

Année: 2023

Thèse N°: 236

ANEMIE DE BLACKFAN-DIAMOND :
PHYSIOPATHOLOGIE ET PRISE EN CHARGE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Oumaima EL MAHDAOUI

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Anémie de Blackfan-Diamond; Erythroblastopénie; Ribosomopathie

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Président du jury

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Directeur de thèse

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Juge

Monsieur Hafid ZAHID

Professeur d'Hématologie Biologique

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ ﴿٣٢﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*

Professeur Brahim LEKEHAL

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines*

Professeur Amal THIMOU

- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

- *Secrétaire Général*

Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

- *Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

- *Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

- *Chef du Service Informatique*

Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat
Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <i><u>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</u></i>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <i><u>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</u></i>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique - <i><u>Doyen de la FMPR</u></i>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPLM*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal

Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécoologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génécoologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen





Je dédie cette thèse

A ma chère et précieuse mère Zohra Ettalidi

Quoi que je fasse ou je dise, je ne saurai jamais te remercier comme il se doit.

*Aucune dédicace ne pourrait exprimer à ta juste valeur la gratitude
et l'amour que je ressens pour toi.*

*Tu étais toujours là pour moi, tu m'as soutenu, encouragé
et épaulé sans cesse tout au long de mes longues années d'études. Ton amour,
ton affection et tes prières furent pour moi un rayon de lumière
dans tout mon chemin et mon parcours, et m'ont sans aucun doute poussé
à croire en moi, afin de réussir et concrétiser mes objectifs.*

*Ma raison de vivre, mon idole et certainement mon repère dans la vie,
grâce à toi maman j'ai appris le sens du travail et la responsabilité.*

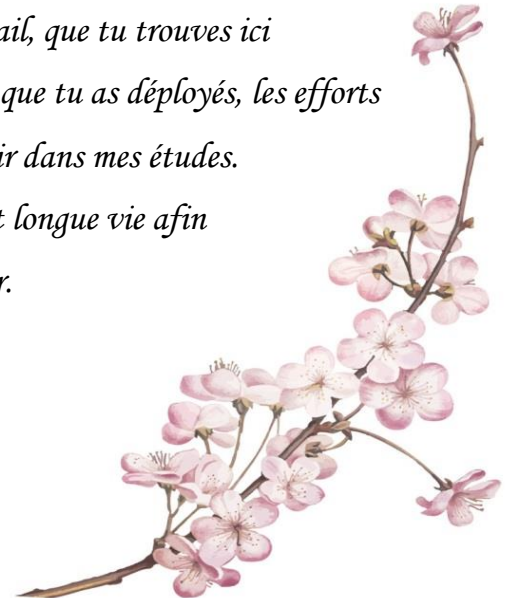
*Je tiens à honorer la femme forte et l'exemple de mère respectueuse
et généreuse que tu es.*

En ce jour mémorable, je te dois ma réussite, mon éducation et tout ce que je suis.

*En signe de reconnaissance, je te dédie ce humble travail, que tu trouves ici
l'expression de ma profonde gratitude, pour tous les sacrifices que tu as déployés, les efforts
et les moyens que tu as consentis pour me voir réussir dans mes études.*

*Que le Tout Puissant t'accorde santé, bonheur et longue vie afin
que je puisse te combler à mon tour.*

Je t'aime de tout mon cœur






A mon cher père Rachid EL Mahdaoui que Dieu t'accueille dans son paradis

Je dédie ce modeste travail et ce jour marquant de ma vie à la mémoire de mon cher père qui nous a quitté trop tôt. Tu étais un grand homme que ma sœur et moi sommes très fiers d'avoir eu comme père. Je te remercie pour ton amour, ta confiance et ton soutien. En ce jour si important, j'aurais beaucoup aimé le partager avec toi, et à travers lui, j'espérais te rendre fier. Que le Très Haut t'entoure de Sa sainte miséricorde et t'accueille dans Son vaste Paradis parmi les prophètes, les martyrs et les vertueux.

A ma sœur unique Meryem EL Mahdaoui

Je me sens tellement chanceuse de t'avoir non seulement comme grande sœur mais aussi comme ma meilleure amie. Merci d'être là à mes côtés quand les choses ne vont pas vraiment bien. Merci de me soutenir, et de m'encourager dans mes projets et mes rêves les plus fous. Merci de créer des souvenirs, des fous rires, des moments inoubliables rien que pour nous deux; même s'ils paraissent bien futiles et banals, ils me sont absolument précieux. Ce travail est le tien. Puisse Dieu le tout puissant te préserver du mal et te combler de santé, de bonheur et de réussite. Je t'aime ma sœur et je suis fière de toi





*A mes chers / chères oncles et tantes El Mahdaoui
Abdesamad, Najat, Asmae, Abdelfatah, Abdelilah*

*A mes chers/ chères oncles et tantes Ettalidi
Fatema, Nadia, Najat, Abdellah, Moustapha*

*A mes chers/chères cousins et cousines
Sara, Lamiae, Mohammed Yassine, Taha, Mohammed Amine,
Chaimae, Oussama, Ahmed, Najia, Rajae*

Trouvez ici toute mon affection et mon respect

*A mes amis : Yasmine, Lamyae, Lamyae, Nada,
Karim, Zainab, Ikram, Oumaima, Bouchra, Imane*

*Ce parcours ne serait pas le même si vous n'aviez pas été là présents.
Ce travail est le vôtre, que vous trouvez ici le témoignage
de ma profonde reconnaissance.*







A notre maitre et président du jury
Monsieur le professeur Azlarab MASRAR
Professeur d'hématologie biologique

*La spontanéité et la sympathie avec lesquelles vous avez accueilli
notre requête de présider cette thèse nous sont profondément appréciées.
Nous vous prions d'agréer l'expression de notre plus profonde estime.*

A notre maitre et rapporteur de thèse
Madame le professeur Souad BENKIRANE
Professeur d'hématologie biologique

*Un grand merci pour votre gentillesse dont vous avez fait preuve
en acceptant de rapporter cette thèse. Je vous remercie encore
une fois pour votre dévouement, vos conseils et vos suggestions
de correction qui m'ont dirigé et encadré dans la réalisation de notre travail.*





A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur Anass JEAI

Professeur d'hématologie biologique

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter avec toute gentillesse

de bien vouloir siéger parmi notre jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre estime

et nos sincères remerciements.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur Hafid ZAHID

Professeur d'hématologie biologique

C'est un grand honneur pour nous, de vous accueillir

en tant que membre du jury.

Veillez croire à l'expression de notre plus haute

considération et nos plus vifs remerciements.





Liste des abréviations

ABREVIATION

A

ABD	: Anémie de Blackfan-Diamond
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AdV	: Vecteur adénoviral
AF	: Anémie de Fanconi
AGM	: Aorte-gonade-mésonephros
ALAS2	: δ -aminolévulinate synthase 2
ATP	: Adénosine triphosphate
ARNg	: Acide ribonucléique guide
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ARNr	: Acide ribonucléique ribosomal
ARNt	: Acide ribonucléique de transfert
AVV	: Adeno-associated virus 2

B

BFU-e	: Burst forming unit-erythroid
--------------	--------------------------------

C

CASP3	: Caspase-3
CFU-s	: Colony forming unit-spleen
CFU-e	: CFU-e : colony forming unit-erythroid
c-Kit	: Récepteur du stem cell factor
CLP	: Progéniteur lymphoïde commun
c-Myc	: Myeloblastocis viral oncogene homolog
CMP	: Progéniteur myéloïde commun
CPI	: Les cellules péritubulaires interstitielles
CRISPR/Cas9	: les répétitions palindromiques courtes régulièrement espacées (CRISPR) associées à Cas9
CSH	: cellule souche hématopoïétique

D

DBA	: Diamond-Blackfan anemia
DBAR	: Diamond Blackfan anemia registries
DEB	: Test d'exposition au diépoxybutane
DFO	: Déféroxamine
DFP	: Défériprone
DFX	: Déférasirox
DSB	: Double strand break
Dsk	: Dark skin
DPI	: Diagnostic génétique préimplantatoire

E

eADA	: Adénosine désaminase érythrocytaire
EPO	: Erythropoïétine
EPO-R	: Récepteur à l'érythropoïétine
ETS	: External transcribed spacer

F

Fas-L	: fas ligand
FoK1	: Flavobacterium okeanokoites endonuclease

G

GATA-1	: GATA binding protein 1
GATA-2	: GATA binding protein 2
GATAs	: GATA forme courte
GATA1	: GATA forme longue
GC	: Glucocorticoïdes
GCSH	: Greffe de cellules de souche hématopoïétique
GMP	: Progéniteur granulo-macrophagique
GPA	: Glycophorine A
GR	: Globule rouge

H

Hb : Hémoglobine

Hbf : Hémoglobine fœtale

HIF : Hypoxia inductible factor

HLA-DR : Human leukocyte antigen du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II

HSP70 : Heat shock protein 70

I

IBMF : Inherited bone marrow failure

IGF-1 : Insulin-like growth factor 1

INF- γ : Interféron γ

IL3 : Interleukine 3

IL1 : Interleukine 1

IL4 : Interleukine 4

IL9 : Interleukine 9

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ITS : Internal transcribed spacer

J

JAK2 : Janus kinase 2

L

LMA : Leucémie myéloïde aigue

M

MAPK : Mitogen activated protein kinase

MDM2 : Mouse double minute 2

MEP : Progéniteur érythro-mégacaryocytaire

MGG : May-grünwald giemsa

MPP : Multipotent progenitor

N

NGS : séquençage de nouvelle génération

P

PCR : amplification par réaction en chaîne de la polymérase

R

RNH1 : ribonuclease inhibitor human 1

RNP : ribonucléoprotéique

ROS : reactive oxygen species

RP : protéine ribosomique

RPS : ribosomal protein small subunit

RPL : ribosomal protein large subunit

S

SCF : stem cell factor

snoARN : small nucleolar ARN

siRNA : small interfering ribonucleic acid

SMD : syndrome myélodysplasique

STAT : signal de transduction activateur de transcription

T

TALE : transcription activator-like effectors

TGF- β 1 : transforming growth factor β 1

TNF- α : tumor necrosis factor α

TEC : érythroblastopénie transitoire de l'enfance

V

VGM : volume globulaire moyen

Z

ZFN : Zinc finger nucleases



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Modèle de division des cellules souches hématopoïétiques normales.....	6
Figure 2: modèle de la hiérarchie hématopoïétique	9
Figure 3: Localisation de l'hématopoïèse au cours de la vie.	11
Figure 4: L'érythropoïèse est définie comme le processus à la faveur duquel les cellules souches hématopoïétiques se différencient en globules rouges matures	12
Figure 5: Les différentes étapes de l'érythropoïèse.....	15
Figure 6: Régulation systématique de l'érythropoïèse par EPO	18
Figure 7 : Représentation schématique de la biogenèse des ribosomes	24
Figure 8 : Schéma du gène de la protéine RPS19	27
Figure 9 : Structure globale de RPS19 et mutations ponctuelles trouvées chez les patients ABD	27
Figure 10 : Les protéines ribosomiques mutées dans l'ABD, leur fréquence et leur distribution au sein des sous-unités ribosomiques	29
Figure 11 : fréquence des gènes mutés connus de l'ABD.....	31
Figure 12 : Schéma simplifié du traitement de l'ARNr dans les cellules humaines	33
Figure 13 : Résumé des rapports entre HSP70/GATA1 et la stabilisation de p53 dans le phénotype érythroïde ABD, en fonction de la mutation du gène RP	39
Figure 14 :: Résumé du déséquilibre hème/globine chez ABD et du rétablissement de la prolifération et de la différenciation érythroïde par la surexpression de HSP70	42
Figure 15 :: Anomalies typiques des rayons radiaires : pouce triphalangien et absence congénitale de pouce chez un seul patient.....	48
Figure 16 :: Patient atteint d'anémie de Blackfan-Diamond initialement diagnostiqué avec le syndrome de Treacher Collin.....	49
Figure 17 :: (A) Aspiration de la moelle osseuse et (B) biopsie de la moelle osseuse montrant une cellularité normale et une rareté caractéristique des précurseurs érythroïdes	52
Figure 18 :: Analyse par séquençage direct de RPS19.....	55
Figure 19 :: Défaut de traitement du pré-ARNr mis en évidence par l'accumulation de l'ARNr 32S, confirmé par un électrophérogramme de l'ARNr ribosomal.	56
Figure 20 :: (a) Échographie prénatale du cubitus droit montrant une courbure et un raccourcissement.	59

Figure 21 ::(b) Photographie du membre supérieur droit du nouveau-né montrant pronation anormale et l'absence du pouce.	59
Figure 23 :: (d) Radiographie postnatale du membre supérieur droit révélant un raccourcissement et une fusion du radius et du cubitus et l'absence du pouce	59
Figure 22 :: (c) Photographie du membre supérieur droit du nouveau-né montrant pronation anormale et l'absence du pouce.	59
Figure 24 :: Image tomодensitométrique d'une ectopie rénale gauche à fusion croisée	60
Figure 25 : Le développement et la différenciation érythroïde	68
Figure 26 : les deux voies de la thérapie génique.....	82
Figure 27 : Modalité de fixation des ZFN sur les brins d'ADN.....	86
Figure 28 : Mode de liaison de la construction TALEN	87
Figure 29 : Interaction du système CRISPR/Cas9 avec les deux brins d'ADN, et formation d'une DSB	89
Figure 30 : le risque des tumeurs solides, de leucémie myéloïde aigue et du décès dans l'ABD.....	92
Figure 31 : Mécanisme proposé pour la prédisposition au cancer dans l'Anémie de Blackfan-Diamond.	94

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Nombres des patients atteints d'ADB signalés dans les pays du monde entier.....	45
Tableau II: les différents types d'anomalies congénitales observées dans ABD	48
Tableau III: Caractéristiques hématologiques de l'anémie de Blackfan-Diamond.....	57
Tableau IV: Critères diagnostiques de l'anémie de Blackfan-Diamond.....	60
Tableau V: diagnostic différentiel ABD vs TEC	62
Tableau VI: Classification des aplasies érythrocytaires pures	66
Tableau VII: Protocole avec des doses très élevées de corticostéroïdes.....	71
Tableau VIII: Résumé des effets secondaires des stéroïdes	73
Tableau IX: Cancer post-greffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints d'ADB	76



SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	2
II. RAPPEL HEMATOLOGIQUE	5
A. L'hématopoïèse	5
1. Les cellules souches hématopoïétiques	5
2. Les cellules souches hématopoïétiques multipotentes.....	7
3. Les progéniteurs	7
4. Les précurseurs.....	8
5. Les cellules matures	8
6. Les différents organes hématopoïétiques au cours de l'ontogenèse.....	10
B. L'érythropoïèse	11
1. Définition.....	11
2. L'érythropoïèse précoce	12
3. L'érythropoïèse tardive	13
C. La régulation de l'érythropoïèse.....	16
1. Les facteurs de régulation positive de l'érythropoïèse	16
2. Facteurs de régulation négative de l'érythropoïèse	19
3. Autres acteurs impliqués dans la régulation de l'érythropoïèse	20
III. PHYSIOPATHOLOGIE ET LES CARACTERISTIQUES GENETIQUES DE LA MALADIE	22
A. La biogénèse du ribosome	22
B. Les caractéristiques génétiques	25
1. Le 1er gène découvert : La protéine ribosomique RPS19	25
2. Les autres gènes de protéines ribosomiques.....	28
3. De nouveaux gènes identifiés dans la maladie : des gènes non RP.....	30
4. Altération de la biogénèse des ribosomes au cours de l'ABD	32
C. Activation de la p53 au cours de l'ABD	34
D. Physiopathologie	36
IV. L'EPIDEMIOLOGIE	44
V. SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE	47
VI. DIAGNOSTIC POSITIF	51
A. Diagnostic biologique.....	51
1. L'érythroblastopénie	51

<input type="checkbox"/> Hémogramme	51
<input type="checkbox"/> Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire.....	51
2. L'adénosine désaminase érythrocytaire (eADA)	52
3. Autres tests	53
4. Diagnostic génétique et moléculaire	54
B. Diagnostic radiologique	58
VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	62
1. Erythroblastopénie transitoire de l'enfance.....	62
2. Infection à Parvovirus B19.....	63
3. Anémie de Fanconi/ IBMFS.....	63
4. Autres maladies	64
VIII. TRAITEMENT.....	68
A. La corticothérapie.....	69
1. Les effets secondaires.....	72
B. La transfusion sanguine.....	74
C. La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques	76
D. Traitement alternatif	78
E. La thérapie génique	79
1. L'addition du gène.....	80
2. L'édition de gènes	84
<input type="checkbox"/> ZFN : Zinc finger nucleases	85
<input type="checkbox"/> TALEN : Transcription activators like effectors.....	86
<input type="checkbox"/> Le CRISPR/Cas9.....	88
IX. EVOLUTION ET PRONOSTIC	91
X. GESTION DE GROSSESSE.....	96
XI. CONCLUSION	99
RESUMES.....	100
REFERENCES	104



I. INTRODUCTION

L'anémie de Blackfan-diamond (ABD) est une hypoplasie érythroïde congénitale rare, identifiée en 2005 comme la première ribosomopathie humaine.[1] L'anémie de Blackfan-Diamond, décrite d'abord par Josephs en 1936, puis clairement individualisée en 1938 à Dana Farber par Louis Diamond et Kenneth Blackfan est la seule forme reconnue d'érythroblastopénie congénitale. Malgré un tropisme érythroïde très marqué, il s'agit d'une atteinte globale de la moelle osseuse et elle fait partie du syndrome des pathologies constitutionnelles de la moelle osseuse (pour les auteurs de langue anglaise, inherited bone marrow failure syndromes : IBMFs). La découverte récente des gènes impliqués a permis d'en faire le chef de file d'un nouveau groupe de maladies : les ribosomopathies ou maladies ribosomiques.[2] A ce jour des mutations dans 20 gènes de la protéine ribosomale (RP) associées à l'ABD ont été identifiées. En général, ces mutations du gène RP entraînent un défaut de maturation de l'ARN ribosomal (ARNr), caractéristique de l'ABD classique.[1] L'implication de RPS19 dans l'ABD a été confirmée par l'analyse moléculaire d'un groupe de patients : des mutations du gène RPS19 ont été identifiées chez environ 25 % des sujets atteints d'ABD.[3]

Ces troubles ont en commun une hématopoïèse pro-apoptotique, une insuffisance de la moelle osseuse, des anomalies congénitales et, dans la majorité des cas, une prédisposition au cancer.[4] La maladie se manifeste par une anémie arégénérative, le plus souvent macrocytaire. Dans 50% des cas, à l'anémie s'associe un syndrome malformatif affectant l'aire céphalique, les extrémités, l'appareil cardiaque et urogénital incluant ainsi un retard de croissance.[1]

Les mécanismes moléculaires sous-jacents entre l'haploinsuffisance de RP et l'anémie n'ont pas encore été clairement élucidés. Une hypothèse pathogénique généralement documentée implique qu'une biosynthèse défectueuse des ribosomes conduit à l'apoptose des progéniteurs érythroïdes qui à son tour conduit à une défaillance érythroïde. Ce mécanisme a été nommé « stress ribosomique » et il y a des indications qu'il peut être signalé par p53. Tous les gènes identifiés comme étant mutés dans ABD codent pour des protéines ribosomiques qui sont impliquées dans les petites (RPS) ou grandes (RPL) sous-unités ribosomiques par conséquent la rareté de ces protéines peut provoquer le développement de la maladie. Les troubles de la synthèse des ribosomes ou des gènes associés qui conduisent à une perturbation de la biosynthèse ribosomique (ribosomopathie) sont plus d'une mutation indépendante de la protéine ribosomale, c'est-à-dire que tous les patients atteints d'ABD peuvent ne pas présenter les mêmes mutations RP. Les corticostéroïdes, la thérapie transfusionnelle et la greffe de cellules souches sont les options actuelles pour le traitement de l'ABD.[5]

Au moment du diagnostic, plus de 60 % des patients atteints de ABD répondent à la corticothérapie. Les patients qui ne répondent pas à la thérapie stéroïdienne ou nécessitent de fortes doses de stéroïdes avec un risque d'effets secondaires sévères, suivent une thérapie transfusionnelle à long terme avec chélation du fer. Une greffe réussie de moelle osseuse ou de sang de cordon est le seul traitement viable à ce jour.[6] L'objectif principal de cette revue narrative est de fournir une connaissance approfondie de la génétique, de la pathogenèse, du diagnostic et du traitement de l'ABD.[5]



II.RAPPEL Hématologique

A. L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est la production continue tout le long de la vie de l'individu des cellules sanguines de multiples lignées : globules rouges, neutrophiles, monocytes/macrophages, plaquettes, mastocytes, cellules lymphoïdes B et T. Ce processus exige un auto-renouvellement remarquable des cellules souches hématopoïétiques (CSH), l'expansion proliférative des cellules progénitrices et l'engagement dans la différenciation d'une seule lignée. Ces progéniteurs deviennent par la suite, des précurseurs hématopoïétiques puis des cellules sanguines matures.[7] L'hématopoïèse normale a une organisation hiérarchique pyramidale au sommet de laquelle se trouvent les CSH.[8]

1. Les cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches hématopoïétiques se caractérisent par deux capacités primordiales couramment utilisées de nos jours en clinique. D'une part, une propriété à s'autorenouveler ce qui permet de conserver leur nombre durant toute la vie d'un individu. D'une autre part, une propriété de multipotence c'est-à-dire la capacité de produire des progéniteurs qui se différencient en cellules des différentes lignées puis en cellules matures circulantes.[9] Les progéniteurs, contrairement aux CSH, ne s'autorenouvellent pas. Les CSH sont donc à l'origine de la fabrication continue et régulée des cellules sanguines indispensables à la vie. Bien que localisées dans la moelle osseuse chez l'adulte, les CSH ne sont pas originaires de ce tissu. D'origine mésodermique, elles émergent durant la vie embryonnaire, période pendant laquelle elles transitent par plusieurs sites hématopoïétiques avant de finalement coloniser la moelle osseuse avant la naissance.[10]

Ces cellules souches doivent répondre à deux demandes contradictoires. La première, elles doivent se diviser, soit symétriquement pour générer deux cellules souches, soit asymétriquement pour générer une cellule souche et un progéniteur qui va s'engager dans une voie de différenciation. La deuxième demande est dans le but de maintenir une réserve de cellules souches hématopoïétiques quiescentes afin de préserver l'intégrité génétique et fonctionnelle de ce compartiment, sans lequel le système hématopoïétique ne peut plus se régénérer. En effet, chez l'homme et la souris adultes, la majorité des cellules souches hématopoïétiques ne se divisent qu'une fois toutes les 20 à 25 semaines à l'état stationnaire soit deux fois par an ! Quand le système hématopoïétique doit répondre à une demande élevée ou à une destruction massive de leucocytes (par exemple lors d'une infection ou au décours d'une chimiothérapie), les cellules souches sortent le vite possible de leur quiescence et se divisent pour restaurer le compartiment des progéniteurs. Puis elles quittent à nouveau le cycle cellulaire et retournent dans un état quiescent une fois le travail achevé.[11]

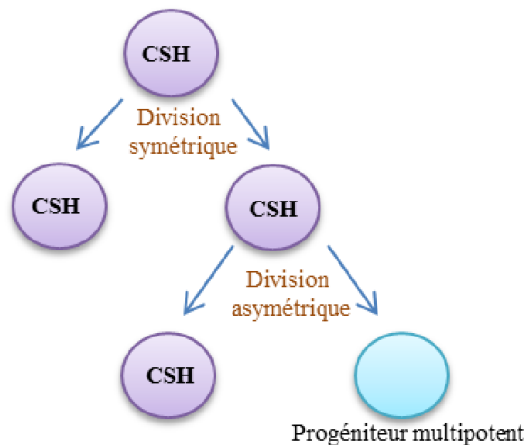


Figure 1: Modèle de division des cellules souches hématopoïétiques normales.[12]

2. Les cellules souches hématopoïétiques multipotentes

C'est en 1961, que Dr. James Till et Dr. Ernest McCulloch ont découvert la propriété multipotente des CSHs.[12] Pour la toute première fois, ils ont établi dans leurs études fondamentales le test in vivo pour estimer la capacité de prolifération et de différenciation des cellules hématopoïétiques primitives chez la souris.[13] L'expérience consistait sur l'injection des cellules médullaires provenant des souris saines chez des souris au préalable irradiées détruisant ainsi toutes les cellules souches hématopoïétiques.[14] En conséquent, ces études ont démontré l'existence de clones au niveau de la rate nommés colony forming unit-spleen (CFU-s) contenant des progéniteurs multipotents à l'origine des colonies érythroïdes, granulocytaires, et mégacaryocytaires.[15]

3. Les progéniteurs

Les progéniteurs sont capables de se diviser d'une façon croissante en cellules spécialisées, un processus qui se répète et conduit finalement à la production des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes. Les progéniteurs multipotents (MPP) perdent la capacité d'auto-renouvellement mais en l'occurrence ils doivent assurer la différenciation.[13] Pour cela les MPPs évoluent vers des progéniteurs oligopotents : 1) le progéniteur lymphoïde commun (CLP) ,2) le progéniteur myéloïde commun (CMP). Par la suite CMP donne naissance aux progéniteurs des mégacaryocytes /érythrocytes (MEPs) et aux progéniteurs des granulocytes/macrophages (GMPs).[14]

4. Les précurseurs

Les précurseurs perdent les capacités d'auto-renouvellement et de multipotence et possèdent des capacités de prolifération diminuée comparés aux progéniteurs. En revanche, ils s'engagent dans la différenciation cellulaire : chaque stade de maturation correspond à une division cellulaire ce qui veut dire que les deux cellules filles issues de la mitose sont différentes de la cellule mère. Ce sont les premières cellules morphologiquement identifiables dans chaque lignée. L'observation au microscope optique de frottis médullaire après coloration MGG (May-Grünwald Giemsa) permet de reconnaître les différents précurseurs en fonction de leur taille, de la structure chromatinienne, du rapport nucléocytoplasmique et de l'aspect du cytoplasme.[15]

