997; > 45.000.000 doses)
- AS03 (GSK): > 30.000 volontaires
- AF03 (Sanofi-Pasteur)

Apparaissent surs (↑ réactions locales)



Stratégie de vaccination

Sujets prioritaires:

- Personnels de santé de réanimation néonatale et pédiatrique
- Personnels médical et para-médical des établissements de santé
- Femmes enceintes \geq 2ème trimestre
- Entourage nourrissons $<$ 6 mois

Sujets à vacciner :

Personnels chargés de l'accueil de la petite enfance

Nourrissons 6-23 mois avec FDR

Sujets de 2-64 ans avec FDR

Autres professionnels de santé, de secours, de transport sanitaire

Nourrissons 6-23 mois sans FDR

Personnels d'accueil des pharmacies

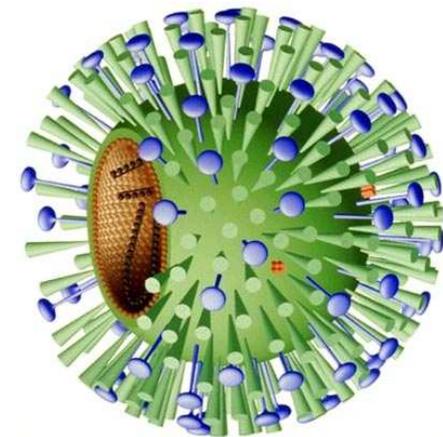
Autres Personnels des établissements médico-sociaux

Autres sujets à vacciner potentiellement:

> 65 ans avec FDR

2-18 ans sans FDR

> 18 ans sans FDR



Recommandations actuelles

- En cas d'indisponibilité du vaccin contre la grippe A(H1N1)2009 fragmenté sans adjuvant, alors que les données épidémiologiques justifieraient une vaccination urgente, le HCSP recommande d'utiliser un vaccin avec adjuvant :
 - Pour les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse.
 - Pour les nourrissons de 6 à 23 mois avec facteur de risque.
 - Pour les transplantés médullaires.
 - Les recommandations concernant les autres types de transplantation seront émises après consultation des sociétés savantes concernées.

Recommandations actuelles (2)

- En cas d'indisponibilité du vaccin fragmenté sans adjuvant contre la grippe A(H1N1)2009, le HCSP ne recommande pas l'utilisation d'un vaccin avec adjuvant en l'absence de données cliniques :
 - Pour les sujets porteurs de maladies de système ou d'une immunodépression associée à une affection sévère avec des manifestations systémiques touchant un organe central avec un risque théorique de réactivation (vascularites systémiques, périartérite noueuse, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie généralisée évolutive, sclérose en plaques).
 - Pour les nourrissons âgés de 6 à 23 mois sans facteur de risque.
- 👉 Dans ces cas, il recommande de vacciner leur entourage immédiat (personnes vivant sous le même toit).*

Risque de non-efficacité des vaccins chez les patients ABD?

Lié à la corticothérapie

DI est dose dépendant:

- bien établi pour posologie > 2 mg/kg/j
- aucun pour posologie < 10 (20?)mg/j
→ vaccins OK

Lié à la maladie?

- Non documenté
- Tendance à la lymphopénie B avec l'âge?



Tamiflu

(Oseltamivir)



Antiviral : inhibiteur sélectif de la neuraminidase virale (virus A & B):
→ inhibition de l'entrée du virus dans la cellule, et aussi de la sortie des virions

Bien toléré globalement:

PS : réserve: la tolérance et l'efficacité d'oseltamivir dans le traitement et la prophylaxie de la grippe n'ont pas été établies:

- chez les enfants âgés de moins d'un an
- chez les patients immunodéprimés

Moins bonne tolérance chez l'enfant que chez l'adulte?

NB : Report sur 103 cas : 53% ont des effets secondaires:

- digestifs : 40%
- neuropsychiques : 18% (peu sévères)

Tamiflu: indications

- Traitement de la grippe :

Chez les patients âgés d'un an ou plus présentant des symptômes **typiques** de la grippe en période de circulation du virus. L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans **les 2 jours suivant le début des symptômes**. Cette indication est fondée sur des études cliniques de la grippe contractée naturellement dans lesquelles l'infection par un virus influenza de type A était prédominante

- Prophylaxie de la grippe :

En prévention post-exposition : chez les sujets âgés d'un an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus.