5. Les cellules matures

Les cellules différenciées quittent la moelle osseuse et passent dans le sang pour finir leur maturation et accéder à un autre tissu dans lequel elles accompliront leur fonction.[15]

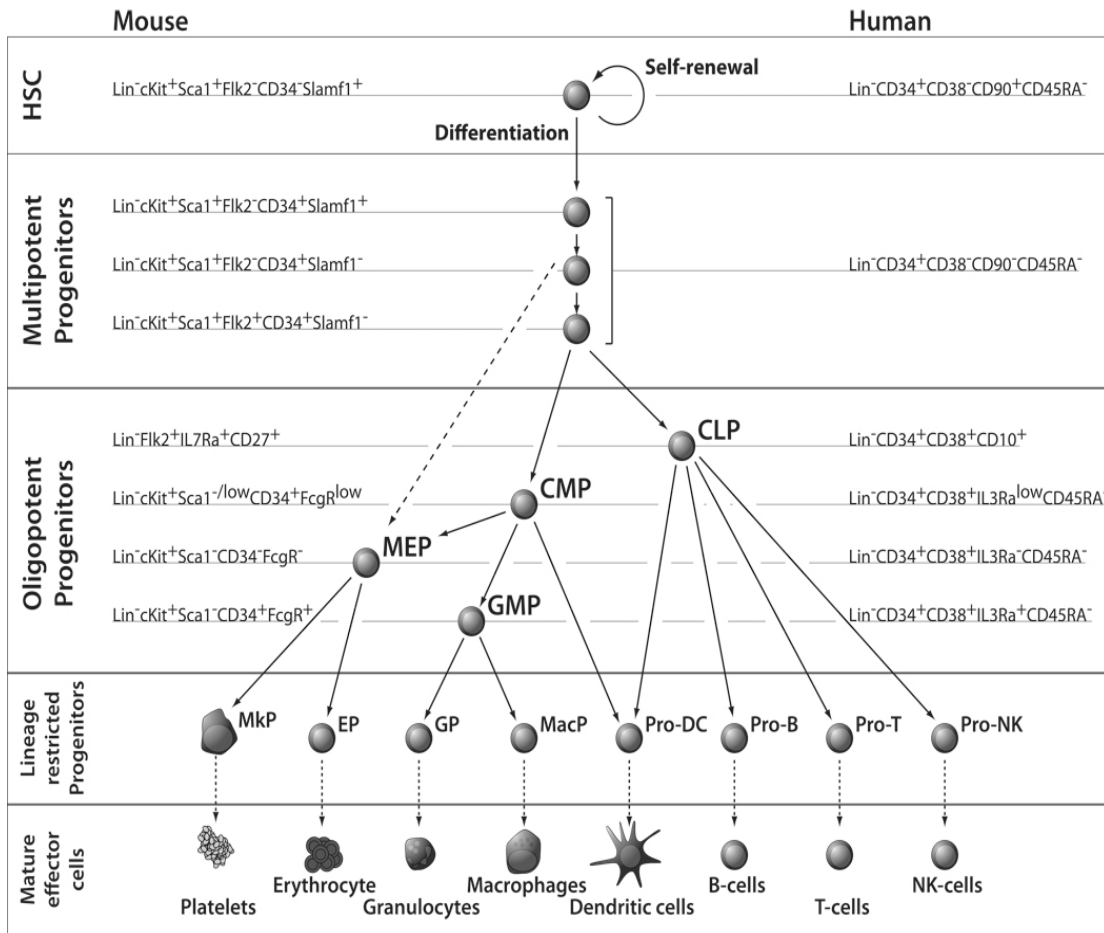


Figure 2: modèle de la hiérarchie hématopoïétique[14]

6. Les différents organes hématopoïétiques au cours de l'ontogenèse

L'hématopoïèse se déroule dans différents sites anatomiques qui évoluent en fonction de l'âge. Au stade embryonnaire, différentes études ont mis en évidence que chez la souris les CSHs dérivent de la région AGM aorte-gonade-mésonephros d'origine mésodermique.[16] [17] Au cours de la vie intra-utérine, l'hématopoïèse primitive prend lieu dans deux sites extra-embryonnaires : le sac vitellin et le placenta. Ensuite vient l'hématopoïèse définitive. Elle se déroule du deuxième au septième mois du développement fœtale dans le foie et la rate et enfin dans la moelle osseuse vers le quatrième mois. Après la naissance, l'hématopoïèse se passe uniquement dans la moelle osseuse[18] [19]des os plats plus précisément au niveau de la niche hématopoïétique, définie par Schofield en 1978 comme un microenvironnement cellulaire et moléculaire nécessaire pour le maintien de la CSH, et la régulation et le soutien de l'hématopoïèse. Cet environnement contient plusieurs types de cellules : cellules stromales mésenchymales, d'ostéoblastes, de cellules endothéliales, de macrophages et d'une matrice extracellulaire riche en glycoprotéines (collagènes et protéoglycanes).[20] [21]

Certains os du squelette produisent plus de CSHs que d'autres (sternum, base du crâne, os iliaque, vertèbres, maxillaires et épiphyses des os longs). De plus, la cellularité des os est variable en fonction de l'âge. D'une façon générale, la cellularité des os est maximale à la naissance et diminue entre 15 à 50 ans pour se stabiliser.[22]

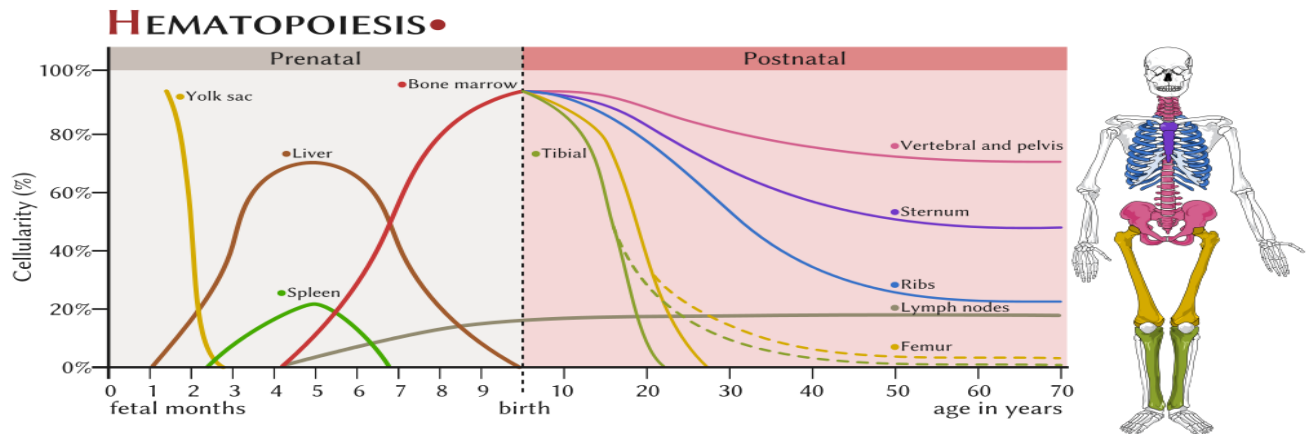


Figure 3: Localisation de l'hématopoïèse au cours de la vie. [23]

B.L'érythropoïèse

1. Définition

Chaque jour, le processus de production de globules rouges (GR) ou érythropoïèse est crucial pour maintenir un taux d'hémoglobine stable nécessaire pour un transport efficace de l'oxygène. Ce processus en plusieurs étapes se produit dans la moelle osseuse des adultes dans des zones spécifiques qui rassemblent des précurseurs érythroïdes différenciés autour d'un macrophage central, un sous-compartiment de la moelle osseuse appelé îlot érythroblastique. L'érythropoïèse dure environ 14 jours chez l'homme et comprend 7 à 8 étapes réparties en 2 phases majeures.[23]

Parmi les cellules sanguines circulantes, les cellules érythroïdes hautement spécialisées, transportant l'oxygène et énucléées doivent être produites à un rythme élevé et quotidien, selon un programme de différenciation cellulaire très spécialisé et bien caractérisé, qui implique une réduction progressive de la taille, un arrêt du cycle cellulaire, une synthèse en masse de chaînes de globine et au final une énucléation.[24]

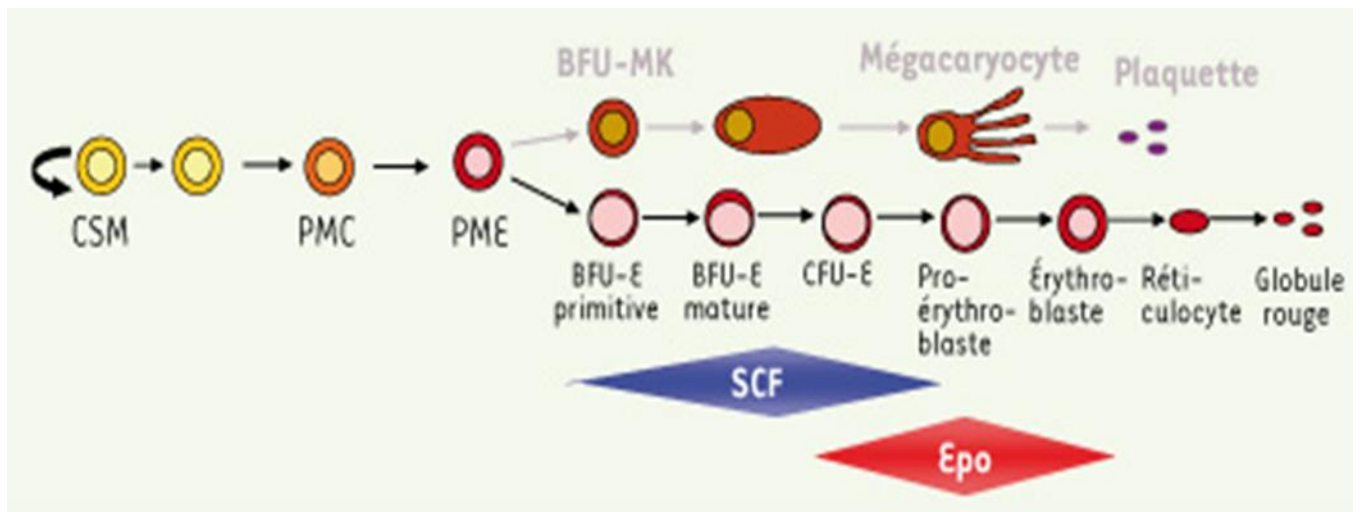


Figure 4: L'érythropoïèse est définie comme le processus à la faveur duquel les cellules souches hématopoïétiques se différencient en globules rouges matures.[25]

2. L'érythropoïèse précoce

L'érythropoïèse précoce correspond à la phase durant laquelle la CSH prolifère puis s'engage définitivement dans la voie de différenciation érythroïde. [26] A partir d'une CSH qui se différencie en CMP, on est donc amené à obtenir successivement les MEP, puis les BFU-E et les CFU-E. Ces derniers possèdent une grande puissance d'expansion cellulaire.

• Les progéniteurs : BFU-E et CFU-E

Les BFU-e immatures ont la capacité de former de grosses colonies érythroïdes à partir des cellules souches mises en culture sur de la méthylcellulose. Ces colonies comportent plusieurs milliers d'érythroblastes. Ces cellules représentent 0,03% des cellules hématopoïétiques médullaires et seulement 40% des BFU-E sont en cycle et prolifèrent. [27]

Les cellules BFU-e nécessitent la présence de certaines cytokines pour la prolifération et la différenciation, le Stem Cell Factor (SCF), l'interleukine 3 (IL3) et l'érythropoïétine (EPO). [28]

Les BFU-E immatures expriment à leur surface les marqueurs protéiques CD34, CD33, HLA-DR et le récepteur au SCF (c-kit ou CD117) mais n'expriment pas le récepteur à l'EPO (EPOR). Au stade BFU-E matures, les cellules commencent à exprimer l'EPOR. Ainsi les BFU-e sont CD45+, CD34+, HLA-DR+, CD117+, IL3-R low, CD36- , CD33+, CD71low, GPA-. Les CFU-e expriment CD45+ , CD34- , CD117+ , IL3R- , CD36+ , CD33+ , CD71high, GPA-. [29] La formation, la prolifération et la différenciation précoce des CFU-E et des proérythroblastes sont fortement dépendantes de l'EPO. [30]

3. L'érythropoïèse tardive

Également appelé différenciation érythroïde terminale, les proérythroblastes morphologiquement reconnaissables subissent une mitose pour produire des érythroblastes basophiles, polychromatiques et acidophiles. Les érythroblastes acidophiles expulsent leurs noyaux pour générer des réticulocytes. Enfin, les réticulocytes présents dans la moelle osseuse se transforment en globules rouges dans la circulation sanguine. La maturation des réticulocytes est marquée par la perte d'organites intracellulaires, telles que les mitochondries et ribosomes, et un remodelage membranaire important.[29]

• Les précurseurs

Le premier précurseur érythroïde morphologiquement identifiable est le proérythroblaste, qui se différencie séquentiellement en érythroblaste basophile, polychromatophile et acidophile, qui s'énuclée ensuite pour former un

réticulocyte. Les précurseurs subissent une réduction progressive de la taille des cellules et du noyau, tandis que l'accumulation d'hémoglobine augmente fortement.[27]

Au cours de la différenciation érythroïde, on observe une condensation progressive du noyau qui s'achève au stade acidophile. Dans les érythroblastes acidophiles le noyau hyperchromatique se polarise le long de la membrane du GR, suivi de la formation d'un anneau d'actine membranaire et de l'expulsion du noyau, qui est ensuite phagocyté par le macrophage central. Ce stade est également caractérisé par une augmentation progressive de la synthèse de l'hémoglobine et d'autres protéines spécifiques de l'érythropoïèse, avec un aspect de plus en plus éosinophile du cytoplasme cellulaire. Au cours des 2 à 3 jours suivants, le réticulocyte présent d'abord dans la moelle osseuse se transforme en un érythrocyte au niveau du sang. Ce processus implique la vésiculation et la perte des organites restants du GR, y compris les mitochondries, l'ARN et les ribosomes. En outre, il y a une réorganisation du cytosquelette cellulaire et de la membrane donnant aux GR leur forme biconcave.[29]

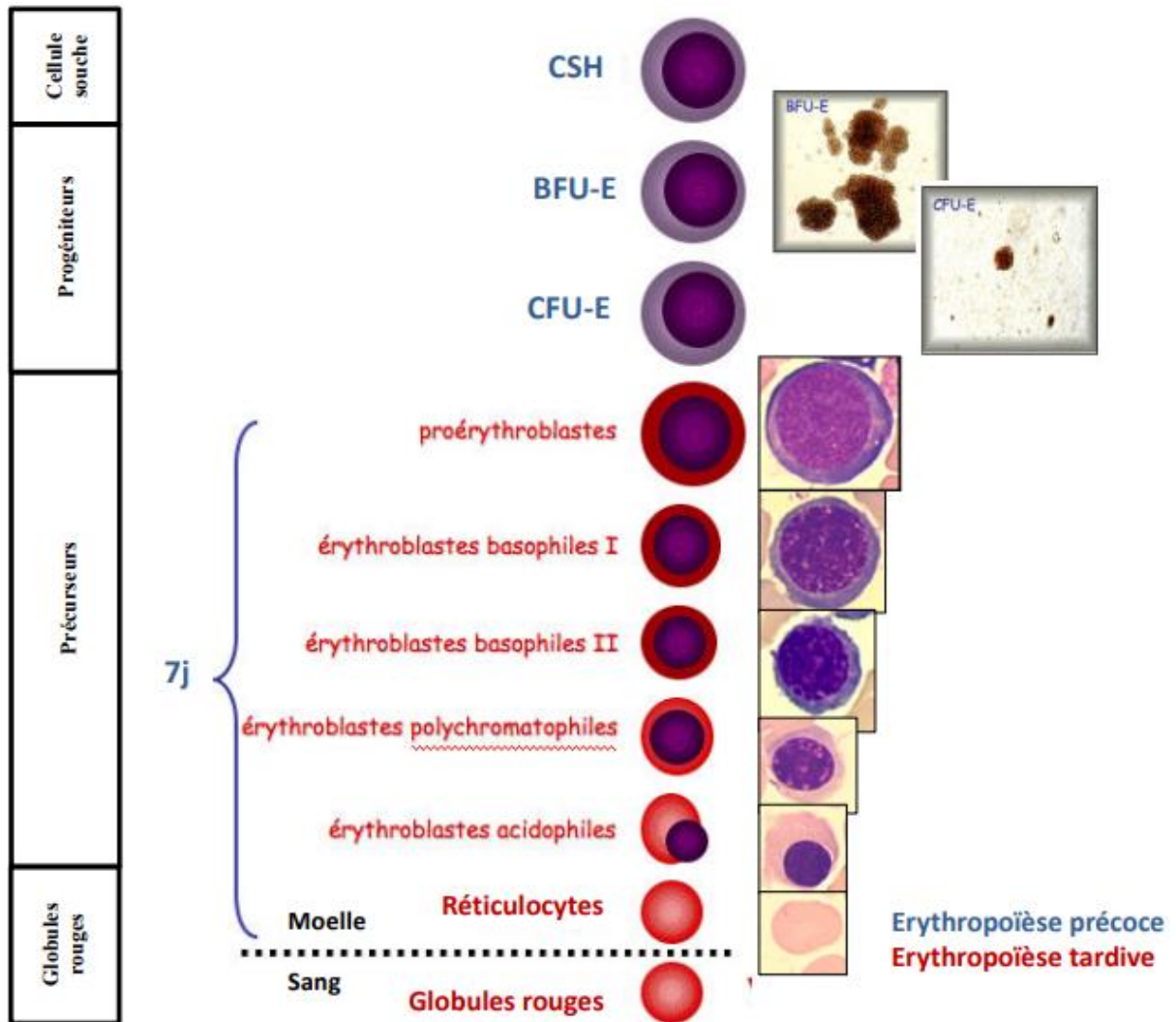


Figure 5: Les différentes étapes de l'érythropoïèse.[31]

C. La régulation de l'érythropoïèse

Pour assurer un transport efficace de l'oxygène, environ 200 milliards de globules rouges doivent être produits chaque jour dans la moelle osseuse par le processus précis de l'érythropoïèse. L'érythropoïèse est régulée à plusieurs niveaux à fin d'éviter une maturation ou une surproduction déficiente des globules rouges. Un bref aperçu des différentes étapes de ce contrôle, allant des mécanismes de signalisation des cytokines qui permettent la régulation extrinsèque de la production des globules rouges aux voies transcriptionnelles intrinsèques essentielles à une érythropoïèse efficace.[23]

L'érythropoïèse fait intervenir une cascade d'étapes de différenciation qui dépendent de diverses glycoprotéines, notamment l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-3 (IL-3), l'interleukine-4 (IL-4), l'interleukine-9 (IL-9), les stem cell factor (CSF) et l'érythropoïétine (EPO).[32]

1. Les facteurs de régulation positive de l'érythropoïèse

- **Epo**

Historiquement, la recherche de l'EPO a commencé dès 1875, lorsque des symptômes similaires à l'anémie ont été diagnostiqués chez des patients vivants à basse altitude et caractérisés par un faible taux d'oxygène dans le sang. En outre, il a fallu des recherches approfondies au cours des 50 dernières années pour désigner l'EPO comme le principal moteur de l'érythropoïèse. L'excellent travail du groupe Lodish au MIT en 1989 a conduit à la découverte du récepteur EPO (EPO-R), qui a provoqué d'autres études sur les interactions EPO-EPO-R et les processus de signalisation en aval.

Les cellules péritubulaires interstitielles (CPI) du rein produisent et sécrètent de l'EPO au cours de la vie adulte. En cas d'hypoxie, un nombre accru de CPI produisent et sécrètent de l'EPO dans le plasma. Bien que beaucoup moins d'EPO soit produite dans d'autres tissus, cela ne remplace pas celle sécrétée par le rein. L'EPO est une hormone inductible par l'hypoxie, régulée par le facteur de transcription HIF (facteur induisant l'hypoxie). En situation d'hypoxie (disponibilité réduite en oxygène), HIF1 α est structurellement stabilisé et augmenté dans les cellules rénales productrices d'EPO, où il se lie à la région promotrice du gène EPO et assure la transactivation. Une augmentation du produit final EPO entraîne alors à une inhibition de la chaîne de rétroaction de la transactivation HIF1 α via le blocage des interactions avec les protéines co-activatrices.

EPO-R fait partie de la superfamille des récepteurs de cytokines de type I. En tant que protéine transmembranaire unique, elle contient trois domaines structurels : (i) un domaine extracellulaire, un domaine hélicoïdal transmembranaire, et (iii) un domaine intracellulaire C-terminal qui comprend des sites de liaison JAK2 et des sites de phosphorylation de la 8-tyrosine qui servent de sites de liaison pour les facteurs de transcription tels que STAT5, qui activent les processus en aval. L'EPO-R est largement exprimé dans les progéniteurs érythroïdes sensibles à l'EPO (BFU-E et CFU-E) provenant du précurseur commun myéloïde-érythroïde et mégacaryocyte, ainsi que dans d'autres tissus à certains niveaux. L'interaction de l'EPO avec l'EPO-R au niveau des cellules proérythroïdes stimule la prolifération, accroît la survie et favorise la différenciation érythroïde de la lignée limitée aux cellules. Les cellules induites par l'EPO sont irréversiblement engagées dans la voie érythroïde par l'intra-conversion séquentielle en proérythroblastés.[33]

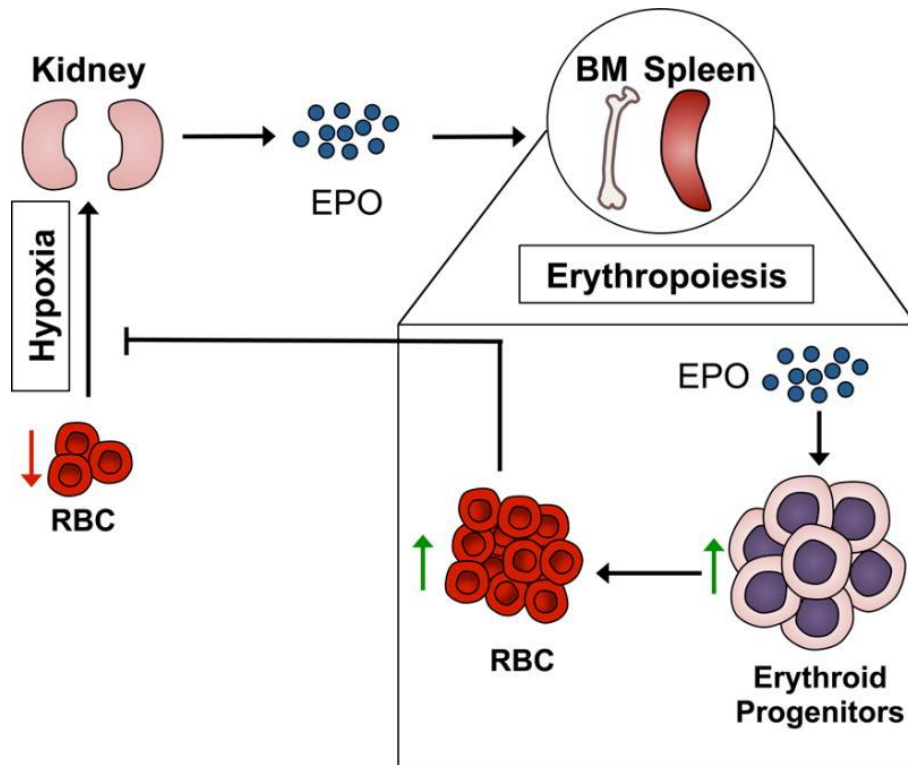


Figure 6: Régulation systématique de l'érythropoïèse par EPO.[34]

- **SCF**

Au cours de l'embryogenèse, SCF (stem cell factor) et c-kit sont exprimés le long des voies migratoires et les destinations des cellules germinales primordiales, des mélanocytes, des cellules hématopoïétiques, de l'intestin, et le système nerveux central. L'absence du SCF chez la souris entraîne la mort intra-utérine ou la mort peu après la naissance à cause d'une anémie macrocytaire sévère.[35]

- **IL3**

Bien qu'elle ne soit pas spécialement liée à la différenciation érythroïde, il a été démontré que l'IL-3 favorise la prolifération des progéniteurs précoces, y compris les BFU-E. Toutes les principales cytokines et facteurs de croissance, y compris l'EPO, le facteur des cellules souches et l'IL-3, stimulent un certain

nombre d'effecteurs en aval, notamment les voies de signalisation JAK/STAT, MAPK et la phosphatidylinositol 3-kinase, qui ont été largement étudiées, pour promouvoir la survie et ou la prolifération.[23]

- **GATA**

GATA-1 est considéré comme le facteur de transcription "maître" dans l'érythropoïèse. Il régule tous les aspects de la maturation et de la fonction érythroïde au niveau transcriptionnel, comme l'ont révélé les études d'inactivation de gènes chez la souris et les occupations à l'échelle du génome dans les cellules érythroïdes.[36]

GATA-1 est extrêmement exprimé dans les cellules érythroïdes aux premiers stades, et son activité réprime GATA-2 au cours de la maturation érythroblastique. L'ampleur de la concurrence directe entre GATA-2 et GATA-1 n'est pas claire, cependant, leurs sites de liaison se chevauchent largement au cours de la différenciation érythroïde.[23]

2. Facteurs de régulation négative de l'érythropoïèse


Plusieurs régulateurs négatifs de l'érythropoïèse à savoir le facteur de croissance transformant (TGF)- β 1, le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , l'interféron (IFN)- γ et le ligand Fas (Fas-L) sont physiologiquement engagés dans la modulation de la maturation des cellules érythroïdes. Des travaux récents menés par des groupes indépendants ont souligné le rôle du système Fas/Fas-Ligand dans la limitation de la maturation érythroïde. Les proérythroblastes au stade pré basophile/basophile sont exposés à l'apoptose en raison de leur grande sensibilité à la stimulation Fas, alors que les érythroblastes matures sont réfractaires à la lyse auto toxique induite par un excès de Fas-L. Des études supplémentaires, montrant que les érythroblastes traités avec TNF- α ou IFN- γ ou les deux déclenchent fortement l'apoptose.[37]

Il a été démontré qu'un autre mécanisme potentiel à l'origine de l'érythropoïèse inefficace dans la β -thalassémie se produit par le clivage de GATA1 par la protéine caspase 3 effectrice de l'apoptose (CASP3).[34] L'interleukine-1 peut inhiber l'érythropoïèse. En effet, l'IL-1 peut inhiber la prolifération et la différenciation des progéniteurs érythroïdes à l'aide de l'interféron γ . [38]

3. Autres acteurs impliqués dans la régulation de l'érythropoïèse

La carence en fer compromet la production des globules rouges entraînant une anémie, une manifestation primaire de la carence en fer. La majeure partie du fer est utilisée pendant l'érythropoïèse pour générer de l'hème dans les cellules érythroïdes. Ainsi, le métabolisme du fer et l'érythropoïèse sont étroitement liés via des réseaux de régulation qui coordonnent l'homéostasie systémique du fer et la production de globules rouges.[39] Une carence en folate ou en vitamine B12 inhibe la synthèse des purines et du thymine, altère la synthèse de l'ADN et provoque l'apoptose des érythroblastes, entraînant une anémie secondaire à une érythropoïèse inefficace.[40]

Des facteurs distincts des facteurs classiques de stimulation des colonies peuvent réguler positivement l'érythropoïèse, directement ou indirectement. Des études de dilution limitante de CFU-E hautement purifiées en culture sans sérum montrent que l'insuline et le facteur de croissance analogue à l'insuline I (IGF-1) agissent directement sur ces cellules en présence d'EPO.[41]



*Physiopathologie
et les caractéristiques
génétiques de la maladie*

III. PHYSIOPATHOLOGIE ET LES CARACTERISTIQUES GENETIQUES DE LA MALADIE

A. La biogénèse du ribosome

Le ribosome est un très grand complexe ribonucléoprotéique (RNP) qui a pour fonction de traduire l'information génétique codée par l'ARN messenger (ARNm) sous forme de protéines. Il est composé de deux sous-unités : La petite sous-unité (40S) se charge de l'activité de décodage de l'ARNm, elle est donc nécessaire pour la reconnaissance codon/anticodon (de l'ARNm et l'ARNt) et veille à une traduction correcte de l'information génétique. La grande sous-unité (60S) est pour sa part chargée de la mise en place de la liaison peptidique.

Chaque ribosome est constitué de 4 ARNr et de 80 protéines ribosomiques : la petite sous-unité est composée de l'ARNr 18S et de 33 protéines, et la grande sous-unité de trois ARNr (5S, 5.8S et 28S) et de 47 protéines.[42]

L'assemblage du ribosome repose sur de la coordination de plus de 200 agents d'assemblage des ribosomes, de trois ARN polymérase qui assurent la transcription des quatre ARNr non codants et de l'ensemble des protéines ribosomiques, de plus de 150 petits snoARN (small nucleolar ARN) et des produits des gènes spécifiques de chaque RP. Au cours de sa biogénèse, les facteurs d'assemblage s'associent d'une manière progressive et transitoire aux intermédiaires pré-ribosomiques depuis leur point d'origine dans le nucléole jusqu'à leur ultime destination dans le cytoplasme.[43]

Les ARNr 18S, 5.8S et 28S sont formés à partir d'un long transcrit précurseur commun appelé le pré-ARN ribosomique (le pré-ARNr) dont la transcription est entamée dans le nucléole d'une part par l'ARN polymérase I alors que l'ARNr 5S est synthétisé indépendamment par l'ARN polymérase III.[44]

Ce transcrit primaire traverse plusieurs étapes de clivage qui retirent les séquences transcrites additionnelles (ETS et ITS pour external et internal transcribed spacer). Il est par ailleurs modifié enzymatiquement par les snoRNP (RNP pour ribonucleoprotein) qui favorisent l'isomérisation d'uridines en pseudo-uridines et la méthylation des riboses de plus de 200 nucléotides.

Au cours de ce processus, les pré-ARNr sont combinés avec des cofacteurs (protéines et snoRNP) dans des particules ribonucléoprotéiques appelées pré-ribosomes. La particule initiale ou particule 90S est scindée en deux à la suite du clivage de l'ITS1, donnant naissance aux particules pré-40S et pré-60S qui suivent des voies de maturation indépendantes pour obtenir les sous unités 40S et 60S matures.[45]

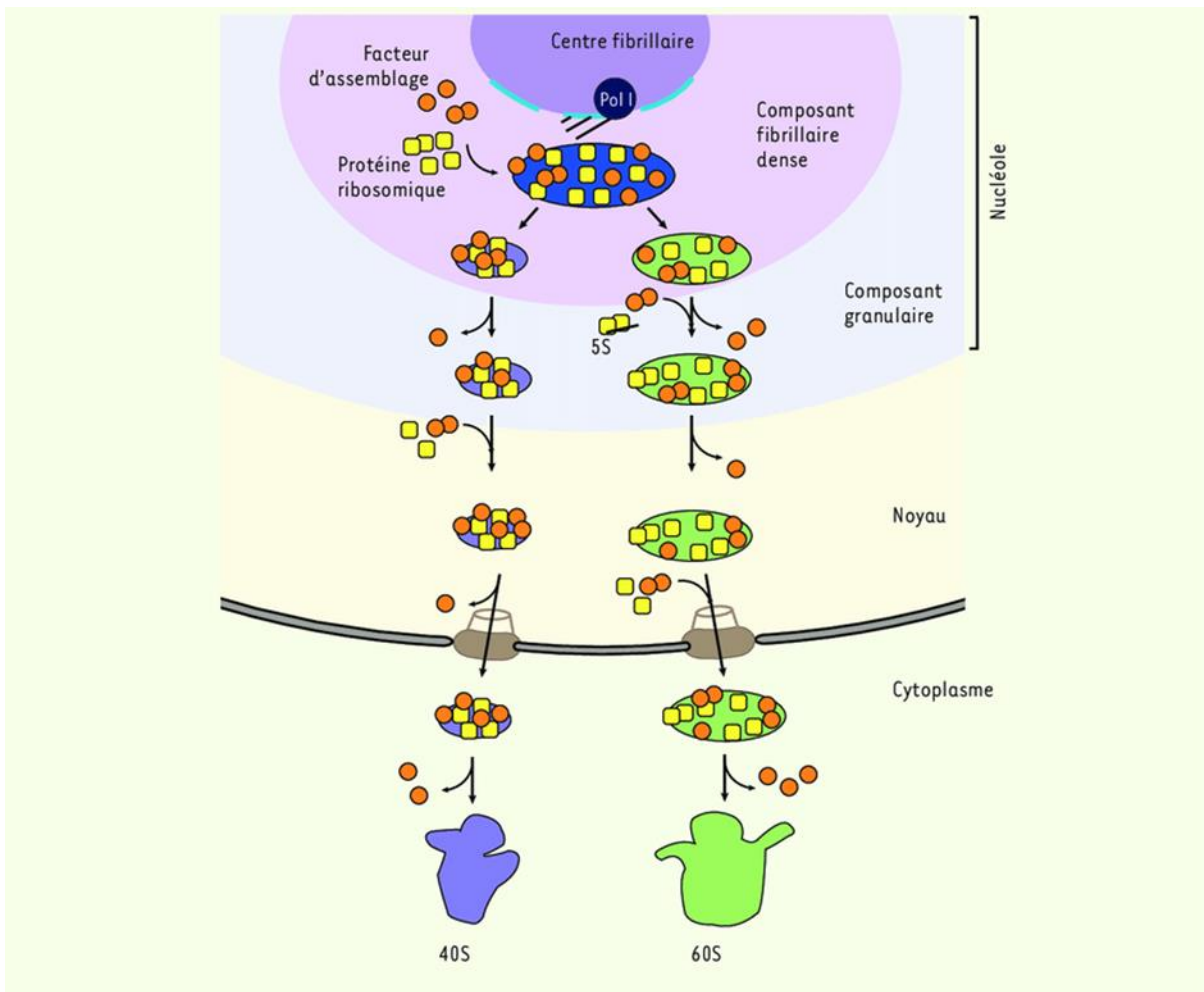


Figure 7 : Représentation schématique de la biogenèse des ribosomes.[42]

B. Les caractéristiques génétiques

1. Le 1er gène découvert : La protéine ribosomique RPS19

L'hérédité dominante est une caractéristique des formes familiales d'ABD (45 % des cas), tandis qu'elle est sporadique dans 55 % des cas. En 1999, l'étude d'une fillette suédoise de 7 ans, porteuse d'une translocation équilibrée t(X;19)(p21;q13), a permis d'identifier le premier gène impliqué dans l'ABD. De manière inattendue, il s'agissait du gène de la protéine ribosomique (RP) le gène RPS19. 25% des patients atteints d'ABD sont porteurs d'une mutation du gène RPS19. Toutes les mutations identifiées à ce jour dans divers registres sont hétérozygotes, alors que les mutations homozygotes sont selon toute vraisemblance létales. Tous les types de mutations (faux-sens, non-sens, délétions, insertions, défauts du site d'épissage) affectant chacun des six exons du gène RPS19 ont été identifiés. Une zone préférentielle pour les mutations entre les codons 52-62 a été observé appelée également « hot spot ». Le gène RPS19 est un gène domestique de 11 Kb et hautement conservé. Constitué de six exons dont le premier n'est pas codant, de 2 zones promotrices et il code pour une protéine de 144 acides aminés de 16 KDa. La protéine RPS19 appartient aux 78 protéines ribosomales et fait partie de la petite sous-unité 40S du ribosome localisée principalement au niveau du nucléole.[46]

La localisation nucléolaire prédominante de la protéine serait attribuée aux échanges de RPS19 avec des cofacteurs nucléolaires et non pas à des signaux de localisation nucléolaire (NoS). Deux mutations retrouvées chez des patients atteints d'ABD et situées dans deux régions préalablement considérées comme deux NoS, entraînent une altération de la localisation cellulaire et du taux d'expression de la RPS19.[47] Alors que certaines de ces mutations conduisent

nettement à un allèle nul, l'effet de plusieurs mutations ponctuelles faux-sens est plus complexe à évaluer à priori. En réponse à cette question, nous avons dernièrement analysé la structure cristalline que présente la protéine S19e issue de l'archéon hyperthermophile *Pyrococcus abyssi*. Cette protéine possède plus de 50 % de similarité avec sa contrepartie humaine et s'est donc révélée être un bon meilleur candidat à la cristallisation. Cette structure a émergé deux classes ou types de mutations faux-sens.[45]

Les mutations du hot spot (mutations de classe II) sont localisées en surface, éventuellement en interaction avec d'autres protéines, et ces mutants modifient faiblement la structure de RPS19. Ceci justifierait pourquoi ces mutations maintiennent une localisation nucléolaire et un taux d'expression constant contrairement aux autres mutants (classe I) situés sur les autres hélices et à l'intérieur de la structure de RPS19.[47]

En effet, la mutation de ces acides aminés altère la stabilité de RPS19 et engendre la destruction de la protéine par le protéasome dans des cellules en culture. De ce fait, qu'elles réduisent la synthèse de RPS19, entraînent sa dégradation ou agissent sur ses surfaces d'interaction. Toutes les mutations pathogéniques de RPS19 provoquent un déficit d'incorporation de RPS19 dans les pré-ribosomes, et donc nuisent à la production des sous-unités 40S.[45]

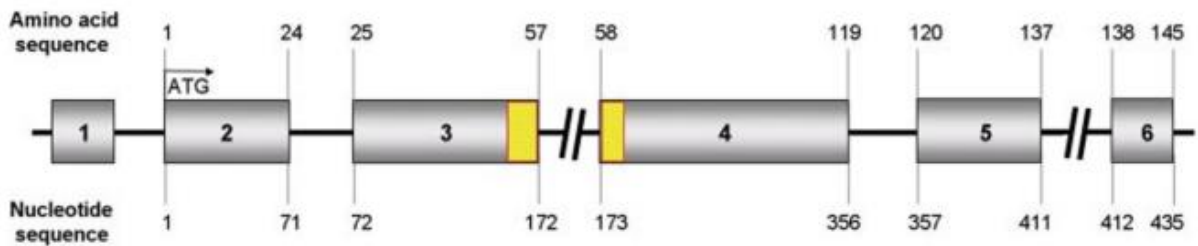


Figure 8 : Schéma du gène de la protéine RPS19.

Le gène *RPS19* est constitué de 6 exons. L'exon 1 correspond à la région 5 non traduite de l'ARNm et la traduction commence au premier nucléotide de l'exon 2. La région du point chaud de la mutation ponctuelle chez les patients atteints d'ABD est représentée en jaune. Les numéros des acides aminés sont indiqués au début et à la fin des exon 2 jusqu'à l'exon 6. L'illustration n'est pas à l'échelle.[48]

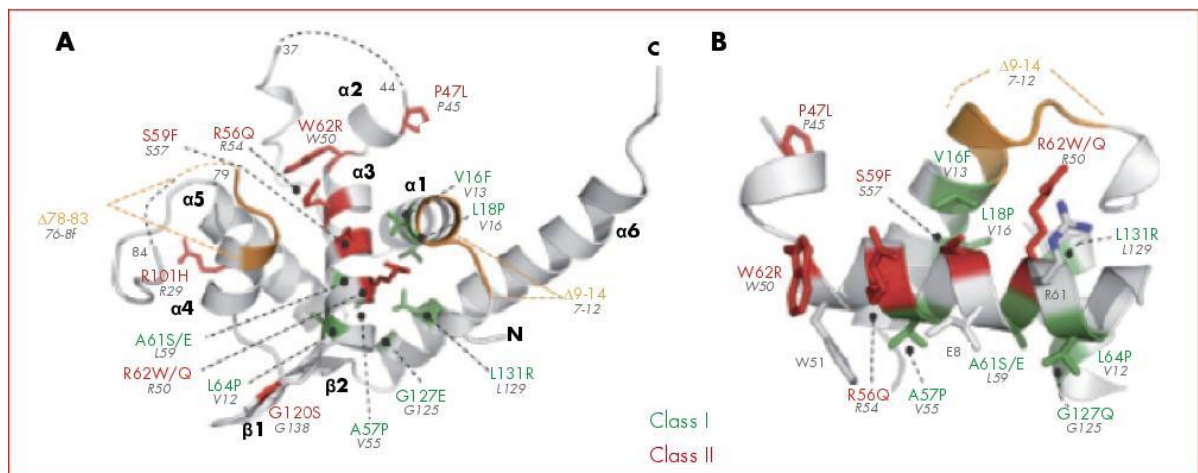


Figure 9 : Structure globale de RPS19 et mutations ponctuelles trouvées chez les patients ABD.

Les résidus marqués en vert et en rouge correspondent respectivement aux résidus structuraux (classe I) et aux résidus accessibles aux solvants (classe II). Les chiffres verts et rouges correspondent à la numérotation humaine. Les nombres gris correspondent à la numérotation de *P. abyssiniensis*. Les délétions rencontrées chez les patients ABD sont indiquées en orange. Les lignes pointillées correspondent à des boucles désordonnées dans la structure. (b) Le point chaud des mutations. Les résidus mutés trouvés dans et autour du point chaud de mutation sont présentés comme en (a).[49]

2. Les autres gènes de protéines ribosomiques

Suite à cette première découverte, un certain nombre de mutations ont été révélées dans RPS24, RPS17, RPL5, RPL11, RPS10, et RPS26. De nombreuses autres mutations des gènes RP ont été identifiées au cours des dix dernières années. La liste englobe RPS7, RPS10, RPS15A, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS27, RPS28, RPS29 ; RPL5, RPL9, RPL11, RPL15, RPL18, RPL26, RPL27, RPL31, RPL35, et RPL35A. Cette liste représente 20 des 80 gènes RP fonctionnels chez l'homme. A la lumière des observations publiées on constate que la majorité (>90%) des mutations y compris les grandes délétions se manifestent dans seulement 6 gènes (RPS19, RPL5, RPS26, RPL11, RPL35A, and RPS24). Les autres gènes (comme RPS29, RPS17, RPS7, RPS10, RPL15,...) ne sont mutés que chez un très petit nombre de patients ABD à travers le monde et ne représentent que moins de 10 % de l'ensemble des cas de mutation.[50]

Il est à noter que ces gènes codent à la fois des protéines de la sous-unité 40S (gènes RPS) que de la sous unité 60S (gènes RPL). A défaut d'être aussi complètes que les études portant sur la protéine RPS19, ces nouvelles observations indiquent l'augmentation du nombre de protéines ribosomiques liées à l'ABD et soutiennent l'hypothèse d'un lien entre cette maladie et la biogenèse ou le fonctionnement des ribosomes.[45]

Aucune corrélation phénotype/génotype n'a pu être définie concernant les cas des mutations du gène RPS19. En revanche, une association entre la mutation du gène RPL5 et la fente palatine a été rapportée par plusieurs groupes. Aucun des patients ABD présentant une fente palatine ne sont porteurs d'une mutation du gène RPS19. Les anomalies du pouce sont plus fréquemment observées avec la mutation du gène RPL11.

Sachant que seulement 53% des patients ABD sont porteurs d'une mutation dans l'un des gènes de la RP, malgré un séquençage de divers gènes RP, il est probable que d'autres gènes impliqués dans la biogenèse des ribosomes soient à l'origine de la maladie.[46]

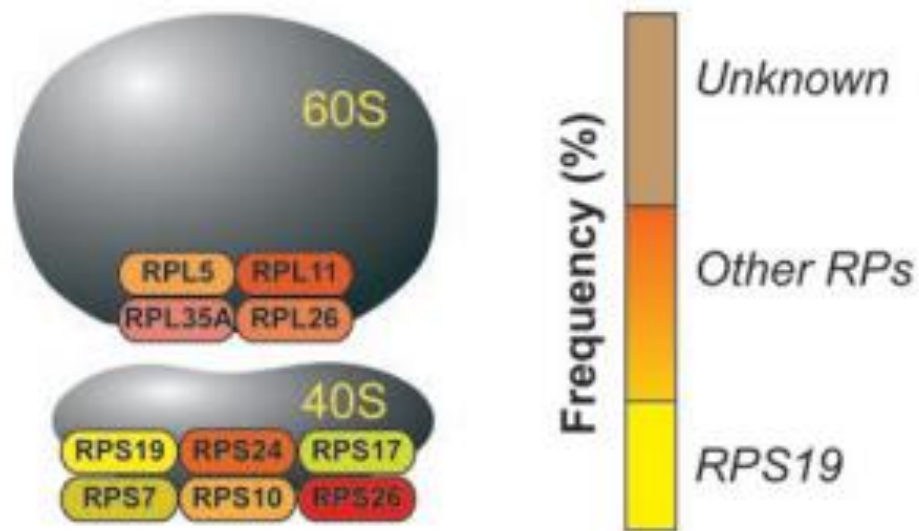


Figure 10 : Les protéines ribosomiques mutées dans l'ABD, leur fréquence et leur distribution au sein des sous-unités ribosomiques.

La figure montre les deux sous-unités ribosomiques, la grande 60S et la petite 40S. Environ la moitié de la masse ribosomique est constituée de l'ARN ribosomique et l'autre moitié des protéines ribosomiques, appelées RPL lorsqu'elles se trouvent dans la grande sous-unité 60S et RPS dans la petite sous-unité 40S. Chez environ 30 à 40 % des patients, la mutation est inconnue. RPS19 est de loin le gène le plus commun de la maladie et il est muté chez 25 % des patients.[51]

3. De nouveaux gènes identifiés dans la maladie : des gènes non RP

Alors que l'ABD est considéré comme presque exclusivement lié à des mutations de gènes RP, deux gènes non RP ont été signalés chez des patients, à savoir GATA1 et TSR2. Cependant, ces lésions génétiques sont extrêmement rares ; seuls cinq patients ABD ont été signalés comme étant porteurs d'une mutation GATA1 et un seul comme étant porteur d'une mutation TSR2. Le gène TSR2 est lié à la biogenèse des ribosomes puisqu'il est impliqué dans le traitement du pré-ARNr et se lie à la protéine eS26 (RPS26). Le gène GATA1 code pour le principal facteur de transcription érythroïde GATA1 et ne serait pas impliqué dans la biogenèse des ribosomes.[50]

GATA1 possède deux variantes d'épissage, la forme longue (GATA1l) et la forme courte (GATA1s), avec une différence dans l'épissage de l'exon 2. Des mutations dans l'exons 2 ont altéré l'épissage et le décalage du cadre de lecture de la GATA1 de pleine longueur et par conséquent ont favorisé la production d'une forme courte de la GATA1 (GATA1s). Il manque à la GATA1s les 83 premiers acides aminés de l'extrémité N, le domaine de transactivation essentiel pour ce facteur maître de transcription érythroïde, ayant comme conséquence GATA1s est incapable de promouvoir l'érythropoïèse chez les ABD.[52] Cette variation allélique a été décrite précédemment en association avec une dysérythropoïèse et une dysmégaérythropoïèse congénitale et non avec un phénotype ABD classique, dans la moelle osseuse hypocellulaire d'un patient brésilien.[53] Il existe cependant des preuves solides que GATA1 joue un rôle majeur dans la physiopathologie de l'ABD, car il a été constaté que l'activité de GATA1 était également réduite chez les patients atteints d'ABD avec déficit en protéines ribosomiques. Une étude a montré que l'haploinsuffisance de protéines ribosomiques, la cause la plus fréquente d'ABD, peut également réduire la traduction de ARNm de GATA1 - un phénomène qui semble résulter de cet ARNm ayant un seuil plus élevé pour l'initiation de la traduction.[54]

Une mutation du gène de l'EPO associée à un phénotype de type ABD a été identifiée par séquençage de l'exome chez un enfant mâle âgé d'un an issu d'une famille turque consanguine. Il s'agit d'une mutation homozygote récessive (chr7 : 100320704 G> A, R150Q). De façon surprenante, le mutant EPO R150Q ne montre qu'une légère réduction de l'affinité pour son récepteur mais sa cinétique de liaison est modifiée . Le mutant EPO est moins efficace pour stimuler la prolifération et la différenciation des cellules érythroïdes , et cela même à des concentrations maximales.