Tamiflu (suite)

Traitement pendant 5j ; Traitement CURATIF = PREEMPTIF

- | | |
|--------------------------|---------------------|
| – 0-1 an | 2-3 mg/kg 2x / jour |
| – > 1 an et \leq 15 kg | 30 mg 2x /jour |
| – 16 kg à 23 kg | 45 mg 2x /jour |
| – 24 kg à 40 kg | 60 mg 2x /jour |
| – > 40 kg et adulte | 75 mg 2x /jour |

Galéniques disponibles : gélules à 30, 45 ou 75mg
suspension buvable 12 mg/ml

Age \geq 12 mois: possible d'ouvrir les gélules et de verser leur contenu dans un aliment sucré afin de masquer le goût amer.

Age <12 mois, ouvrir une gélule de 75 mg dans 7,5ml d'eau, soit une solution reconstituée à 10 mg/ml, stable quelques jours au réfrigérateur. Prélever le volume désiré de cette solution.

ABD: risque particulier du Tamiflu?

Pas de toxicité hématologique décrite chez les patients «standards»

Interactions médicamenteuses?

- à discuter au cas par cas
- interrompre médicaments non nécessaires (chélation en particulier)

Donc: →



Au total:

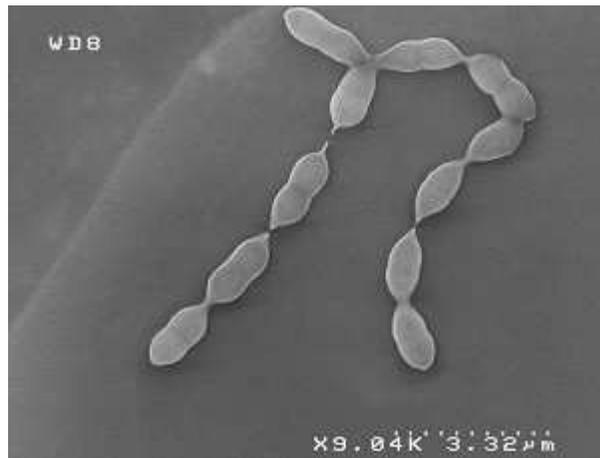
Pas de contre-indication évidente aux vaccins chez les patients ABD, ni d'argument pour attendre un vaccin sans adjuvant

Traiter par TAMIFLU® au moindre signe de grippe sévère

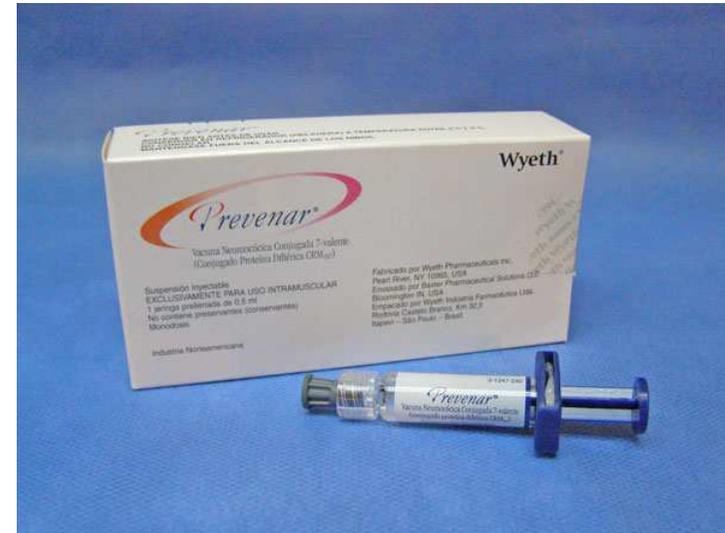
- pas par excès néanmoins**
- en respectant délai/posologie**

Ne pas oublier le pneumocoque!

👉 Co-infection fréquente



**Antibiotiques (amoxicilline)
± vaccins: choix selon l'âge**



Ni les mesures usuelles...



Conclusion

Nouveaux gènes → exposé de Lydie DA COSTA

Pas de nouveauté thérapeutique...

Chélation toujours à optimiser!

Pas de phobie envers H1N1 mais...