Il existe une réduction de la phosphorylation médiée par JAK2 de certaines cibles en aval. Cette altération de la signalisation en aval résulte mécaniquement d'une dynamique de dimérisation en raison de modifications de la liaison extracellulaire. Ces résultats démontrent comment la variation d'une seule cytokine peut conduire à une signalisation en aval biaisée et ainsi provoquer une maladie humaine.[55]

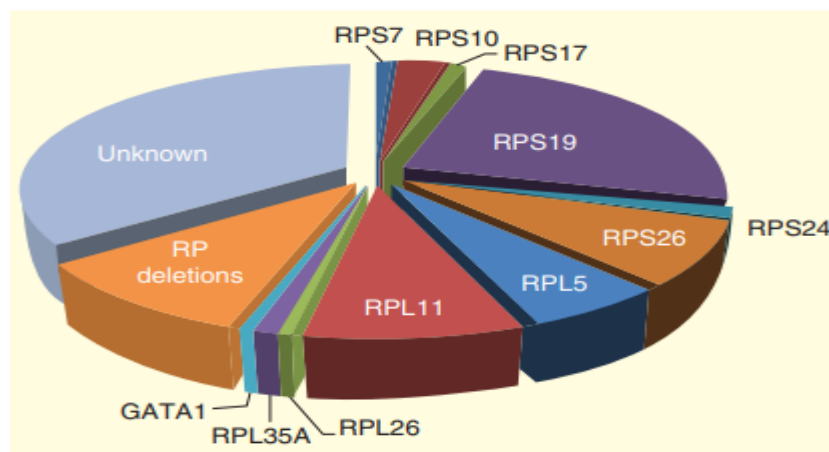


Figure 11 : fréquence des gènes mutés connus de l'ABD.[56]

4. Altération de la biogenèse des ribosomes au cours de l'ABD

Des mutations dans *RPS19* et *RPS24*, les 2 premières mutations identifiées dans ABD, altèrent le traitement pré-ARNr de l'ARNr 18S, ce qui entraîne une diminution de la production de la sous-unité ribosomique 40S.[57] Il a été récemment démontré que l'homologue de Rps19 chez la levure est nécessaire à la maturation de l'extrémité 3' de l'ARNr 18S. Dans les cellules dépourvues de Rps19, des sous-unités immatures contenant un précurseur d'ARNr 18S avec 3'-allongé s'accumulent dans le noyau, ce qui entraîne un déficit de sous-unités 40S fonctionnelles dans le cytoplasme. Des défauts similaires dans la maturation de l'extrémité 3'-de l'ARNr 18S ont été signalés dans des lignées cellulaires humaines où l'expression de Rps19 a été réduite par la technologie siRNA ou dans les cellules de moelle osseuse et les cellules lymphoblastoïdes dérivées de patients ABD présentant des mutations du gène RPS19.[58] Dans ce cas, le pré-ARN ribosomique 21S n'est plus clivé en ARN 18S-E, le dernier précurseur de l'ARN 18S. Les particules pré-40S contenant de l'ARN 21S s'accumulent et se bloquent dans le nucléole, ce qui entraîne l'effondrement de la production des sous-unités 40S.[45]

Contrairement à Rps19, qui est nécessaire pour le traitement efficace de l'extrémité 3' de l'ARNr 18S, Rps24 est requis pour une étape précoce de la voie donnant lieu à l'extrémité 5' mature de l'ARNr 18S.[58] Par ailleurs les patients porteurs de mutations RPS10 et RPS26 ont montré des niveaux élevés de pré-ARN 18S-E un défaut de maturation de la petite sous-unité du ribosome 40s [59] alors que la maturation des ARNr 5,8S et 28S est retardée en présence de la mutation de RPL35A, RPL5 et RPL11.[45]

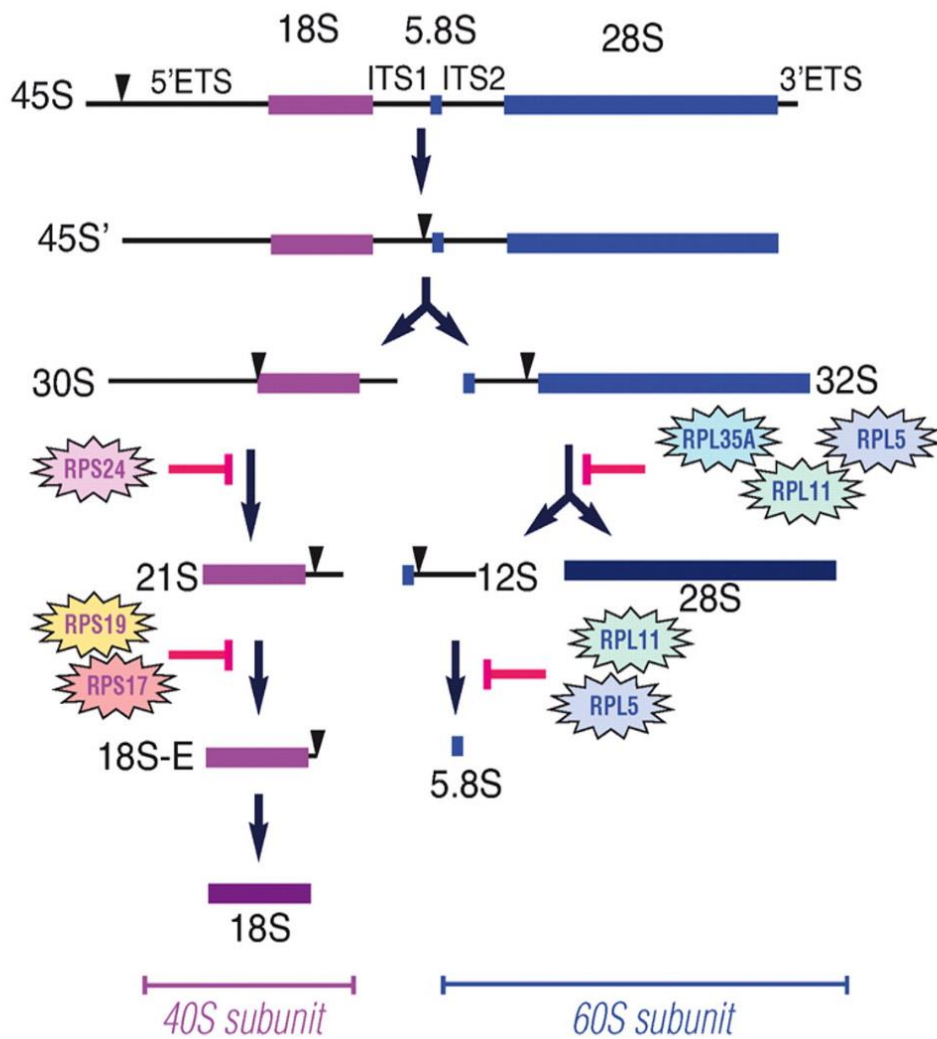


Figure 12 : Schéma simplifié du traitement de l'ARNr dans les cellules humaines.

Seuls la voie principale et les sites de clivage sont représentés. Le nom des précurseurs est indiqué sur le côté de chaque molécule. Les formes d'ARNr matures (18S, 5.8S, 28S), et les espaceurs externes (5' ETS, 3' ETS) et internes (ITS1, ITS2) sont indiqués sur le premier précurseur (45S). Les principaux sites de clivage sont indiqués par les triangles noirs.

Les étapes de traitement éventuellement affectées dans les cellules ABD avec des mutations dans RPS17, RPS19, RPS24, RPL35A, RPL5, RPL11, sont indiquées par des lignes rouges. [60]

C. Activation de la p53 au cours de l'ABD

Les données récentes suggèrent un mécanisme physiopathologique commun aux mutations des différents gènes de protéines ribosomiques dans l'ABD. Si l'on extrait les résultats obtenus pour RPS19, on peut considérer que la perte de fonction de chacune des protéines codées par ces gènes provoque une anomalie de la biogenèse des ribosomes, ce qui est susceptible d'avoir deux conséquences directes : d'une part l'établissement d'un stress ribosomique, encore appelé stress nucléolaire, et d'autre part une limitation de la quantité de ribosomes fonctionnels.[45]

Il existe plusieurs mécanismes potentiels par lesquels l'assemblage abortif des ribosomes ou le stress nucléolaire pourraient signaler l'activation de p53. L'un des mécanismes les plus intrigants du point de vue de la physiopathologie de la ABD implique l'interaction de certaines protéines ribosomales avec MDM2 (Murine Double Minute), un puissant régulateur des niveaux et de l'activité de p53. MDM2 est une ligase d'ubiquitine RING finger qui interagit avec et favorise la dégradation de p53. Il a été démontré que trois protéines de la sous-unité 60S, RPL5, RPL11 et RPL23 se lient à MDM2, réduisant son activité ubiquitine ligase, ce qui entraîne à son tour la stabilisation de p53. L'interaction de ces protéines avec MDM2 a été étudiée le plus souvent dans le contexte de médicaments qui inhibent la transcription de l'ARN polymérase I ou ont un effet général sur l'assemblage des sous-unités ribosomiques 40S et 60S.

La perturbation de l'assemblage des ribosomes au début du processus entraîne le détournement des protéines ribosomiques des sous-unités ribosomiques vers d'autres destins au sein des cellules. Dans de nombreux cas, on pense que les protéines ribosomiques libres sont rapidement dégradées pour éviter

la toxicité présumée associée à la libération de petites protéines hautement basiques dans la cellule. Cependant, il est devenu clair que les protéines ribosomiques détournées de leur destin normal en tant que composants du ribosome peuvent être des molécules de signalisation importantes, comme nous le voyons dans ces études reliant l'assemblage abortif du ribosome à l'activation et à la stabilisation de p53. Bien qu'il existe de bons candidats pour les molécules de signalisation des protéines ribosomiques dérivées de la sous-unité 60S, il a été démontré qu'une seule protéine de la sous-unité 40S, RPS7, interagit avec MDM2 et cette interaction est beaucoup plus faible que celle observée pour les grandes protéines de la sous-unité ribosomale mentionnée.[61]

Il a été montré par ailleurs que la protéine ribosomale L11, un composant de la grande sous-unité du ribosome, contrôle la fonction c-Myc par un mécanisme de rétroaction négative. L'oncoprotéine c-Myc favorise la croissance cellulaire en améliorant la biogenèse ribosomale par la régulation à la hausse de la transcription dépendante des ARN polymérase I, II et III. L11 est induit par la transcription par c-Myc, et la surexpression de L11 inhibe la transcription et la prolifération cellulaire induites par c-Myc. A l'inverse, la réduction de L11 endogène par les siRNA augmente ces activités c-Myc. Ces résultats identifient L11 comme un inhibiteur de rétroaction de c-Myc.[62]

Les résultats des études portant sur les modèles animaux récemment rapportés semblent plus prometteurs : le morpholino RPS19 chez le poisson zèbre et le modèle animal Dsk3 (dark skin) ont impliqué l'activation de la voie p53 dans le déficit en RPS19, ce qui peut être un indice important pour la compréhension mécaniste de la physiopathologie ABD. Ce dernier modèle présente un retard de croissance et une anémie associés à une diminution des progéniteurs érythroïdes dans le foie et à une diminution de la prolifération des BFU-E et CFU-E.[46]

D. Physiopathologie

Bien qu'il soit généralement admis que l'ABD est un défaut intrinsèque de l'érythropoïèse. Cependant, le stade exact auquel le blocage se produit au cours de l'érythropoïèse doit encore être entièrement défini. L'étude la mieux documentée implique un blocage entre les stades BFU-E et CFU-E ou entre les stades EPO-indépendant et EPO-dépendant du développement érythroïde.[63]

La physiopathologie de l'ABD n'a pas encore été entièrement définie, et la principale question non résolue est de savoir comment une mutation dans un gène RP entraînant un défaut de maturation de l'ARNr et de biogenèse ribosomale, conduit à un défaut érythroïde spécifique. Deux cents milliards de globules rouges sont produits chaque jour, et comme les gènes RP sont principalement impliqués dans la traduction de l'ARNm, on peut supposer que la traduction de certains gènes spécifiques pourrait être affectée par un défaut dans la biogenèse des ribosomes. En effet, il a été démontré que les quantités de ribosomes sont essentielles pour l'engagement dans la lignée cellulaire. Une réduction globale des niveaux de ribosomes chez les ABD a été documentée, alors que la composition des ribosomes était normale, ce qui a entraîné une altération de la traduction de transcrits d'ARN spécifiques.[64]

Grâce à des études sur des individus rares atteints d'ABD, on a pu identifié des mutations dans le facteur de transcription hématopoïétique clé déterminant la lignée GATA1 qui peuvent causer l'ABD.[64] La mutation du gène GATA1 est une transversion Guanine-Cytosine (G→C) à l'emplacement 48 649 736 sur le chromosome X, conduisant à la substitution de la leucine à la valine au niveau de l'acide aminé 74 de GATA1. Cette aberration affecte les processus d'épissage GATA1 et conduit à l'arrêt du niveau de protéine GATA1 pleine longueur et à la synthèse d'une isoforme courte que nous appelons GATA1 court (GATA1s) par conséquent l'absence du domaine de transactivation. GATA1-L pleine longueur a un rôle crucial chez l'homme pour la différenciation des cellules érythroïdes.[5]

Motivés par ces observations, il a été démontré que l'haploinsuffisance de RP entraîne une traduction réduite de l'ARNm de *GATA1* et que les défauts érythroïdes présents dans les cellules de patients ABD pourraient être largement sauvés en augmentant les niveaux de protéine GATA1.[64]

En effet, HSP70, et l'inhibiteur de la ribonucléase 1 (RNH1) récemment rapporté qui se lie à la petite sous-unité du ribosome 40S, pourrait être impliqué dans le contrôle traductionnel de GATA1 et par conséquent affecter l'érythropoïèse, entraînant le phénotype ABD.[63]

Le clivage de GATA-1 ne se produit pas dans les cellules stimulées par l'Epo en raison d'une interaction protectrice avec la chaperonne dépendante de l'ATP, la protéine de choc thermique 70 (Hsp70) qui migre dans le noyau au début de l'activation de la caspase-3. En revanche, lorsque les érythroblastes sont privés d'Epo, les caspases sont entièrement activées, ce qui entraîne le clivage de tous les substrats, y compris GATA-1, et Hsp70 est principalement retenu dans le cytoplasme, ce qui empêche la protection de GATA-1 contre les caspases. Ceci provoque une diminution de la prolifération, un arrêt ou un retard de la différenciation érythroïde et un excès d'apoptose. [65]

En effet, il a été démontré qu'en raison de l'haploinsuffisance de RP, certains gènes sont régulés à un niveau réduit sur le plan de la traduction. L'un d'entre eux est l'inhibiteur de ribonucléase 1 (RNH1) qui se lie à la petite sous-unité du ribosome 40S et joue un rôle dans la biogenèse des ribosomes. Il joue également un rôle dans le contrôle de la traduction de l'ARNm GATA1. Le complexe HSP70/GATA1 et la régulation de la traduction sont au centre de la physiopathologie de l'ABD.[1]

Deux phénotypes ABD ont été identifiés in vitro à partir de cellules érythroïdes primaires dérivées de patients ABD, en fonction du gène RP muté. Les patients porteurs d'une mutation du gène RPS19 présentent une prolifération érythroïde réduite mais une différenciation érythroïde normale et aucune apoptose. En revanche, les patients ABD porteurs d'une mutation dans un gène RP autre que le RPS19 surtout RPL5 ou RPL11 présentent une forte diminution de la prolifération érythroïde, une différenciation érythroïde retardée et une forte augmentation de l'apoptose. En cas d'haploinsuffisance du gène RPS19, RPL5 ou RPL11, l'érythroblastopénie chez les ABD résulte au moins en partie de la stabilisation de p53 et de l'activation des cibles de p53 (p21, Bax), qui sont responsables de l'activation de l'apoptose et de l'arrêt du cycle cellulaire dans les phases G0/G1.[1] Étant donné que HSP70 est impliqué à la fois dans la différenciation érythroïde et la survie cellulaire, il a été supposé que HSP70 pourrait jouer un rôle majeur dans l'érythroblastopénie d'ABD et expliquer la variabilité des phénotypes observés. En effet, il est apparu qu'une régulation différentielle de l'expression de la HSP70 au cours de l'érythropoïèse pouvait expliquer ces 2 phénotypes distincts. Plus précisément, une dégradation anormale de HSP70 dans les progéniteurs érythroïdes a été détectée dans les cellules érythroïdes humaines primaires haplo insuffisantes en RPL5 ou RPL11, mais pas dans les cellules progénitrices haplo insuffisantes en RPS19. Ces résultats impliquent que HSP70 joue un rôle non seulement au cours de la différenciation érythroïde terminale, mais également dans la prolifération des cellules progénitrices érythroïdes.[66]

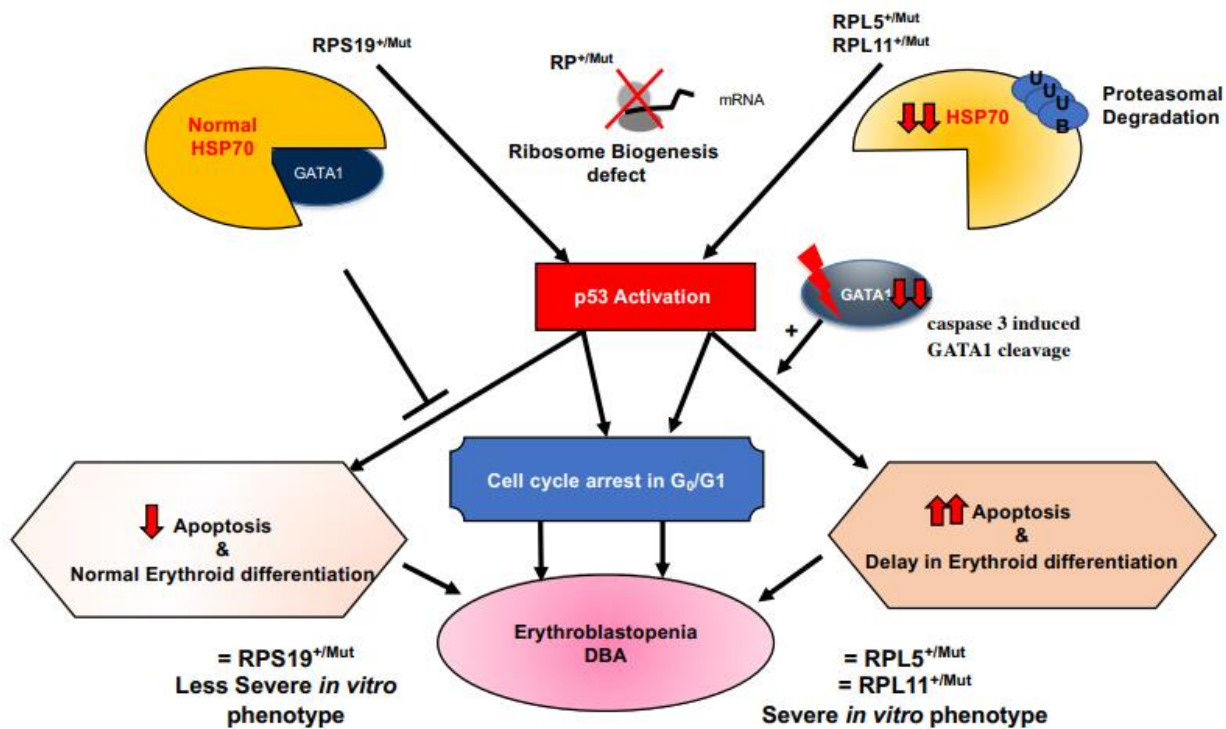


Figure 13 : Résumé des rapports entre HSP70/GATA1 et la stabilisation de p53 dans le phénotype érythroïde ABD, en fonction de la mutation du gène RP.[1]

Le phénotype des patients ABD étant très hétérogène, la question s'est posée de savoir si l'excès d'hème pouvait expliquer l'expression phénotypique variable de la maladie, car l'excès d'hème libre est toxique pour les cellules en augmentant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), la peroxydation des lipides et l'apoptose. La teneur totale en hème des cellules augmente progressivement, comme prévu, au cours de la différenciation érythroïde terminale normale qui se produit entre le 7^e et le 14^e jour dans le système de culture érythroïde humain. Parallèlement, les niveaux d'expression d'ALAS2 (δ -aminolévulinate synthase 2) et FECH, respectivement les première et dernière enzymes mitochondriales responsables de la synthèse de l'hème, augmentent à partir du jour 7 et sont exprimés à des niveaux élevés à tous les stades de la différenciation érythroïde (jours 7 à 14). L'expression de GATA1 augmente progressivement du jour 0 au jour 4, avec une expression maximale au jour 7. L'expression de GATA1 diminue avec la progression de la différenciation érythroïde terminale du jour 7 au jour 14. De manière frappante, l'expression la plus élevée de GATA1 se produit au moment où la globine α et β les chaînes commencent à être synthétisées, et le niveau maximum de synthèse se produit à la fin de la différenciation érythroïde, au jour 14. En effet, il est noté que dès le deuxième jour, les piègeurs d'hème libre FLVCR1 (Le récepteur 1 du sous-groupe C du virus de la leucémie féline) et HMOX1 (l'hème oxygénase 1) sont fortement exprimés. Ainsi, à l'état d'équilibre pendant les premiers stades de l'érythropoïèse, il y a peu ou pas d'hème libre en excès dû à l'expression des piègeurs d'hème. Lorsque les chaînes de globine sont synthétisées à des stades ultérieurs de l'érythropoïèse (jours 7 à 14), le pool d'hème libre est incorporé dans les chaînes de globine et il n'y a guère besoin de piègeurs d'hème. De manière frappante, un excès d'hème libre et un défaut de synthèse de globine ont été noté dans les s cellules érythroïdes dépourvues en RPL5 ou

RPL11. HSP70 est soumise à une dégradation protéasomique conduisant à une diminution des niveaux de GATA1. La diminution de la HSP70 pourrait donc contribuer au déséquilibre de la synthèse hème/globine conduisant à un excès d'hème libre. La surexpression de l'ADN complémentaire (ADNc) de HSP70 de type sauvage dans des cellules primaires érythroïdes humaines appauvries en RPL11 a augmenté les niveaux d'ARNm et de protéines de HSP70 avec une augmentation résultante des niveaux d'expression de GATA1, ce qui, à son tour, a restauré l'expression des niveaux de globine et amélioré l'hémoglobination cellulaire. Comme prévu suite à la surexpression de HSP70, augmentation de l'expression de ALAS2 et HRI (l'hème EIF2 α kinase) a été remarquée. Pris ensemble, les résultats des expériences de sauvetage HSP70 impliquent que la restauration de l'équilibre globine/hème améliorera l'érythropoïèse en réduisant la teneur en hème libre toxique des cellules érythroïdes.[67]

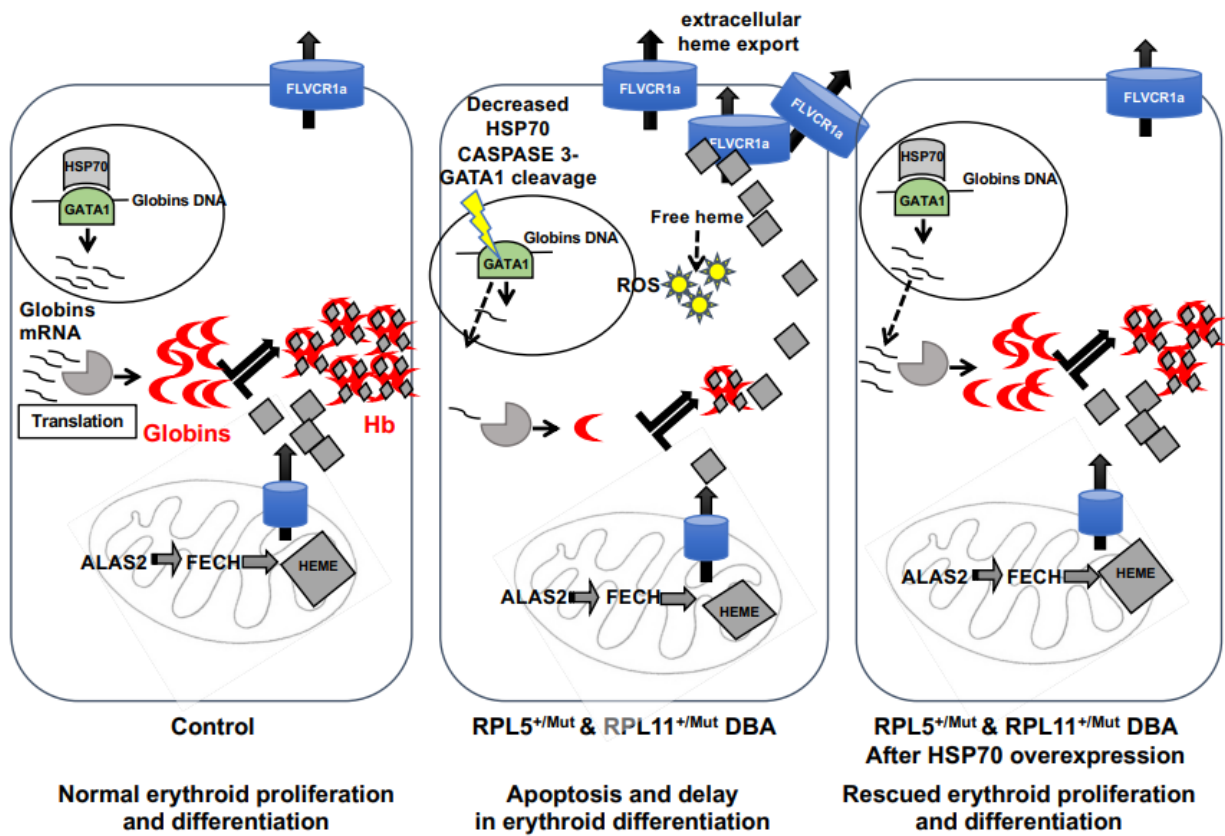


Figure 14 ::Résumé du déséquilibre hème/globine chez ABD et du rétablissement de la prolifération et de la différenciation érythroïde par la surexpression de HSP70.[67]



IV.EPIDEMIOLOGIE

L'épidémiologie de l'ABD a été établie en grande parties à partir des revues de la littérature. Cette approche est limitée à cause du double inconvénient du biais de la déclaration inhérent à la littérature et l'absence d'une base de données active sur les patients. Le registre de l'ABD de l'Amérique du nord (DBAR) est conçu pour surmonter ces inconvénients pour étudier l'épidémiologie et la biologie de l'ADB.

A ce jour, 354 patients ont été inscrits dans DBAR. Quatre ont été exclu pour diagnostic erroné, 306 sont toujours en vie, 23 sont décédés, et 21 n'ont pas pu être évalués en raison de l'insuffisance des données. Le ratio hommes/femmes est de 1 :1,04. L'âge médian à la présentation est de 8 semaines (intervalle : naissance-6 ans). L'âge moyen au moment du diagnostic est de 12 semaines (intervalle : naissance-26 ans).[68]

95% des cas d'ADB ont été diagnostiqués avant l'âge de 2 ans et 99% avant l'âge de 5 ans. L'ABD a également été diagnostiquée à la naissance dans 13 à16% des cas.[1]

En Europe, l'incidence de l'ABD est estimée à 7,3 cas pour un million de naissances vivantes. En se basant sur ces précédentes données, l'incidence attendue en Amérique du Nord serait 31 cas par an.[68]

Plus de 500 cas supplémentaires d'ABD ont été rapportés dans les registres des patients en Europe et en Amérique du nord. La plupart de ces patients sont de race blanche, mais des enfants d'origine asiatique et africaine ont également été identifiés. La prévalence de la maladie parmi les différentes populations ethniques est similaire à leur distribution dans la population globale. [69]

Tableau I: Nombres des patients atteints d'ADB signalés dans les pays du monde entier..[50]

Geographical Location	Population (in millions)	Number of Patients	Formal Registry
Europe, EuroDBA members			
Germany/Austria/Switzerland	80.6/8.6/8.5	330/20/30	✓
France	64.9	356	✓
Italy	59.8	239	✓
The Netherlands	17	44	☐
Israel	8.3	38	✓
Poland	38.6	36	☐
Turkey	80.4	65	☐
Europe, other			
Czech Republic	10.6	61	✓
Greece	10.9	17	✓
United Kingdom	65.5	104	✓
Lithuania	2.8	4	
Denmark	5.7	17	
Sweden	9.9	40	
Norway	5.3	22	
Finland	5.5	10	
Spain	46.1	45	
Internationally reported cohorts			
United States (DBAR)	326.2	750	✓
Egypt	95.2	22	
China	1400	104	
South Korea	50.7	60	
Japan	126	68	
Russia	143.4	90	
Iran	80.3	30	
Saudi Arabia	32.3	30	



V.SYMPATOMATOLOGIE CLINIQUE

Chez les nourrissons, l'ABD se manifeste le plus souvent par des signes d'anémie, notamment une pâleur, un retard de croissance et des difficultés de succion pendant l'allaitement au sein ou au biberon. Outre l'anémie, diverses malformations congénitales sont signalées chez 50% des patients atteints de l'ABD. Une naissance prématurée survient dans 20% des cas, et une hypotrophie à la naissance ainsi qu'un retard de croissance ont été documentés respectivement dans 28% et 22% des cas. Ces malformations sont localisées préférentiellement dans la région céphalique dans 50% des cas, les extrémités des membres supérieurs (38%), les zones urogénitales (39%) et cardiaque (30%). La petite taille constatée pendant la vie intra-utérine, fait partie du syndrome malformatif, est rapportée dans 22% des cas.[1]

L'étiologie de la petite taille est multifactorielle et complexe et peut provenir de la maladie elle-même, d'une anémie chronique, ou à la suite d'une corticothérapie chronique débutée à un âge précoce ou d'une grave surcharge en fer acquise par transfusion, conduisant à une déficience en hormone de croissance.[68]



Figure 15 ::Anomalies typiques des rayons radiaires :
pouce triphalangien et absence congénitale de pouce chez un seul patient. L'image est une chirurgie post-pollicisation pour construire le pouce à partir de l'index. [69]

Tableau II: les différents types d'anomalies congénitales observées dans ABD [70]

Système d'organe	Anomalies
Crâniofacial	Hypertélorisme, Fente labiale et/ou palatine, Palais voûté, Microcéphalie, Micrognathie, Microtie, Oreilles basses, Racine des cheveux basse, Épicanthus, Ptosis
Ophtalmologique	Glaucome congénital, Strabisme, Cataracte congénitale
Cou	Cou court, Cou palmé, Déformation de Sprengel, Déformation de Klippel-Feil
Musculosquelettique	Petite taille, Pouce (hypoplasique, duplex ou bifide, triphalange) Syndactylie, Éminence thénar plate
Urogénital	Rein (absent, en fer à cheval), Systèmes collecteurs dupliqués, Hypospadias
Cardiaque	Communication interventriculaire, Communication interauriculaire, Coarctation de l'aorte, Foramen ovale perméable, Tétralogie de Fallot, Anomalies cardiaques complexes



Figure 16 ::Patient atteint d'anémie de Blackfan-Diamond initialement diagnostiqué avec le syndrome de Treacher Collins.

Notez l'absence de cils inférieurs, les fissures palpébrales inclinées vers le bas, les oreilles externes déformées, l'hypoplasie malaire et la micrognathie.[61]



VI. DIAGNOSTIC POSITIF

A. Diagnostic biologique

Lorsque nous suspectons une ABD, notre évaluation initiale au laboratoire comprend un hémogramme et si possible un taux d'hémoglobine foétale (HbF) et une activité de l'adénosine désaminase érythrocytaire (eADA).[68]

1. L'érythroblastopénie

- **Hémogramme**

L'ABD est généralement caractérisée par une anémie macrocytaire arégénérative ($<20 \times 10^9$ /L de réticulocytes) modérée à sévère. Les autres lignées cellulaires sont généralement normales, mais parfois, une neutropénie, une thrombocytopénie et, dans certains cas, même une thrombocytose peuvent être notées au moment du diagnostic.[70]

- **Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire**

L'érythroblastopénie (<5 % des précurseurs érythroïdes) dans une moelle osseuse par ailleurs normale (pas de dysplasie et cellularité normale) sur le frottis médullaire ou l'anémie hypoplasique pure sur la biopsie ostéo-médullaire peut confirmer le diagnostic. L'examen de la moelle osseuse est obligatoire pour éviter les erreurs de diagnostic.[70]

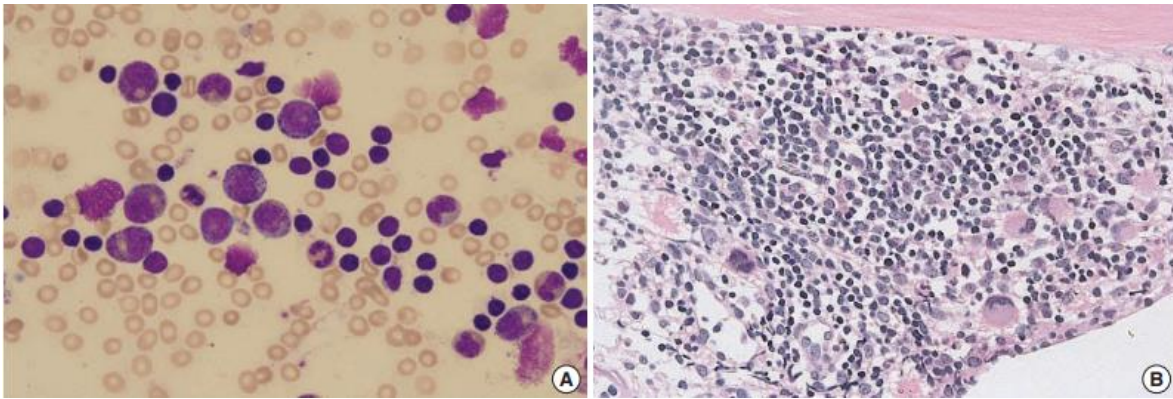


Figure 17 : A) Aspiration de la moelle osseuse et (B) biopsie de la moelle osseuse montrant une cellularité normale et une rareté caractéristique des précurseurs érythroïdes. Les autres lignées ne présentent pas d'anomalies évidentes.[71]

2. L'adénosine désaminase érythrocytaire (eADA)

L'érythrocyte désaminase (eADA) est souvent clairement élevée chez les patients ABD ($2,20 \pm 0,77$ UI par gramme d'hémoglobine contre une valeur normale de $0,62 \pm 0,13$ UI par gramme d'hémoglobine). Même si elle n'est pas spécifique, cette élévation fréquente de l'activité de l'eADA avec l'ADB a été essentielle dans les études familiales et génétiques, car dans un certain nombre de cas, elle a permis d'identifier des personnes atteintes d'ABD. La cause de l'élévation de l'activité de l'eADA dans l'ABD n'est pas encore bien établie. [72]

L'eADA est une enzyme essentielle pour la voie de récupération des purines, qui permet la désamination de l'adénosine dans l'inosine et la désamination de la 2'-désoxyadénosine dans la désoxyinosine. Dans le registre français de plus de 300 patients ABD, l'eADA a été aperçue élevée chez 90% des patients ABD non transfusés, pareillement rapporté dans une étude précédente et chez 75% des patients ABD du registre américain avec une sensibilité de 84%, spécificité de 95 % et valeurs prédictives positives et négatives de 91 % pour le diagnostic d'ABD

par rapport aux autres syndromes IBMF. Elle est également élevée dans certaines leucémies, lymphomes et troubles du système immunitaire. La contrainte dans la réalisation des tests eADA est que le test n'est pas systématiquement disponible et qu'il est actuellement effectué dans un seul laboratoire dans chacun des pays suivants : les États-Unis, la France, l'Allemagne, l'Italie, la Pologne, Israël et la Turquie. Il est à noter que le test doit être réalisé sur des échantillons de sang frais ou conservés à 4°C pendant moins de quelques jours et sur des échantillons antérieurs aux transfusions de globules rouges.[63]

3. Autres tests

Les taux d'hémoglobine fœtale sont élevés dans l'ABD comme dans d'autre IBMFS, et peuvent être utiles pour le diagnostic de l'ABD. Pour être pertinent, il faut le mesurer après l'âge de 6 mois. La concentration accrue d'EPO n'est pas spécifique et il a été suggéré que l'absence d'un nombre suffisant de cellules érythroïdes exprimant les récepteurs de l'EPO dans la moelle osseuse érythroïde hypoplasique pouvait participer à l'augmentation des taux de l'EPO.[1]

En raison de l'érythropoïèse défectueuse, les patients atteints d'ABD présentent des taux élevés d'acide folique, de cyanocobalamine (vitamine B12). De même les globules rouges des patients atteints d'ABD, présentent également une antigénicité «i » accrue reflétant le temps de transit réduit des cellules en cours de maturation dans la moelle.[73]

4. Diagnostic génétique et moléculaire

Le mauvais diagnostic d'autres causes d'aplasie érythrocytaire infantile comme étant une ABD peut non seulement entraîner un traitement inapproprié, mais aussi induire une anxiété familiale inutile, car le diagnostic de l'ABD a des implications génétiques et autres à long terme. Une approche diagnostic moléculaire est donc potentiellement nécessaire pour le diagnostic différentiel de l'aplasie érythrocytaire chez l'enfant. Elle a également d'autres applications importantes : dans le conseil génétique, dans l'exclusion de l'aplasie ABD subclinique chez les donneurs de la fratrie lors de la planification d'une greffe de cellules souches, et dans la caractérisation détaillée des probants et des autres membres de la famille pour les études de liaison génétique.[74]

Le gène RPS19 étant de loin le gène le plus fréquemment muté dans l'ABD (25 % des cas), la plupart des analyses de dépistage commencent par un séquençage Sanger ciblé du RPS19. Cette approche utilise l'amplification PCR et le séquençage de chaque exon du gène RP et de la région promotrice à l'aide d'amorces spécifiques en avant et en arrière dans les deux sens. En fonction de la disponibilité de méthodes génomiques de routine et sophistiquées, différentes approches ont été développées dans différents pays. Le premier objectif est d'identifier les défauts génétiques les plus courants à l'aide de méthodes de routine telles que le séquençage Sanger ou le CGH (comparative genomic hybridization). Le séquençage de nouvelle génération (ciblé ou exome entier) n'est peut-être pas encore accessible à tous les laboratoires, toutefois les développements récents en matière de diagnostic clinique conduiront probablement à l'utilisation systématique du NGS au lieu du séquençage Sanger. D'autres nouvelles techniques non génétiques ont été mises au point pour réduire le temps et le coût du diagnostic moléculaire de l'ABD.[50]

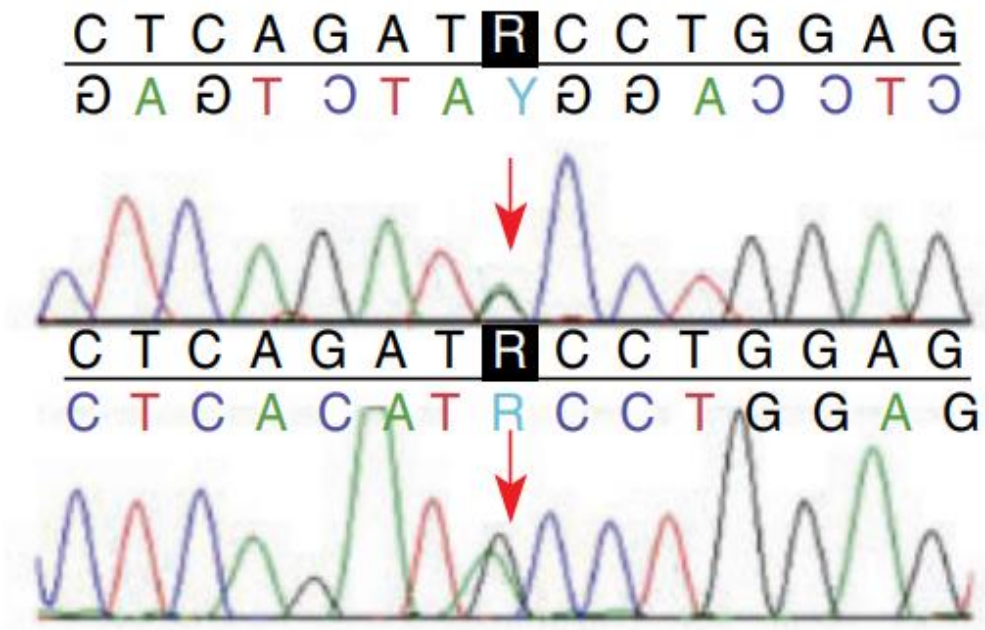


Figure 18 ::Analyse par séquençage direct de RPS19. La substitution de G en A devrait produire une substitution de méthionine en isoleucine du codon d'initiation.[71]

Un certain nombre de méthodes de recherche, principalement l'analyse par Northern blot pour déterminer la présence de défauts caractéristiques de traitement de l'ARN ribosomal, pourraient finalement être disponibles comme outil de dépistage diagnostique. Cependant, ces tests ne sont actuellement pas disponibles pour une application clinique.[75] Cette méthode tire parti du fait que l'ARNr des cellules présentant de petites mutations RP de petite taille révèlent généralement un rapport 28S/18S accru, tandis que l'ARNr dans les cellules présentant une mutation RP importante révèle une diminution du rapport 28S/18S. Pour lire ces ratios, un bio analyseur est utilisé pour mesurer les niveaux des différents brins d'ARNr. Les gels de bromure d'éthidium sont également utilisés

pour visualiser s'il existe une bande 32S visible, ce qui indique généralement une mutation du gène RPL. Les cellules immortalisées par l'EBV (si disponibles) peuvent être utilisées pour cette technique, de même que les cellules T isolées à partir du sang du patient qui sont ensuite activées par de la phytohémagglutinine. Cette méthode, utilisée en Italie, permet de déterminer rapidement la présence d'un défaut de la grande ou de la petite sous-unité ribosomique. Ces résultats peuvent être utiles pour décider quels gènes candidats communs d'ABD doivent ensuite être séquencés par Sanger.[50]

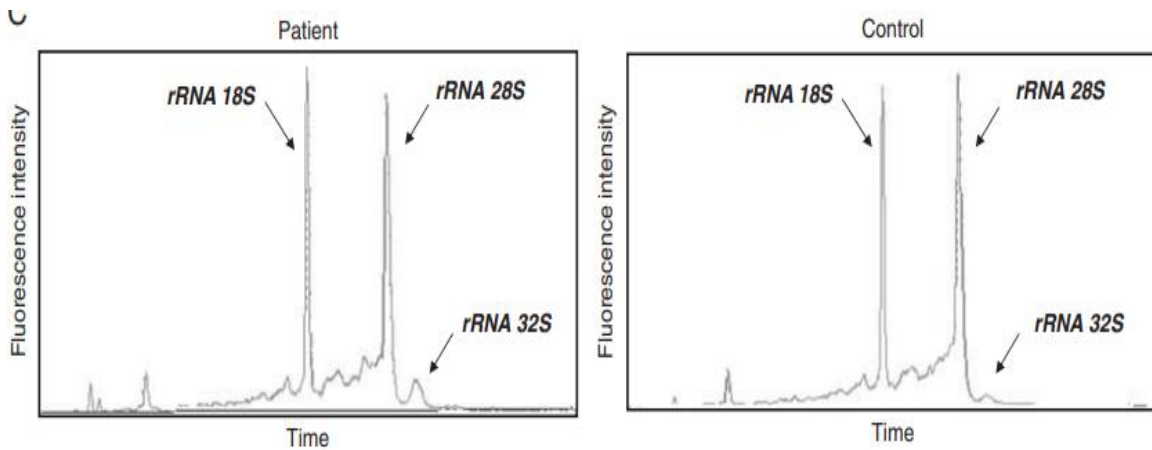


Figure 19 ::Défaut de traitement du pré-ARNr mis en évidence par l'accumulation de l'ARNr 32S, confirmé par un électrophérogramme de l'ARNr ribosomal.

L'ARN total des cellules mononucléaires du sang périphérique du patient (panneau gauche) est comparé à celui d'un témoin sain (panneau droit). Les espèces d'ARNr 18S, 28S et 32S sont indiquées. Une réduction du pic 28S et une augmentation du pic d'ARNr 32S sont dans l'échantillon du patient par rapport au témoin.[76]

Le diagnostic prénatal est possible pour l'ABD si une mutation est identifiée dans la famille. Tout récemment, le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) est devenu une approche pour réduire efficacement le risque d'avoir un deuxième enfant atteint. Celle-ci peut être réalisée dans des familles présentant une mutation détectée chez l'un des parents, afin de sélectionner et d'implanter des embryons sans risque d'ABD. Cette méthode peut également être combinée avec le DPI pour le typage de l'antigène leucocytaire humain (HLA) pour les familles ayant un enfant atteint nécessitant une greffe de cellules souches compatibles HLA. Les considérations pratiques et éthiques du DPI pour le typage HLA seul en ABD, lorsqu'un diagnostic génétique n'est pas disponible et qu'aucun facteur de risque, ou seulement équivoque, n'est identifié, font débat. De plus, cette méthode n'est pas universellement disponible.[77]

Tableau III: Caractéristiques hématologiques de l'anémie de Blackfan-Diamond [73]

Anémie macrocytaire se développant au cours de la première année de vie

Réticulocytopenie importante

Moelle osseuse normo cellulaire avec un déficit sélectif des précurseurs érythroïdes

Numération leucocytaire normale (ou légèrement réduite)

Numération plaquettaire normale (ou légèrement augmentée)

Taux élevé d'adénosine désaminase érythrocytaire

Augmentation de l'hémoglobine fœtale

Augmentation de l'antigénicité "i

Taux élevés d'érythropoïétine

Taux élevés de cyanocobalamine (vitamine B12) et de folate dans le sérum

B.Diagnostic radiologique

L'imagerie rénale et l'échocardiographie sont recommandées, avec une orientation vers les services de néphrologie, d'urologie et de cardiologie, le cas échéant, ainsi que vers d'autres spécialistes. La croissance des enfants atteints d'ABD doit être surveillée attentivement, en particulier pendant l'adolescence, et les enfants présentant une vitesse de croissance réduite doivent être rapidement orientés vers un spécialiste. L'apparition d'anomalies équivalentes chez les frères et sœurs et les parents de patients atteints d'ABD, par ailleurs asymptomatiques, est susceptible de refléter un ABD non classique et devrait donner lieu à des recherches plus approfondies.[71]



Figure 20 :: (a) Échographie prénatale du cubitus droit montrant une courbure et un raccourcissement.



Figure 21 :::(b) Photographie du membre supérieur droit du nouveau-né montrant pronation anormale et l'absence du pouce.



Figure 23 :: (c) Photographie du membre supérieur droit du nouveau-né montrant pronation anormale et l'absence du pouce.



Figure 22 :: (d) Radiographie postnatale du membre supérieur droit révélant un raccourcissement et une fusion du radius et du cubitus et l'absence du pouce. [78]



Figure 24 :: Image tomodensitométrique d'une ectopie rénale gauche à fusion croisée.[80]

Tableau IV: Critères diagnostiques de l'anémie de Blackfan-Diamond[2]

Critères diagnostiques

- Âge au diagnostic : inférieur à 1 ans
- Anémie macrocytaire isolée : pas d'anomalie cliniquement significative des autres lignées
- Réticulocytopenie ($< 20,000/\text{mm}^3$)
- Moelle de richesse normale avec présence d'une érythroblastopénie (éléments de la lignée érythroïde $< 5\%$)

Critères supportant le diagnostic :

- Majeurs :
 - Mutation d'un gène RP déjà rapportée chez un patient atteint d'une forme classique d'ABD
 - Antécédent familial d'ABD
- Mineurs :
 - Élévation de l'eADA
 - Malformations congénitales déjà rapportées chez des patients atteints d'une forme classique d'ABD
 - Élévation de l'HbF (au-delà de 6 mois de vie)
 - Exclusion des autres formes d'atteinte constitutionnelle de la moelle

Forme classique d'ABD

- Tous les critères diagnostiques sont présents

Forme probable d'ABD (avec une probabilité décroissante)

- 3 critères diagnostiques présents + un ATCD familial
- 2 critères diagnostiques présents + 3 critères supportant le diagnostic
- ATCD familial + 3 critères supportant le diagnostic

Forme d'ABD dite « non classique »

- Sujet porteur d'une mutation identifiée dans sa famille mais sans problème clinique (phénotype silencieux)
- Patient porteur d'une mutation dans un gène RP cependant chez qui les critères diagnostiques sont insuffisants



VII. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

1. Érythroblastopénie transitoire de l'enfance

Elle est considérée comme le diagnostic différentiel le plus proche. Elle se manifeste généralement plus tard dans la vie, avec un âge moyen de 26 mois chez les garçons, et de 28 mois chez les filles. Au moment de l'apparition des symptômes, les patients présentent généralement des antécédents d'infection virale avant l'apparition de la pâleur, et les paramètres de laboratoire montrent des taux normaux de VGM et d'HbF. L'absence d'anomalies congénitales, et la guérison spontanée en l'espace de 1 à 2 mois confirment le diagnostic.[79]

Tableau V: diagnostic différentiel ABD vs TEC [61]

	Anémie Diamond Blackfan	Érythroblastopénie transitoire de l'enfance (TEC)
Aplasia érythrocytaire pure	Présente	Présente
Age	Moins d'un 1 an	Plus d'un an
Hérédité	Hérédité sporadique et dominante	Non hérité
Anomalies congénitales	Présentes	absentes
Volume corpusculaire moyen	Elevé	Normal
Hémoglobine fœtale HbF	Elevé	normal
Activité ADA érythrocytaire	Elevé	normal
Autre cytopénies	Peuvent être présentes	Peuvent être présentes

2. Infection à Parvovirus B19

L'aplasie érythroïde est également induite par l'infection par le Parvovirus B19. Ce virus est l'agent étiologique de l'érythème infectieux, un exanthème bénin de l'enfance qui évolue vers des symptômes pseudo-grippaux et une éruption cutanée. Le virus a un tropisme pour les précurseurs érythroïdes et se lie à l'antigène p. La prolifération du virus détruit ces précurseurs. Les quelques individus dont les globules rouges n'expriment pas cet antigène (phénotype p) sont naturellement immunisés. L'infection intra-utérine peut entraîner une anasarque fœtale, ou une aplasie chronique des globules rouges, ou des trois lignées.

Les tests sérologiques qui doivent être notamment effectués sur la mère sont peu fiables car le virus peut provoquer une immunodéficience temporaire, et les anticorps peuvent ne pas être présents même en cas d'infection. Pour ces raisons, les tests basés sur l'identification du génome viral, comme l'amplification par réaction en chaîne de la polymérase (PCR) de l'acide nucléique viral dans la moelle osseuse, sont recommandés avant de poser un diagnostic d'ABD.[73]

Afin d'écarter le diagnostic différentiel le plus fréquent, à savoir une infection à parvovirus B19, une sérologie parvovirus B19 (IgM/IgG) ou PCR parvovirus B19 dans le sang (ou dans la moelle osseuse, qui a une sensibilité plus élevée) est obligatoire.[63]

3. Anémie de Fanconi/ IBMFS

Enfin, les autres IBMFS, en particulier le syndrome de Shwachman Diamond et l'anémie de Fanconi, doivent être pris en compte, car l'anémie macrocytaire peut également être une manifestation hématologique fréquente de ces syndromes.[80]

L'anémie de Fanconi est généralement facile à différencier de l'ABD parce qu'elle se présente après l'enfance, et généralement avec une neutropénie ou une thrombocytopénie, et évolue vers une aplasie trilineaire. Cependant, les 4 % de patients qui présentent une aplasie érythrocytaire pure sont difficiles à différencier, surtout parce que les malformations se produisent aux mêmes endroits dans les deux cas. La différenciation repose donc sur le test DEB (l'exposition au diépoxybutane) qui est, par définition, normal chez les ABD.[73]

4. Autres maladies

D'autres maladies présentant une anémie et des malformations, telles que la maladie de Shwachman-Diamond, la dyskératose congénitale et l'hypoplasie des poils du cartilage sont généralement faciles à différencier. La maladie de Shwachman-Diamond est associée à une insuffisance pancréatique, souvent accompagnée d'une neutropénie. La dyskératose congénitale se caractérise par une aplasie trilineaire et une hypoplasie des poils cartilagineux due à une immunité défectueuse, des cheveux hypoplasiques et un phénotype achondroplastique. D'autres maladies hématologiques héréditaires comprennent les anémies dysérythropoïétiques, qui sont exemptes de malformations et ont un aspect typique de la moelle osseuse.

En général, les affections myélodysplasiques sont extrêmement rares dans la petite enfance et l'enfance. Ces affections présentent un aspect caractéristique de la moelle osseuse, l'évolution de la maladie et la cytogénétique. Le syndrome de Pearson est une maladie mortelle causée par des délétions de l'ADN mitochondrial. Il se caractérise par un dysfonctionnement du pancréas exocrine et une anémie macrocytaire sévère au début de la maladie, rapidement suivie d'une atteinte de plusieurs organes avec diverses combinaisons d'ophtalmoplégie, de

myopathie mitochondriale, d'élévation du taux de lactate et de manifestations neurologiques et cardiaques (syndrome de Kearns-Sayre). La transmission génétique du syndrome de Pearson est matrilineaire et les taux d'ADA sont généralement normaux. Les précurseurs myéloïdes et érythroïdes présentent une vacuolisation marquée. La maladie ne répond pas à la corticothérapie. L'évolution sévère et la présence de mutations mitochondriales la distinguent d'ABD.[73]

Tableau VI Classification des aplasies érythrocytaires pures [61]

Hérédité

Anémie de Blackfan-Diamond

Aplasia érythrocytaire pure acquise

Congénitale

Syndrome de Pearson

Primaire

Auto-immune [comprend l'érythroblastopénie transitoire de l'enfance (TEC)]

Pré leucémique

Idiopathique

Secondaire, associé à :

Thymome

Hémopathies malignes

La leucémie lymphocytaire chronique

Leucémie à grands lymphocytes granuleux

Leucémie myéloïde chronique

Leucémie aiguë lymphoblastique

Lymphome de Hodgkin

Lymphomes non hodgkiniens

Myélome multiple

Macroglobulinémie de Waldenström

Myélofibrose avec métaplasie myéloïde

Thrombocytémie essentielle

Tumeurs solides

Carcinome de l'estomac

Adénocarcinome du sein

Adénocarcinome des voies biliaires

Carcinome épidermoïde du poumon

Carcinome épidermoïde de la peau

Carcinome de la thyroïde

Carcinome à cellules rénales

Carcinome de siège primitif inconnu

Sarcome de Kaposi

Infections

Parvovirus humain B19

Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Virus de la leucémie-lymphome T

Virus d'Epstein-Barr (mononucléose infectieuse)

Hépatite virale

Oreillons

Cytomégalovirus

Pneumonie atypique

Méningococcie

Staphylococcie

Leishmaniose

Anémies hémolytiques chroniques

Maladies vasculaires et auto-immunes du collagène

Le lupus érythémateux disséminé

Polyarthrite rhumatoïde

Maladie mixte du tissu conjonctif

Syndrome de Sjögren

Insuffisance multiple auto-immune des glandes endocrines

Hypothyroïdie auto-immune

Hépatite chronique auto-immune

Médicaments et produits chimiques

Grossesse

Insuffisance rénale sévère

Carences nutritionnelles sévères (réhabilitation du kwashiorkor)

Divers

Greffe de moelle osseuse incompatible post-ABO

Lymphadénopathie angio-immunoblastique

Anticorps anti-érythropoïétine (spontanés ou post-traitement à l'érythropoïétine)



VIII.TRAITEMENT

Pendant de nombreuses années, trois approches thérapeutiques ont constitué la pierre angulaire du traitement ABD : les transfusions sanguines, la corticothérapie et la greffe des cellules souches hématopoïétiques (GCSH), cette dernière étant principalement une option de sauvetage. Bien que la GCSH soit à présent le seul traitement curatif du phénotype hématologique, elle n'est pas fréquemment pratiquée, en raison du risque de toxicité sévère à court et à long terme, et parce que la possibilité d'une rémission spontanée de l'anémie est connue pour se produire dans un nombre significatif d'ABD.[81]

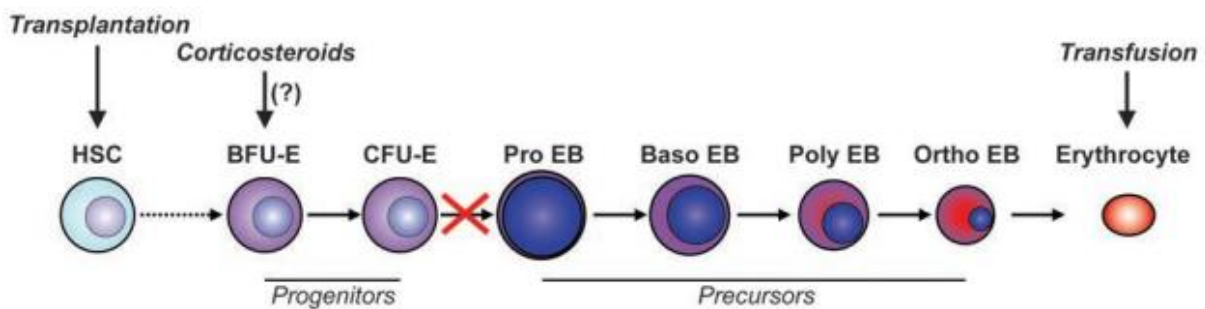


Figure 25 : Le développement et la différenciation érythroïde. Les flèches indiquent à quel niveau de la hiérarchie, les différentes modalités de traitement agissent. La greffe de sang et de moelle reconstruit le système hématopoïétique à partir des cellules souches et est curative si elle réussit, alors que les transfusions chroniques de globules rouges ne font que traiter temporairement l'anémie. Les corticostéroïdes sont connus pour augmenter l'auto-renouvellement des BFU-E et donc la production totale d'érythroïdes, mais ils peuvent aussi avoir d'autres mécanismes d'action spécifiques aux ABD. Une connaissance plus détaillée du mécanisme d'action pourrait permettre une réduction de la dose de corticostéroïdes en utilisant des méthodes d'administration plus efficaces. [51]

A. La corticothérapie

Il est déconcertant de noter que le traitement de l'ABD par les corticostéroïdes, observé par Gasser en 1951, reste encore le seul médicament efficace dans la pratique clinique. Environ 75 % des patients répondent au traitement avec une augmentation des réticulocytes et de l'hémoglobine. Bien que certains patients restent dépendants des stéroïdes et peuvent être maintenus à une dose tolérablement faible (généralement un maximum de 0,5 mg/kg/j de prednisone), d'autres nécessitent une dose trop élevée de stéroïdes et doivent être maintenus sur des transfusions sanguines régulières en vue d'éviter la toxicité des stéroïdes.[82]

Le mécanisme d'action des corticoïdes dans l'ABD est particulièrement peu évident. L'apoptose au niveau des progéniteurs semble être la cause de l'anémie, et les corticostéroïdes semblent avoir un effet anti-apoptotique non spécifique sur les progéniteurs érythroïdes, en particulier à l'interface unité de formation de colonie-érythroïde (CFU-E) /proérythroblaste. Dans les cultures *in vitro* de progéniteurs hématopoïétiques, les corticostéroïdes favorisent l'accumulation de cellules progénitrices et de cellules capables de former des colonies érythroïdes. Il a été démontré que la dexaméthasone induisait l'expression de gènes présents dans les cellules érythroïdes immatures tout en diminuant l'expression de gènes spécifiques de la différenciation hématopoïétique non érythroïde. Prises ensemble, ces données suggèrent que, comme les androgènes, les corticostéroïdes stimulent largement l'érythropoïèse au niveau des progéniteurs, et la réponse clinique des patients atteints d'ABD semble le confirmer. Il est intéressant de souligner que la dexaméthasone n'affecte pas l'expression de *RPS19*, ce qui suggère que les effets des corticostéroïdes sur l'érythropoïèse sont indépendants du dysfonctionnement ribosomique.

La rémission chez les patients atteints d'ABD n'est pas un événement rare. Le ratio hommes/femmes des patients entrant en rémission est égal. La probabilité actuarielle d'entrer en rémission est approximativement de 20% à 25 ans. La réactivité aux stéroïdes n'est pas une condition requise à la rémission, car même les patients bénéficiant d'une thérapie transfusionnelle sont entrés dans un état de rémission. Il n'y a pas de différence phénotypique ou génotypique évidente entre les patients en rémission et ceux qui ne le sont pas réponse variable, et les causes des rémissions partielles ou complètes restent indéterminées.[83]

En général, le traitement par les glucocorticoides (GC) est instauré à une dose initiale de 2 mg/kg/jour de prednisone pour une durée d'essai maximale de 4 semaines. Il est recommandé de commencer le traitement par GC environ 2 semaines après la transfusion, en visant des taux d'Hb suffisamment faibles pour éviter la suppression de l'érythropoïèse, et suffisamment élevés pour induire une réponse hématologique (augmentation des réticulocytes et de l'hémoglobine), qui peut être obtenue en quelques semaines. Après 4 semaines, en cas de réponse, une régression lente (en particulier en dessous des doses de 1 mg/kg/jour) est indiquée jusqu'aux doses efficaces les plus faibles. Il existe une recommandation consensuelle publiée sur la régression progressive de GC de 2 mg à 1 mg/kg/jour en 8 à 12 semaines. Une réponse satisfaisante est définie par un taux d'Hb > 90 g/dl associé à une indépendance transfusionnelle. En général, des doses allant jusqu'à 0,5 mg/kg/jour ou 1 mg/kg tous les deux jours sont, suggérées comme dose d'entretien maximale et considérées comme acceptables en ce qui concerne les toxicités à long terme. Si des transfusions sont encore nécessaires, l'essai est considéré comme un échec. Chez les patients qui ne répondent pas au traitement par GC, il est généralement recommandé de faire une deuxième tentative après 12 à 18 mois ; une troisième tentative ne semble pas utile. [81]

Un traitement à très forte dose de méthylprednisone par voie intraveineuse (100 mg/kg/jour pendant 3 jours suivis d'une réduction lente de la dose) a récemment été tentée chez un petit nombre de patients qui n'ont pas répondu aux doses conventionnelles. Dans ces études, 6 patients sur 9 et 3 patients sur 8 ont présenté une rémission durable et n'ont pas eu besoin d'un traitement d'entretien à la prednisone. Si l'on considère qu'environ la moitié des non répondeurs aux doses conventionnelles peuvent répondre à des doses très élevées de corticostéroïdes, la proportion réelle de répondeurs pourrait s'élever à 80%. Le protocole de l'essai (tableau VII) est limité aux patients âgés de plus de 2 ans qui résistent aux doses conventionnelles (2 mg/kg/jour). Compte tenu des complications potentielles de tels dosages, il ne faudrait tenter cette approche que chez les patients recevant des transfusions à long terme, lorsque l'observance de la chélation est très médiocre. [73]

Tableau VII: Protocole avec des doses très élevées de corticostéroïdes.[75]

Méthylprednisolone (mg/kg/jour)	La période du traitement (par jour)
100	1-3
50	4-7
30	8-14
20	15-21
10	22-28
5	29-35
2	36-50
Régression progressive jusqu'à zéro	4 mois

1. Les effets secondaires

L'apparition de l'anémie au cours de la petite enfance et la durée prolongée de la corticothérapie distinguent l'ABD en termes de risque d'effets secondaires. L'importance des effets secondaires des stéroïdes dans l'ABD, est illustrée par les données du registre français, dans lequel des complications dues à la corticothérapie, y compris l'hypertension, le diabète sucré et le retard de croissance, ont été observées chez 20 % des patients recevant une corticothérapie au long cours. En Amérique du Nord, où les pratiques de dosage et de surveillance des stéroïdes varient, le DBAR a rapporté : 22 % des patients sous stéroïdes avec des fractures pathologiques et 12 % avec des cataractes. La nécrose avasculaire, affectant en particulier la tête fémorale, est un risque potentiel et doit être obligatoirement recherchée chez les patients souffrant de douleurs et de raideurs articulaires.[77]

Les décès des patients ABD, en particulier des nourrissons, sous corticothérapie ont été attribués à une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (anciennement *carinii*). Par conséquent, la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis* est systématiquement indiquée pour les patients recevant des stéroïdes à une dose > 2 mg/kg, pour ceux qui suivent un traitement prolongé avec > 1 mg/kg et également pour ceux qui reçoivent un traitement immunosuppresseur supplémentaire. Le sulfaméthoxazole-triméthoprime est le traitement prophylactique de choix à raison de 5 mg/kg par jour en deux prises/jour, trois jours consécutifs/semaine. Un traitement alternatif avec Pentamidine, Dapsone ou Atavoquone peut être utilisé pour les patients allergiques aux sulfamides ou chez les patients présentant une neutropénie concomitante ou intermittente.[77]

La vaccination contre la varicelle est recommandée pour les personnes non immunisées âgées de plus de 12 mois. Les personnes non immunisées traitées avec des stéroïdes doivent être avisées de consulter un médecin d'urgence après une exposition à la varicelle. Un programme de vaccination contre l'hépatite B est également recommandé.[77]

Tableau VIII: Résumé des effets secondaires des stéroïdes [77]	
Cosmétique	Hirsutisme, visage lunaire, érythème facial, stries, acné, prise de poids
Comportemental	Hyperactivité, dépression, psychose
Endocrine	Suppression surrénalienne, altération de la tolérance au glucose, diabète sucré, irrégularités menstruelles
Liquide et électrolytes	Hypertension, hypokaliémie, hypocalcémie
Squelettique	Ostéopénie, nécrose avasculaire, fractures
Croissance	Vitesse de croissance altérée, en particulier à la puberté
Musclé	Myopathie affectant les muscles proximaux
Immunosuppression	Varicelle, pneumonie à <i>Pneumocystis</i> , candida
Ophtalmologique	Cataracte
Neurologique	Pseudotumeur cérébrale
Gastro-intestinal	Gastrite, perforation, pancréatite
Cardiovasculaire	Hypertension

B.La transfusion sanguine

La prise en charge initiale est basée sur le support transfusionnel. Il est en effet consensuel de ne pas prescrire de corticoïdes au cours de la première année de vie, compte tenu de la nocivité des corticoïdes à cet âge.[2]

Les patients qui ne répondent pas aux stéroïdes, ou qui sont incapables de les tolérer peuvent nécessiter d'une thérapie transfusionnelle chronique, dans le but de maintenir les taux d'hémoglobine au-dessus de 8 g/dl pour permettre une croissance et un développement adéquats. Les inconvénients de la thérapie transfusionnelle chronique comprennent la nécessité pour l'accès intraveineux, l'exposition répétée aux produits sanguins et la surcharge en fer. Au fur et à mesure que la capacité du corps à séquestrer l'excès de fer est dépassée, le fer s'accumule et endommage les organes vitaux, notamment le cœur, le foie, le pancréas, la thyroïde et d'autres glandes endocrines. Les effets d'une surcharge en fer, en particulier sur le cœur et le foie, peuvent être mortels.[83]

Les dommages dus à l'hémochromatose secondaire représentent la principale cause de décès chez les patients ABD non transplantés, avec un avantage significatif en termes de survie pour les patients maintenus sous stéroïdes par rapport aux patients dépendants des transfusions. Ces données soulignent le fait que cette surcharge chez les patients ABD régulièrement transfusés ne doit pas être sous-estimée et qu'elle représente une complication grave. En outre, les patients atteints d'ABD développent une surcharge en fer plus tôt et à une fréquence plus élevée que les patients atteints de thalassémie et ils développent fréquemment des complications extra-hépatiques, principalement cardiaques.[84]

Une chélation doit être planifiée, chez les enfants dépendant des transfusions, dès que la ferritine atteint la fourchette de 500 à 1000 ng/mL. L'objectif minimal est de maintenir la ferritinémie entre ces valeurs 500—700 ng/mL, il est difficile de faire mieux du moment que les recommandations d'usage des chélateurs conseillent d'arrêter ceux-ci en cas de ferritinémie inférieure à 500 ng/mL. Des approches plus ambitieuses sont néanmoins à ce jour discutées. Outre, le suivi de la ferritine, un suivi par IRM (du foie et du myocarde), permet de vérifier que la chélation est optimale.[2]

L'efficacité du déférasirox (DFX), un chélateur administré par voie oral à longue demi-vie, a été confirmée lors d'un vaste essai clinique mené sur un large éventail de patients dépendant des transfusions. Le DFX peut être utilisé chez les enfants de plus de deux ans et peut être complété par de la déféroxamine (DFO) si nécessaire. La DFO est un chélateur qui doit être administré par voie parentérale (généralement sous-cutanée) en raison de sa demi-vie extrêmement courte. Malgré une bonne observance, certains patients présentent néanmoins une surcharge cardiaque en fer qui nécessite une chélation sévère par le DFO intraveineux, souvent en association avec un autre chélateur. La défériprone (DFP) est un chélateur oral très efficace pour éliminer l'excès de fer cardiaque. L'agranulocytose étant l'effet indésirable le plus important, le DFP est rarement utilisé dans l'ABD. [84]

C. La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de moelle osseuse est le seul traitement curatif. Cependant, seuls les patients ABD atteints de complications graves telles que la leucémie, la myélodysplasie, l'anémie aplasique sont candidats à une greffe de moelle osseuse provenant d'un frère donneur HLA identique. Le donneur doit être soigneusement sélectionné afin d'éviter qu'un donneur atteint d'une forme mineure de la maladie (phénotype silencieux) ne présente une macrocytose, une élévation de l'activité eADA et/ou une mutation dans un gène RP sans anémie. Un donneur apparié non apparenté doit être évité, sauf en cas de complications hématologiques majeures chez le patient ABD et sans donneur HLA identique dans la famille.[46]

La greffe de cellules souches hématopoïétiques doit être réalisée idéalement avant l'âge de 5 ans et certainement avant l'âge de 10 ans pour éviter les complications de la GCSH. La GCSH guérit l'anémie et prévient le risque de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie, mais les patients atteints d'ABD doivent toujours être étroitement surveillés pour le risque de tumeurs solides post-transplantation.[70]

Tableau IX: Cancer post-greffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints d'ABD.[69]

Cancer	Age de la GCSH (année)	Age début du cancer(année)	Génotype
Carcinome rectal	13	29	Inconnu
Carcinome rectal	17	19	Inconnu
Ostéosarcome	1	4	Inconnu
Ostéosarcome	10	10 (4 mois après GCSH)	Inconnu
Ostéosarcome	4	10	Inconnu
Tumeur de Wilms	6	8	RPL35A
Rhabdomyosarcome	7	15	RPS19
Cancer de poumon	40 et 42	43	RPL11

La première transplantation réussie d'ABD a été réalisée par August et ses collègues en 1976. L'analyse la plus récente du DBAR fait état d'une survie globale des greffons HLA appariés de $76,9 \pm 8,4$ %, avec une survie de $93,8 \pm 6,1$ % pour les patients âgés moins de 9 ans. Pour les greffes de donneurs non apparentés, la survie globale s'est améliorée, passant de $32,1 \pm 11,7$ % entre 1994 et 1999 à $85,7 \pm 13,2$ % depuis 2000.

Les registres ABD italien et allemand ont rapporté respectivement neuf des 11 patients et 20 des 22 patients, qui ont été transplantés avec succès (observations non publiées). La plus grande série de GCSH provient du DBAR où la principale indication de la GCSH était la dépendance transfusionnelle. Deux patients ont également été greffés pour anémie aplasique sévère et un pour thrombocytopenie importante. La moelle osseuse était la source la plus courante de cellules souches, mais quatre greffes de sang de cordon non apparentées et une greffe de cellules souches périphériques non apparentées ont été réalisées. Un seul de ces cinq patients ABD est vivant. Ces décès étaient dus à la toxicité et aucun n'était attribuable au rejet ou à la perte du greffon. [77]

Au 1^{er} décembre 2009, cinquante-cinq patients du registre ABD avaient bénéficié d'une GCSH allogénique de la fratrie ou d'un donneur alternatif. Pour les frères et sœurs GCSH réalisés avant l'âge de 9 ans, la survie est de $90,0 \pm 9,5$ %, tandis que ceux âgés de plus de 9 ans ont eu une survie de $70,0 \pm 11,6$ %. La survie pour la GCSH avec donneur alternatif était de $23,1 \pm 11,7$ % avant 2000 et de $85,7 \pm 13,2$ % depuis 2000.[83]

D. Traitement alternatif

Diverses approches thérapeutiques alternatives ont été testées qui ont généralement avec des taux de réussite anecdotiques. Les exemples les plus répandus comprennent l'érythropoïétine, le métoclopramide, la cyclosporine et la supplémentation en leucine. L'usage du métoclopramide dans l'ABD, basé sur son action d'inducteur de prolactine, a été entamé suite à une observation chez une patiente ABD, qui s'est améliorée d'une façon remarquable au cours des deuxième et troisième semestres de trois grossesses et pendant l'allaitement. Un effet positif du métoclopramide, a été démontré chez certains patients, mais semble très faible chez les patients dépendants des transfusions, il peut entraîner une augmentation de l'intervalle de temps entre les transfusions. Etant donné que les effets secondaires de ce médicament sont légers voire absents, il peut être envisagé chez les patients réfractaires aux GC à faible dose. Chez certains patients, une synergie entre le métoclopramide et des stéroïdes à faible dose a été signalée comme un succès.[81]

Suite aux réponses observées in vitro, des essais cliniques ont été réalisés avec l'EPO, le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) et avec l'IL-3. Seule l'IL-3 a montré un certain effet. Une réduction significative des besoins en transfusion a été observée chez environ 15 % des patients, mais les rémissions durables ont été très rares.[73] Le traitement par l'interleukine 3 recombinante (IL3), qui stimule l'érythropoïèse à un stade très précoce, a été très largement étudié dans le passé chez l'ABD, mais a finalement été rejeté en raison de ses résultats contradictoires et ses effets secondaires indésirables, notamment la thrombose veineuse profonde et l'hyperéosinophilie.[81]

Récemment, en se basant sur la théorie d'une traduction inefficace comme cause sous-jacente de l'anémie sévère dans l'ABD, Pospisilova et al. ont rapporté le cas d'un patient qui est devenu indépendant des transfusions en réponse à un traitement par l'acide aminé L-leucine. De même, l'administration de L-leucine a atténué les défauts de développement et, dans certains cas, l'anémie des modèles de poisson zèbre déficients en RPS19 et en RPS14. En outre, il a été démontré que la L-leucine a conduit à l'amélioration de l'anémie chez les souris déficientes en RPS19. La L-leucine est un acide aminé ramifié essentiel qui joue un rôle important dans la régulation de la synthèse des protéines, et cette réponse implique la voie mammalienne/cible mécaniste du complexe 1 de la rapamycine (mTORC1). Ainsi, l'amélioration de la traduction des protéines ribosomales pourrait être à l'origine de l'effet thérapeutique de la L-leucine.[51]

E. La thérapie génique

La thérapie génique peut se définir comme l'introduction du matériel génétique dans des cellules de patients pour un usage thérapeutique. En règle générale, une version sauvage du gène en question est délivrée aux cellules cibles afin de remédier à leur défaut génétique intrinsèque. Des décennies de recherche dans ce domaine ont dévoilé à quel point la thérapie génique peut être prometteuse, mais aussi difficile. Les progrès récents dans le développement de systèmes de vecteurs viraux ont renforcé la sécurité du transfert de gènes, et ont contribué à des avancées cliniques majeurs. En particulier, des résultats significatifs ont été obtenus par transfert de gènes *ex vivo* dans des CSH pour le traitement de troubles hématologiques et neurodégénératifs. Des progrès énormes ont également été réalisés dans le domaine de la thérapie génique concernant la β -thalassémie et de la drépanocytose. Actuellement, trois essais cliniques

recrutent des patients atteints d'anémie de Fanconi (FA) pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la thérapie HSC, avec des vecteurs lentiviraux (LV) portant le gène *FANCA*. Tout ceci laisse penser et confirme que le recours à la thérapie génique est envisageable pour les syndromes d'insuffisance médullaire. La thérapie génique serait capable de garantir la guérison de l'ABD sans qu'il soit nécessaire d'avoir besoin d'un donneur compatible HLA et d'un traitement immunosuppresseur de longue durée. Le risque de la réaction du greffe contre l'hôte (GvHD) serait également aboli et le régime de préconditionnement pourrait être diminué voire même absent en raison de l'avantage prolifératif des CSH génétiquement corrigées.[85]

En pratique, la thérapie génique adopte plusieurs stratégies différentes pour atteindre son objectif thérapeutique. Dans cette partie, ces différentes stratégies utilisées en thérapie génique, et qui présentent des avantages et inconvénients différents seront décrites.[86] Dans un contexte large, les mutations génétiques peuvent être modifiées selon trois manières générales : remplacement en bloc ou sélection de l'ensemble du compartiment génomique porteur de la mutation, insertion non ciblée dans le génome de matériel génétique supplémentaire rétablissant une fonctionnalité suffisante permettant de compenser le défaut génétique (ajout non ciblé), ou correction spécifique de la seule mutation causale ou altération génétique (édition de gènes).[87]

1. L'addition du gène

Il existe deux approches : la première consiste à injecter directement du matériel génétique fonctionnel (solution d'ADN nu, liposomes ou vecteur viral) et la seconde à le multiplier d'abord en laboratoire dans des cellules mutées de l'organisme.[88]

Le transfert de gène *ex vivo* est adressé aux cellules d'intérêt (ex : CSH) avant d'être réinjecté dans le patient, et agissant ainsi de manière sélective sur les cellules cibles. Il empêche à la fois la transduction des cellules qui ne profiteraient pas de la modification génétique et l'activation de réponses immunitaires. La moelle osseuse des patients ABD est souvent normocellulaire avec une hypoplasie érythroïde sélective, par conséquent, la collecte d'un nombre suffisant de CSH pour un traitement *ex vivo*, même si probablement pas aussi efficace que pour d'autres troubles, devrait être plus facile que dans l'AF, dans laquelle l'accumulation de mutations secondaires à un système anormal de réparation de l'ADN conduit à une perte progressive des cellules souches.

Le transfert de gènes *in vivo* est une alternative de délivrance de gènes qui permet d'éviter certains des inconvénients du transfert *ex vivo*, en particulier la nécessité de collecter un nombre adéquat de CSH à partir de la moelle osseuse ou de sang périphérique, et de les manipuler dans des cultures *ex vivo*. Grâce à cette technique, les vecteurs viraux porteurs du gène thérapeutique pourront cibler les CSH directement dans leur environnement, en veillant à ce que les conditions physiologiques soient maintenues. Des promoteurs spécifiques ou des séquences cibles de microARN (miARN) peuvent être ajoutés pour réduire l'expression du transgène à un type de cellule particulier. Il serait également intéressant d'évaluer cette méthode *in vivo dans* le modèle de souris ABD.[85]

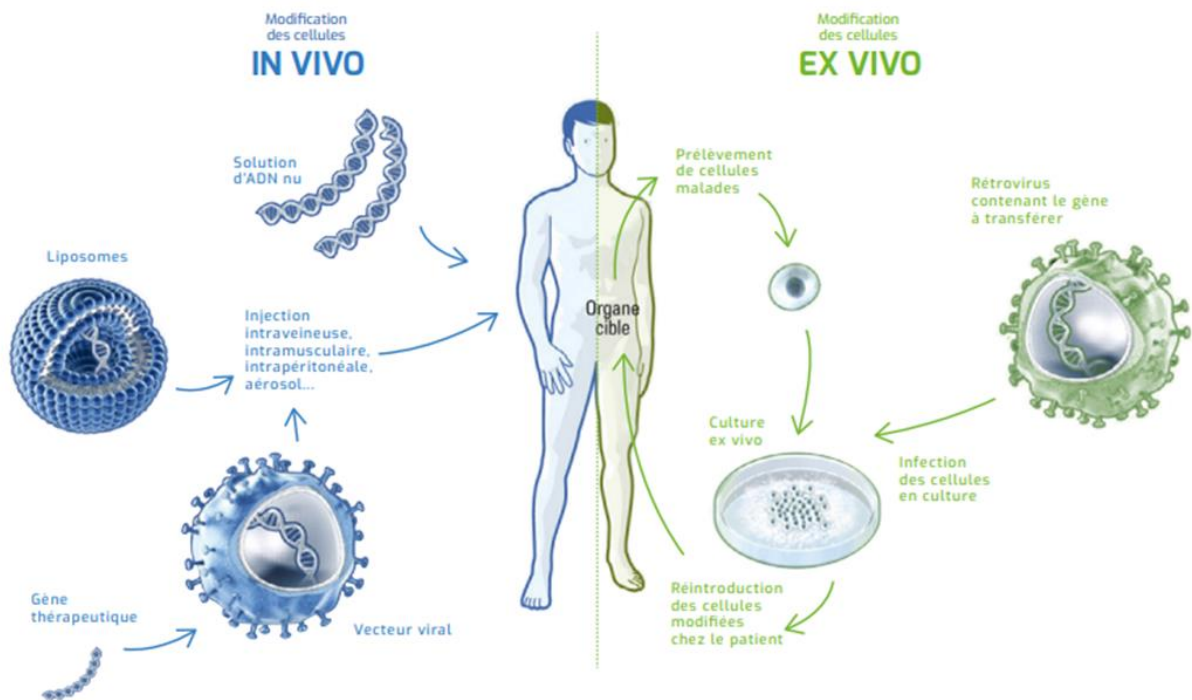


Figure 26 : les deux voies de la thérapie génique.[88]

La diversité des vecteurs est large : incluant des vecteurs non répliatifs, intégratifs ou non intégratifs, viraux ou non, appropriés à différentes indications.

- Les vecteurs intégratifs, tels que les rétrovirus et les lentivirus, permettent d'insérer un gène thérapeutique dans l'ADN de l'hôte, garantissant ainsi son maintien dans les cellules filles après divisions.
- Les vecteurs non intégratifs ou transgène (adénovirus, virus adéno-associé AAV), en revanche, évitent l'intégration aléatoire du gène dans l'ADN de l'hôte.
- D'autres essais sont même réalisés avec de l'ADN nu, directement injecté dans l'organisme.[88]

L'utilisation de vecteurs viraux garantit une grande efficacité dans la délivrance de gènes mais présente certains inconvénients importants. Les vecteurs adénoviraux (AdV) sont les vecteurs les plus couramment utilisés dans les essais cliniques, mais une immunité préexistante contre eux est très fréquente dans la population générale.[89] En outre, le transgène n'est pas incorporé dans le génome de l'hôte et son expression est diluée dans le temps du fait de la prolifération cellulaire, cependant les injections répétées d'AdV ne sont pas recommandées en raison de leur forte immunogénicité. Les vecteurs rétroviraux et lentiviraux (RV, LV) mènent à l'intégration du transgène dans le génome de l'hôte, permettant une expression stable du transgène également dans les tissus proliférants, mais présentant le risque de mutagenèse insertionnelle, à savoir l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs ou l'activation de proto-oncogènes, des processus pouvant induire une carcinogenèse.[85]

Dans une étude, il a été démontré que la thérapie génique est réalisable dans un modèle mammifère de l'anémie de Blackfan-Diamond. Des vecteurs lentiviraux surexprimant *RPS19* ont corrigé l'anémie et l'insuffisance médullaire mortelle chez des souris déficientes en *Rps19*, montrant que la correction physiopathologique de la maladie est possible grâce à la thérapie génique. Il a été démontré que l'expression forcée de *RPS19* améliore la capacité proliférative globale, le potentiel de formation de colonies érythroïdes et la différenciation érythroïde des progéniteurs hématopoïétiques de patients ABD déficients en *RPS19 in vitro*. De plus, la correction génique améliore la prise de greffe et la différenciation érythroïde de ces cellules lorsqu'elles sont transplantées chez des souris immunodéprimées. Cependant, les souris receveuses de xénogreffes ne développent pas de phénotype hématopoïétique caractéristique d'ABD.[90]

Sur la base des résultats présentés dans cette étude, l'étape suivante du développement de la thérapie génique pour l'ABD consistera à construire des vecteurs sûrs et à haute expression destinés à un usage clinique. L'innocuité et les effets thérapeutiques à long terme de ces vecteurs, doivent être largement évalués dans des modèles animaux pour l'ABD avant que des essais cliniques puissent avoir lieu. En cas de réussite, la thérapie génique devrait aboutir à une guérison permanente pour les patients atteints d'ABD dépendant de la transfusion.[91]

Les limites de cette approche, sur le plan thérapeutique, sont principalement dues au problème de ciblage précis de cellules, aux risques de mutagenèse, notamment avec les vecteurs rétroviraux, à la taille limitée des gènes intégrés (cas des rétrovirus) ou à la durée d'expression (cas des adénovirus). Dans tous les cas l'efficacité du transfert est plutôt faible (environ 10 à 15 % des cellules).[92]

Néanmoins, la thérapie par remplacement de gène n'est pas envisageable pour toutes les pathologies génétiques. En effet, certains gènes sont trop volumineux pour être insérés dans un vecteur viral. Cette contrainte physique est imposée par la taille de la capsid du virus AVV 2, ne pouvant accueillir un transgène de plus de 4,5 kilo base (kb).[93]

2. L'édition de gènes

Au cours des dernières années, l'avènement des différentes technologies d'édition du génome a révolutionné le domaine de la thérapie génique. Contrairement à l'addition de gènes, l'édition de gènes écarte le risque de mutagenèse insertionnelle car elle cible de manière précise le gène affecté en restaurant sa fonction et en préservant sa régulation d'expression endogène. Cette technologie permet de parvenir à un effet thérapeutique en corrigeant les mutations pathogènes ou en supprimant les séquences génomiques altérées.

L'édition de gènes a connu un tournant grâce à la découverte que l'introduction de cassures double brin (DSB) spécifiques dans le génome humain stimule le mécanisme de réparation endogène. La réparation par jonction terminale non homologue (NHEJ) provoque souvent des insertions ou des délétions et une perturbation de la fonction génique, tandis que la réparation par réparation directe par homologie (HDR) peut aboutir à une correction génétique ciblée si une matrice de type sauvage est fournie. Les trois technologies d'édition du génome les plus largement employées sont les nucléases à doigt de zinc (ZFN), les nucléases effectrices de type activateur de transcription (TALEN), et les répétitions palindromiques courtes régulièrement espacées (CRISPR) associées à Cas9 (CRISPR/Cas9).[85]

- **ZFN : Zinc finger nucleases**

La propriété des ZFN dans la modification du génome a été observée au milieu des années 90. Cette protéine recombinante est obtenue par la fusion d'une protéine à doigt de zinc (ZF ; zinc finger), qui représente le domaine de reconnaissance de la séquence d'ADN, avec un domaine de clivage d'une endonucléase spéciale la *Flavobacterium okeanoikoites* endonuclease (Fok1), qui est capable de couper l'ADN. Les protéines à doigt de zinc sont composées d'environ 30 acides aminés et disposent d'une structure hélicoïdale. Chaque ZFN est en mesure d'identifier et d'interagir avec 3 nucléotides (un codon). La nucléase Fok1 est combinée à 6 motifs de protéine en doigt de zinc de type Cys2His2 pour former la protéine chimérique ZFN. Comme une ZF ne peut reconnaître que 3 nucléotides sur l'ADN cible, il est nécessaire de créer des constructions comprenant une chaîne de plusieurs ZF pour que cette dernière puisse reconnaître une longue séquence d'ADN.

À présent, trois essais cliniques ont été réalisés utilisant la méthode ZFN ; l'un d'eux sur des cellules T isolées à partir des patients HIV positifs. Les protéines chimériques ZFN ont été conçues pour modifier l'expression des récepteurs aux chemokines CCR5, les rendant ainsi résistantes à l'infection par le virus. Ces cellules modifiées sont ensuite transférées chez des patients séropositifs à des fins thérapeutiques.[93]

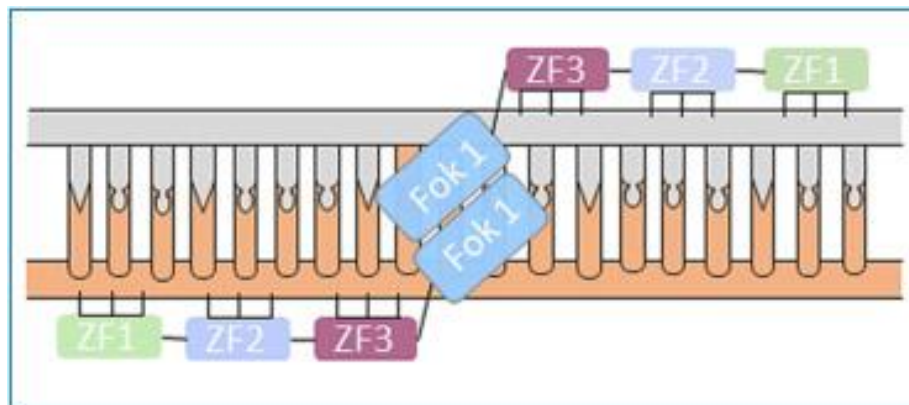


Figure 27 : Modalité de fixation des ZFN sur les brins d'ADN.

Le ZF se compose ici de 3 protéines ZF (ZF1, ZF2, ZF3). Les blocs bleus sont les nucléases FokI qui doivent se dimériser pour induire une DSB. Un ZFN est formé de deux domaines : un domaine constitué d'un enchaînement de plusieurs ZF, et ainsi qu'un domaine codant pour la nucléase fokI. Les deux nucléases se lient aux brins opposés de la séquence d'ADN. Par conséquent, la dimérisation contribue à cibler avec précision le site de cassure, étant donné qu'elle n'a lieu qu'au niveau du site d'intérêt reconnu par les ZF.[93]

- **TALEN : Transcription activators like effectors**

Tout comme la protéine chimérique ZFN, la méthode TALEN repose sur le principe d'une protéine recombinante composée d'un domaine de liaison à l'ADN appelé TALE et de l'endonucléase Fok1 (l'enzyme de clivage). Initialement découverte en 2009, TALE (transcription activator-like effectors) est une protéine naturellement synthétisée par une protéobactérie, nommée Xanthomona et infectant un certain nombre d'espèces végétales telles que le riz. Chez les plantes,

TALE s'intègre dans le noyau de la cellule hôte et reproduit l'action d'un facteur de transcription de manière à modifier l'expression des gènes et induire ainsi une modification dans le développement de la plante. Ce facteur est constitué d'un domaine central composé de séquences répétées en tandem (de 7 à 30 répétitions). Ces répétitions peuvent être sélectionnées et conçues en laboratoire pour se lier à n'importe quelle séquence d'ADN.

Un essai clinique d'immunothérapie mettant en œuvre la méthode TALEN pour traiter la leucémie lymphoblastique aiguë de type B, est actuellement en cours depuis 2018 à New York.[93]

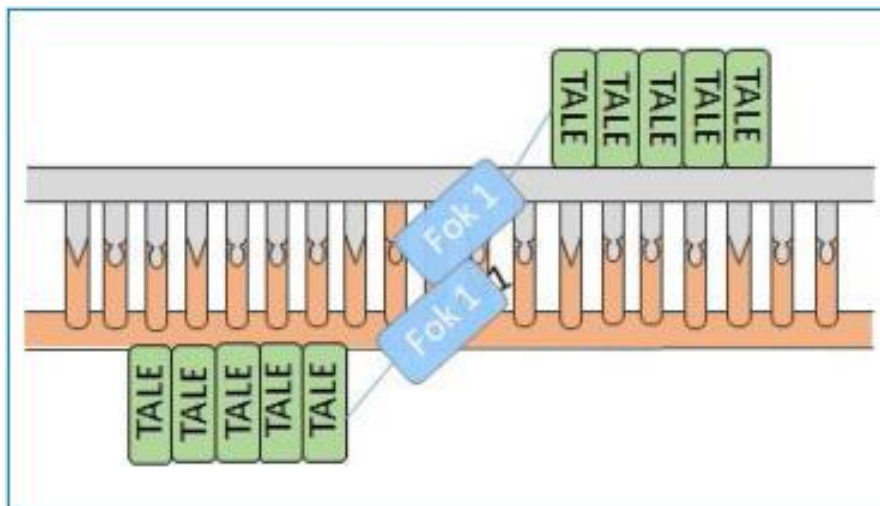


Figure 28 : Mode de liaison de la construction TALEN.

En bleu foncé : la nucléase FokI. En bleu clair : les domaines TALE de liaison à l'ADN (répétitions en tandem). La protéine TALE se lie à l'ADN, formant une double hélice, qui s'enroule autour du brin cible. Comme pour la technique ZFN, la nucléase FokI ne peut pas agir en tant que monomère, et doit se dimériser pour induire un clivage du double brin de l'ADN. Deux protéines TALEN se fixent ainsi sur les brins opposés, pour permettre une dimérisation de fokI. Chaque monomère reconnaît une séquence d'une longueur de 14 à 20 paires de base (pb) sur la séquence d'ADN.[93]

- **Le CRISPR/Cas9**

Malgré l'efficacité relative des ciseaux moléculaires (de types ZFN et TALEN), ces techniques demeurent toutefois complexes, peu flexibles en matière de choix de séquence d'ADN cible, assez coûteuses, et longues à développer. La nouvelle technique CRISPR/Cas9 permet de remédier à certaines de ces contraintes. Son efficacité, et surtout sa facilité d'utilisation en font le candidat par excellence pour l'ingénierie du génome.

Cet outil est une combinaison de deux éléments nécessaires à la modification du génome ; une enzyme Cas9 dotée d'une fonction d'endonucléase composée de deux sites de clivage, qui permettront la formation d'une cassure des doubles brins de l'ADN, ainsi qu'un ARN guide (ARNg) qui condense les deux ARNs : ARNcr (ARN CRISPR) et ARNtracr (ARN transactivateur), choisis pour guider précisément la Cas9 jusqu'au site de clivage. Cet ARN est constitué d'une séquence variable de 20 nucléotides complémentaires à la séquence du gène ciblé et d'une séquence constante de 42 nucléotides pour la liaison avec Cas9. Le motif PAM est nécessaire à la fixation de la Cas9. Une fois le complexe Cas9/ARNg est fixé sur l'ADN, les sites catalytiques RuvC et HNH de la Cas9 induisent le clivage de chaque brin d'ADN. Ceci génère une succession d'évènements et le recrutement de la machinerie cellulaire pour établir un mécanisme de réparation.[93]

Chez l'homme, ce sont évidemment les affections monogéniques que la méthode va s'avérer la plus utile, et en particulier celles qui se prêtent à une approche *ex vivo*, qui consiste à prélever des cellules, à les corriger *in vitro* puis à les réintroduire chez le malade. L'avantage du système CRISPR résidera dans l'élimination du gène muté et son remplacement par la séquence normale, de

même que dans la facilité d'adaptation à tout type de mutation grâce à un simple changement de la séquence du ARNg. L'amaurose congénitale de Leber, la drépanocytose et la bêta-thalassémie constituent aussi de bons exemples. Des applications en cancérologie sont également à envisager (inactivation d'un oncogène, par exemple), bien que l'hétérogénéité des tumeurs complique largement l'approche.[94]

En règle générale, ces résultats suggèrent que CRISPR/Cas9 constitue la technologie d'édition la plus rapide et la plus fiable pour la recherche sur l'ABD, même si, à présent, aucune preuve expérimentale de la faisabilité de l'édition de gènes dans ABD n'est encore disponible.[85]

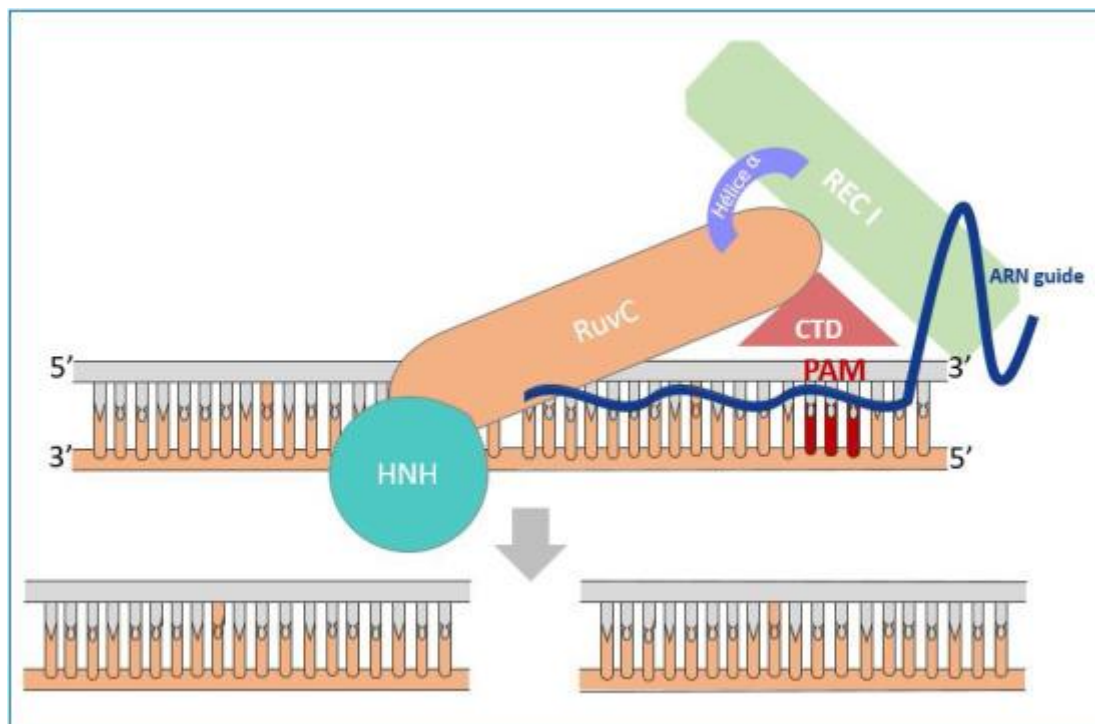


Figure 29 : Interaction du système CRISPR/Cas9 avec les deux brins d'ADN, et formation d'une DSB.[93]



IX.EVOLUTION ET PRONOSTIC

Le pronostic est généralement imprévisible. Les complications liées au traitement et l'augmentation de l'incidence du cancer risquent de réduire l'espérance de vie. La gravité de la maladie est étroitement dépendante de la qualité et de la réponse au traitement. Pour les patients qui sont régulièrement transfusés, la qualité de vie est clairement altérée.[5]

La littérature a rapporté au moins 30 cas de cancer chez des patients atteints d'ABD. Quinze étaient des hémopathies malignes. Parmi ceux-ci, 10 étaient des cas de leucémie myéloïde aigue (LMA), 3 de maladie de Hodgkin, 1 de lymphome non hodgkinien et 1 de leucémie aiguë lymphoblastique. Trois cas supplémentaires de syndrome myélodysplasique (SMD) n'ont pas été inclus dans ce total. Quinze tumeurs solides ont été rapportées ; 7 sarcomes ostéogéniques, 2 cancers du sein, 2 carcinomes hépatocellulaires et un de chacun des carcinomes du côlon, des carcinomes gastriques, des mélanomes vaginaux et des histiocytomes fibreux malins.[61]

Des analyses récentes, effectuées par le registre de l'ABD (DBAR), ont quantifié le risque de cancer chez les personnes ABD. Ces études révèlent que la tumeur solide la plus fréquente, chez les jeunes adultes et chez les enfants et les adolescents, est respectivement le cancer colorectal (CRC) et le sarcome ostéogénique. Il est inquiétant de constater, que ces cancers sont généralement détectés à un stade avancé chez des patients qui, à cause de leur insuffisance constitutionnelle de la moelle osseuse, semblent ne pas pouvoir tolérer une chimiothérapie à pleine dose.[69]

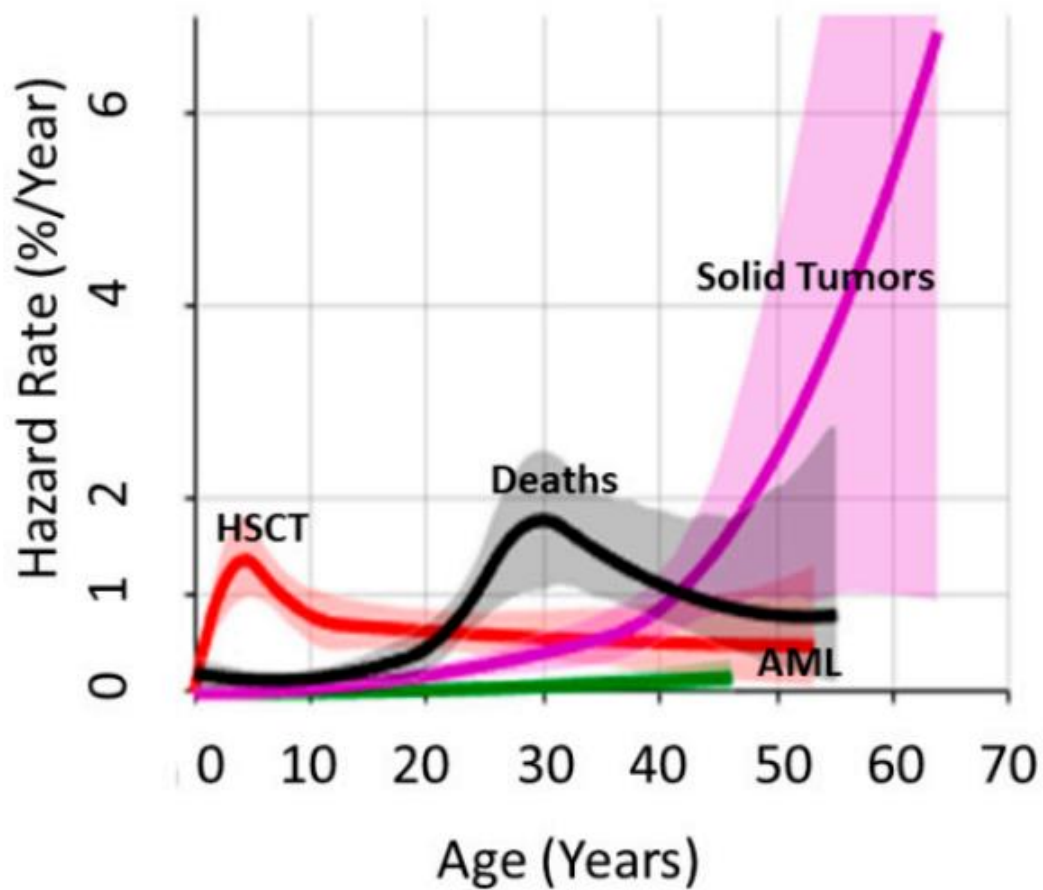


Figure 30 : le risque des tumeurs solides, de leucémie myéloïde aigue et du décès dans l'ABD.

Taux de risque accru pour les tumeurs solides commençant à l'âge de 20 ans et augmentant à 2% par an à l'âge de 45 ans et augmentant continuellement par la suite (violet). Le taux de risque de leucémie myéloïde aiguë (LAM) commence à augmenter à 45 ans (vert). Le taux de décès dus à d'autres causes a augmenté à plus de 1,5 % par an à l'âge de 30 ans (noir) et le taux de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est le plus élevé avant l'âge de 10 ans, avec plus de patients subissant une greffe à un âge plus jeune (rouge).[69]

Un mécanisme conduisant à LMA et au SMD dans l'anémie de Fanconi a été proposé et récemment confirmé dans un modèle murin de sélection clonale. Selon ce modèle, la présence d'une hématopoïèse pro-apoptotique met une pression sélective sur le compartiment myéloïde. Cela se traduit par l'émergence de clones porteurs de mutations qui s'opposent à l'apoptose, ce qui est à l'origine de la leucémie. Il semble logique et cohérent de suggérer qu'un mécanisme similaire puisse exister pour l'ABD. Diverses études récentes, y compris des travaux déjà cités, ont démontré que le stress nucléolaire permet d'induire l'arrêt du cycle cellulaire dépendant de p53 et/ou une apoptose. Des mutations dans le gène p53 et MDM2 pourraient potentiellement inverser ce processus, en offrant un avantage de croissance aux clones hébergeant des mutations p53, mais favorisant en même temps la prolifération maligne. Il existe également d'autres mécanismes qui pourraient expliquer l'incidence accrue du cancer chez les patients ABD. Compte tenu du fait que les patients ABD identifiés à ce jour disposent d'un gène ribosomal actif restant, les mutations qui renforcent l'expression du gène de la protéine ribosomique seraient potentiellement capables de compenser l'allèle inactif. L'oncogène, c-Myc, est réputé pour accroître de nombreux composants de la machinerie traductionnelle en vue de stimuler la croissance et la prolifération cellulaire. L'activation de mutations au niveau de c-Myc peut ainsi compenser un déficit en protéine ribosomale entraînant l'émergence de clones de survie prédisposés à la malignité.[61]

De plus, la biosynthèse des ribosomes altérés en raison de l'absence de RP est susceptible de créer des «onco-ribosomes» qui activent la traduction des oncogènes promoteurs de croissance tout en défavorisant les suppresseurs de tumeurs.[69]

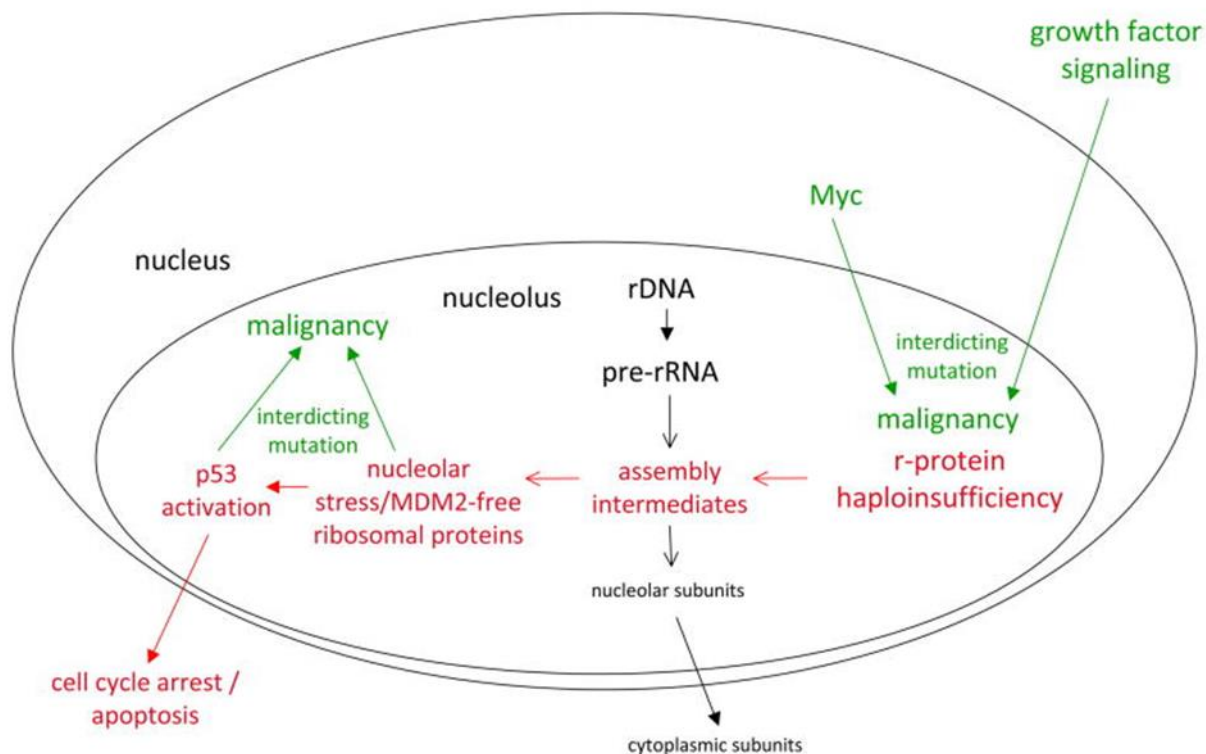


Figure 31 : Mécanisme proposé pour la prédisposition au cancer dans l'Anémie de Blackfan-Diamond.

L'haploinsuffisance de protéines ribosomiques entraîne l'accumulation d'intermédiaires partiellement assemblés qui entraînent une signalisation de stress nucléolaire. Le stress nucléolaire, à son tour, conduit à l'activation de p53 et à l'arrêt du cycle cellulaire ou à l'apoptose. Ces étapes sont encadrées en rouge. Les mutations d'interdiction qui subvertissent la voie p53 et favorisent la croissance de clones malins sont indiquées en vert. Sont également représentées en vert des mutations interdisant qui pourraient améliorer la synthèse des protéines ribosomiques et diminuer le stress nucléolaire, mais qui, en raison de la nature oncogène des gènes impliqués, pourraient à nouveau favoriser la croissance de clones malins.[61]



X.GESTION DE GROSSESSE

Les grossesses chez les femmes atteintes d'ABD, ou lorsqu'il existe une possibilité que le fœtus soit également atteint d'ABD, doivent être traitées comme des grossesses à haut risque.[68] Les complications de la grossesse englobent les complications chez la mère, l'enfant ou les deux. Une étude récente, réalisées à partir de registres français et allemand, porte sur 60 grossesses chez 44 femmes, et met en évidence les risques potentiels, notamment la perte du fœtus, la prééclampsie, l'accouchement prématuré, la mort intra-utérine, le retard de croissance intra-utérin et les anomalies congénitales chez l'enfant. L'étiologie de ces complications suscite toujours le débat et il est possible qu'elle soit le résultat direct de la mutation ABD, de l'anémie chronique, de la surcharge en fer, du traitement ABD ou d'une combinaison de certains ou de l'ensemble de ces facteurs. Il est toutefois intéressant de noter que certaines des complications observées sont relativement semblables à celles rapportées dans la maladie vasculaire placentaire. Bien que la vasculopathie placentaire n'ait pas été signalée chez les femmes enceintes atteintes d'ABD, le traitement par aspirine s'est avéré bénéfique dans certains cas. Il n'existe pas de corrélation significative entre le déroulement de la grossesse et le statut ABD fœtal. Dans la mesure du possible, les grossesses doivent être planifiées. Lorsqu'elle est indiquée, une chélation intensive du fer doit être effectuée avant le début de la grossesse puisque la chélation est contre-indiquée pendant la grossesse. Toute femme ABD envisageant une grossesse doit faire l'objet d'une évaluation approfondie afin de déceler toute caractéristique susceptible d'interférer avec l'issue de la grossesse, y compris la présence d'infections transmissibles par le sang, d'une surcharge en fer et d'un diabète sucré, d'une hypothyroïdie ou d'une cardiomyopathie. Certains de

ces éléments devront être régulièrement examinés pendant la grossesse. Les soins doivent alors être prodigués dans une pratique obstétricale à haut risque en coopération avec des hématologues et d'autres sous-spécialistes appropriés. Il est recommandé d'intensifier l'échographie et la surveillance Doppler pour dépister les anomalies congénitales ainsi que l'anasarque fœtale, et pour évaluer un éventuel trouble vasculaire placentaire.[77]



XI.CONCLUSION

L'ABD est une maladie cliniquement hétérogène caractérisée par une anémie hypoplasique et qui se manifeste également par des malformations congénitales. Bien que l'haploinsuffisance des protéines ribosomiques est considérée comme l'agent causal principal d'ABD, des protéines non ribosomiques telles que GATA1 ont été identifiées comme ayant un rôle crucial dans la pathogenèse. Les mécanismes moléculaires qui jouent un rôle fondamental dans la pathogenèse de l'ABD ne sont pas encore totalement élucidés. La découverte de RPS19 en tant que premier gène ABD a donné lieu à des recherches scientifiques passionnantes sur l'ABD [5] conduisant à l'émergence du nouveau concept de "maladie ribosomale" et a mis en évidence une relation physiologique spéciale entre la biogénèse des ribosomes et l'érythropoïèse. Cette relation a été récemment réaffirmée par l'association d'un syndrome myélodysplasique acquis, le syndrome 5q-, à l'haploinsuffisance du gène de la protéine ribosomique RPS14. Ces données incitent maintenant à une étude plus ciblée des mécanismes et de la régulation de la synthèse des ribosomes dans les progéniteurs érythroïdes et de sa relation avec le processus de différenciation érythroïde. D'autre part, la caractérisation des voies de stress activées en réponse à un défaut de biogénèse des ribosomes est nécessaires pour comprendre leur intervention dans l'ABD ou dans d'autres maladies affectant des facteurs de la biogénèse des ribosomes.[45]

En attendant, nous visons à améliorer la gestion de la corticothérapie et des transfusions de globules rouges, de même que les résultats de la GCSH. La compréhension de la biologie de l'ABD suggère qu'à l'avenir, la manipulation des voies de mort cellulaire ainsi que les promesses de la thérapie génique pourraient être réalisées. Cependant, les scientifiques doivent être conscients des risques de ce type de thérapie, à savoir l'augmentation du risque de malignité dans une population avec une prédisposition connue.[68]



RESUME

Intitulé de la thèse : Anémie de Blackfan-Diamond : physiopathologie et prise en charge

Auteur : El Mahdaoui Oumaima

Mots clés : anémie de Blackfan-Diamond, érythroblastopénie, ribosomopathie

L'anémie de Blackfan-Diamond (ABD) est une érythroblastopénie congénitale rare, faisant partie du syndrome des pathologies constitutionnelles de la moelle osseuse IBMFS. La maladie se manifeste par une anémie arégénérative, le plus souvent macrocytaire. Dans 50% des cas, s'associe à l'anémie un syndrome malformatif affectant l'aire céphalique, les extrémités, l'appareil cardiaque et urogénital incluant ainsi un retard de croissance. De manière inattendue, l'implication du gène de la protéine ribosomique RPS19 a été identifiée chez environ 25 % des sujets atteints d'ABD, porteurs d'une mutation hétérozygote. Considérée ainsi en 2005 comme la première ribosomopathie humaine. A ce jour des mutations dans 20 gènes de la protéine ribosomale associés à l'ABD ont été identifiés. Il est généralement admis que l'ABD est dû à un défaut intrinsèque de l'érythropoïèse, secondaire à un blocage entre les stades BFU-E (stades EPO-indépendant) et CFU-E (stade EPO-dépendant) du développement érythroïde. L'objectif principal de cette revue narrative est de fournir une connaissance approfondie de la génétique, de la pathogenèse, du diagnostic et du traitement de l'ABD. Tous les gènes identifiés comme étant mutés dans l'ABD codent pour des protéines ribosomiques qui sont impliquées dans les petites ou grandes sous-unités ribosomiques. Ces mutations entraînent une biosynthèse défectueuse des ribosomes qui à son tour conduit à l'apoptose des progéniteurs érythroïdes par un mécanisme nommé « stress ribosomique » provoquant finalement une défaillance érythroïde. Les corticostéroïdes, la thérapie transfusionnelle et la greffe de cellules souches sont les options actuelles pour le traitement de l'ABD. La compréhension de la biologie de l'ABD suggère qu'à l'avenir, la manipulation des voies de mort cellulaire ainsi que les promesses de la thérapie génique pourraient être réalisées.

ABSTRACT

Title : Diamond Blackfan anemia : pathophysiology and treatment

Author : El Mahdaoui Oumaima

Keywords : Diamond Blackfan anemia, erythroblastopenia, ribosomopathy

Diamond Blackfan anemia (DBA) is a rare congenital erythroblastopenia, belonging to the syndrome of constitutional inherited bone marrow failure IBMFS. The disease is manifested by an aregenerative anemia, most often macrocytic. In 50% of cases, the anemia is associated with a malformative syndrome affecting the cephalic area, the extremities, the cardiac and urogenital systems, including growth delay. Unexpectedly, the involvement of the RPS19 ribosomal protein gene was identified in about 25% of DBA subjects with a heterozygous mutation. Therefore, considered in 2005 as the first human ribosomopathy. To date, mutations in 20 ribosomal protein genes associated with DBA have been identified. It is generally accepted that ABD is due to an intrinsic defect in erythropoiesis, secondary to a blockage between the BFU-E (EPO-independent) and CFU-E (EPO-dependent) stages of erythroid development. The main objective of this narrative review is to provide the reader with an expanded knowledge of the genetics, pathogenesis, diagnosis and treatment of DBA. All of the genes identified as mutated in DBA code for ribosomal proteins that are involved in small or large ribosomal subunits. These mutations lead to defective ribosome biosynthesis which in turn leads to apoptosis of the erythroid progeny by a mechanism called « ribosomal stress ». Corticosteroids, transfusion therapy, and stem cell transplantation are the current options for the treatment of DBA. Understanding the biology of DBA suggests that in the future, manipulation of cell death pathways as well as the promise of gene therapy may be accomplished.

ملخص

العنوان: فقر دم دياموند-بلاكفان الفيزيولوجيا المرضية و العلاج

من طرف: اميمة المهداوي

الكلمات الأساسية: فقر دم دياموند-بلاكفان, نقص الكريات الدم الحمراء, اعتلال الريبوسوم

فقر دم دياموند-بلاكفان هو نقص نادر وخلقلي لكريات الدم الحمراء قبل النضج وهو واحد من مجموعة الأمراض المسماة بمتلازمات فشل نخاع العظم الموروثة. يظهر المرض على أنه فقر دم غير متجدد معظم الوقت, مصحوب بكبير حجم خلايا الدم الحمراء. في 50% من الحالات, ينضم إلى فقر دم مجموعة من التشوهات الجسدية, تؤثر على منطقة الرأس, الأطراف, الجهاز القلبي والجهاز البولي التناسلي بما في ذلك أيضا من تأخر النمو.

بشكل غير متوقع لوحظ تورط جين بروتين الريبوسوم RPS19 عند حوالي 25% من الأشخاص المصابين بفقر الدم بلاكفان دياموند. هكذا شكل في عام 2005 أول اعتلال الريبوسوم البشري. في الوقت الحاضر تم التعرف على طفرات في 20 جينات للبروتين الريبوزومي. مرتبطة بفقر دم دياموند-بلاكفان من المقبول عمومًا أن فقر دم دياموند-بلاكفان راجع إلى عيب جوهري في تكون الكريات الحمراء ينتج عن عائق بين المراحل BFU-E و CFU-E تطور الكريات الحمراء.

الهدف الرئيسي من هذه المراجعة السردية هو تزويد القارئ بمعرفة متعمقة عن علم الوراثة, طريقة تطور المرض, تشخيص وعلاج فقر دم دياموند-بلاكفان. جميع الجينات التي تعرضت لطفرة في فقر دم دياموند-بلاكفان تساهم في انتاج البروتينات الريبوسومية التي تشارك في الوحدات الفرعية الريبوسومية الصغيرة أو الكبيرة. تؤدي هذه الطفرات إلى خلل في بناء أو خلق الريبوسوم والذي يؤدي بدوره إلى موت الخلايا المبرمجة لأسلاف الكريات الحمراء بواسطة آلية تسمى "الإجهاد الريبوزومي" مما يؤدي في النهاية إلى فشل الكريات الحمراء. الستيرويدات, علاج نقل الدم وزرع الخلايا الجذعية هي الخيارات الحالية لعلاج فقر دم دياموند-بلاكفان. يشير فهم بيولوجيا فقر دم دياموند-بلاكفان إلى أنه في المستقبل, قد تتحقق تقنيات التلاعب بمسارات موت الخلايا وكذلك الوعد بالعلاج الجيني



- [1] L. D. Costa, T. Leblanc, et N. Mohandas, « Diamond-Blackfan anemia », *Blood*, vol. 136, n° 11, p. 1262, sept. 2020, doi: 10.1182/blood.2019000947.
- [2] T. Leblanc et L. da Costa, « Anémie de Blackfan-Diamond : actualités », *Rev. Oncol. Hématologie Pédiatrique*, vol. 2, n° 4, p. 195-204, déc. 2014, doi: 10.1016/j.oncohp.2014.09.001.
- [3] M. F. Campagnoli *et al.*, « Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: new findings from the Italian registry and a review of the literature », *Haematologica*, vol. 89, n° 4, Art. n° 4, janv. 2004, doi: 10.3324/%x.
- [4] J. M. Lipton et S. R. Ellis, « Diamond Blackfan anemia 2008–2009: broadening the scope of ribosome biogenesis disorders », *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 22, n° 1, p. 12-19, févr. 2010, doi: 10.1097/MOP.0b013e328334573b.
- [5] G. Engidaye, M. Melku, et B. Enawgaw, « Diamond Blackfan Anemia: Genetics, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment », *EJIFCC*, vol. 30, n° 1, p. 67, mars 2019.
- [6] « Nucleolar localization of RPS19 protein in normal cells and mislocalization due to mutations in the nucleolar localization signals in 2 Diamond-Blackfan anemia patients: potential insights into pathophysiology », *Blood*, vol. 101, n° 12, p. 5039-5045, juin 2003, doi: 10.1182/blood-2002-12-3878.
- [7] O. Sh, « Hematopoiesis: how does it happen? », *Curr. Opin. Cell Biol.*, vol. 7, n° 6, déc. 1995, doi: 10.1016/0955-0674(95)80072-7.

- [8] « L'hématopoïèse clonale : un concept émergent à la croisée des spécialités », *Rev. Médecine Interne*, vol. 40, n° 10, p. 684-692, oct. 2019, doi: 10.1016/j.revmed.2019.05.005.
- [9] K. Ito et K. Ito, « Hematopoietic stem cell fate through metabolic control », *Exp. Hematol.*, vol. 64, p. 1-11, août 2018, doi: 10.1016/j.exphem.2018.05.005.
- [10] J.-C. Boisset et C. Robin, « Origine endothéliale des cellules souches hématopoïétiques - La preuve en image », *médecine/sciences*, vol. 27, n° 10, Art. n° 10, oct. 2011, doi: 10.1051/medsci/20112710016.
- [11] J.-P. Levesque et I. G. Winkler, « La E-sélectine, un régulateur clé de la division des cellules souches hématopoïétiques et de leur résistance à la chimiothérapie », *médecine/sciences*, vol. 29, n° 3, Art. n° 3, mars 2013, doi: 10.1051/medsci/2013293007.
- [12] G. Telliam, « Leucémie myéloïde chronique : modélisation de l'hématopoïèse leucémique par les cellules souches pluripotentes induites », 2016.
<https://www.semanticscholar.org/paper/Leuc%C3%A9mie-my%C3%A9lo%C3%AFde-chronique-%3A-mod%C3%A9lisation-de-par-Telliam/964299381b4228a14befad3de73e3d11d9fbce9c> (consulté le 10 mai 2023).
- [13] J. Chapman et Y. Zhang, *Histology, Hematopoiesis*. StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 12 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534246/>

- [14] J. Seita et I. L. Weissman, « Hematopoietic Stem Cell: Self-renewal versus Differentiation », *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.*, vol. 2, n° 6, p. 640-653, 2010, doi: 10.1002/wsbm.86.
- [15] S. Rio, « Etude des métabolismes du fer et de l'hème au cours de l'érythropoïèse normale et pathologique (anémie de Blackfan-Diamond) ».
- [16] « The Placenta Is a Niche for Hematopoietic Stem Cells », *Dev. Cell*, vol. 8, n° 3, p. 365-375, mars 2005, doi: 10.1016/j.devcel.2004.12.016.
- [17] « Development of hematopoietic stem cell activity in the mouse embryo », *Immunity*, vol. 1, n° 4, p. 291-301, juill. 1994, doi: 10.1016/1074-7613(94)90081-7.
- [18] « I Godin 2007 Ontogeny of hematopoietic system.pdf ». Consulté le: 19 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://bmg.fc.ul.pt/Disciplinas/Regula_e_Diferenc/artigos/I%20Godin%202007%20Ontogeny%20of%20hematopoietic%20system.pdf
- [19] « Conversion of red bone marrow into yellow – Cause and mechanisms », *Med. Hypotheses*, vol. 69, n° 3, p. 531-536, janv. 2007, doi: 10.1016/j.mehy.2007.01.052.
- [20] P. E. Boulais et P. S. Frenette, « Making sense of hematopoietic stem cell niches », *Blood*, vol. 125, n° 17, p. 2621-2629, avr. 2015, doi: 10.1182/blood-2014-09-570192.
- [21] van P. M, F. We, et S. K, « The human and murine hematopoietic stem cell niches: are they comparable? », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1370, n° 1, avr. 2016, doi: 10.1111/nyas.12994.

- [22] « Development of the Hematopoietic System and Disorders of Hematopoiesis that Present During Infancy and Early Childhood », *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 60, n° 6, p. 1273-1289, déc. 2013, doi: 10.1016/j.pcl.2013.08.002.
- [23] A. L. Caulier et V. G. Sankaran, « Molecular and cellular mechanisms that regulate human erythropoiesis », *Blood*, vol. 139, n° 16, p. 2450, avr. 2022, doi: 10.1182/blood.2021011044.
- [24] G. L, C. N, F.-C. L, K. E, et S. J, « Regulation of GATA1 levels in erythropoiesis », *IUBMB Life*, vol. 72, n° 1, janv. 2020, doi: 10.1002/iub.2192.
- [25] J. Vandekerckhove *et al.*, « Hsp70, l'ange gardien de GATA-1 lors de la différenciation des globules rouges », *médecine/sciences*, vol. 24, n° 1, Art. n° 1, janv. 2008, doi: 10.1051/medsci/200824137.
- [26] « Isolation and functional characterization of human erythroblasts at distinct stages: implications for understanding of normal and disordered erythropoiesis in vivo », *Blood*, vol. 121, n° 16, p. 3246-3253, avr. 2013, doi: 10.1182/blood-2013-01-476390.
- [27] N. N. Iscove, « THE ROLE OF ERYTHROPOIETIN IN REGULATION OF POPULATION SIZE AND CELL CYCLING OF EARLY AND LATE ERYTHROID PRECURSORS IN MOUSE BONE MARROW », *Cell Prolif.*, vol. 10, n° 4, p. 323-334, juill. 1977, doi: 10.1111/j.1365-2184.1977.tb00300.x.

- [28] S. K. Nandakumar, J. C. Ulirsch, et V. G. Sankaran, « Advances in Understanding Erythropoiesis: Evolving Perspectives », *Br. J. Haematol.*, vol. 173, n° 2, p. 206, avr. 2016, doi: 10.1111/bjh.13938.
- [29] L. J *et al.*, « Isolation and transcriptome analyses of human erythroid progenitors: BFU-E and CFU-E », *Blood*, vol. 124, n° 24, avr. 2014, doi: 10.1182/blood-2014-07-588806.
- [30] « The RBC as a Physiological Object », p. 3049-3067, janv. 2014, doi: 10.1016/B978-0-12-386456-7.06202-X.
- [31] « Erythroïèse : Cellules souches, morphologie, compartiments, régulation - PDF Téléchargement Gratuit ».
<https://docplayer.fr/3567025-Erythroipoiese-cellules-souches-morphologie-compartiments-regulation.html> (consulté le 18 mai 2023).
- [32] « Regulation of erythropoiesis: The Role of Growth Factors », *Med. Clin. North Am.*, vol. 76, n° 3, p. 745-755, mai 1992, doi: 10.1016/S0025-7125(16)30351-0.
- [33] A. S. Tsiftoglou, « Erythropoietin (EPO) as a Key Regulator of Erythropoiesis, Bone Remodeling and Endothelial Transdifferentiation of Multipotent Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Implications in Regenerative Medicine », *Cells*, vol. 10, n° 8, août 2021, doi: 10.3390/cells10082140.
- [34] R. Liang et S. Ghaffari, « Advances in Understanding the Mechanisms of Erythropoiesis in Homeostasis and Disease », *Br. J. Haematol.*, vol. 174, n° 5, p. 661, sept. 2016, doi: 10.1111/bjh.14194.

- [35] F. Ks et de A. Pa, « Development of the hematopoietic system and disorders of hematopoiesis that present during infancy and early childhood », *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 60, n° 6, déc. 2013, doi: 10.1016/j.pcl.2013.08.002.
- [36] L. Gutiérrez, N. Caballero, L. Fernández-Calleja, E. Karkoulia, et J. Strouboulis, « Regulation of GATA1 levels in erythropoiesis », *IUBMB Life*, vol. 72, n° 1, p. 89-105, janv. 2020, doi: 10.1002/iub.2192.
- [37] F. Silvestris, P. Cafforio, M. Tucci, et F. Dammacco, « Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L+/TRAIL+ highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma », *Blood*, vol. 99, n° 4, p. 1305-1313, févr. 2002, doi: 10.1182/blood.V99.4.1305.
- [38] M. Rt, D. En, et K. Sb, « Inhibition of human erythroid colony-forming units by interleukin-1 is mediated by gamma interferon », *J. Cell. Physiol.*, vol. 150, n° 1, janv. 1992, doi: 10.1002/jcp.1041500109.
- [39] N. Maio, D.-L. Zhang, M. C. Ghosh, A. Jain, A. M. SantaMaria, et T. A. Rouault, « Mechanisms of cellular iron sensing, regulation of erythropoiesis and mitochondrial iron utilization », *Semin. Hematol.*, vol. 58, n° 3, p. 161, juill. 2021, doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.06.001.
- [40] K. Mj et P. P, « New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron », *Annu. Rev. Nutr.*, vol. 24, 2004, doi: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132306.
- [41] « Erythropoiesis », janv. 2015, doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.05013-3.

- [42] L. Tafforeau, « Qu'en est-il de la biogenèse des ribosomes chez l'homme ? », *médecine/sciences*, vol. 31, n° 6-7, Art. n° 6-7, juin 2015, doi: 10.1051/medsci/20153106015.
- [43] S. Klinge et J. John L. Woolford, « Ribosome assembly coming into focus », *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 20, n° 2, p. 116, févr. 2019, doi: 10.1038/s41580-018-0078-y.
- [44] H. Ak *et al.*, « The post-transcriptional steps of eukaryotic ribosome biogenesis », *Cell. Mol. Life Sci. CMLS*, vol. 65, n° 15, août 2008, doi: 10.1007/s00018-008-8027-0.
- [45] A.-H. Aguisa-Touré, L. D. Costa, T. Leblanc, G. Tchernia, S. Fribourg, et P.-E. Gleizes, « Anémie de Diamond-Blackfan - Le côté obscur de la biogenèse des ribosomes », *médecine/sciences*, vol. 25, n° 1, Art. n° 1, janv. 2009, doi: 10.1051/medsci/200925169.
- [46] L. D. Costa, H. Moniz, M. Simansour, G. Tchernia, N. Mohandas, et T. Leblanc, « Diamond-Blackfan anemia, ribosome and erythropoiesis », *Transfus. Clin. Biol. J. Soc. Francaise Transfus. Sang.*, vol. 17, n° 3, p. 112, sept. 2010, doi: 10.1016/j.tracli.2010.06.001.
- [47] L. D. Costa *et al.*, « L'anémie de Blackfan-Diamond : un modèle de maladie ribosomique », *Hématologie*, vol. 15, n° 1, p. 020-034, janv. 2009, doi: 10.1684/hma.2009.0310.
- [48] « Diamond-Blackfan anemia: erythropoiesis lost in translation », *Blood*, vol. 109, n° 8, p. 3152-3160, avr. 2007, doi: 10.1182/blood-2006-09-001222.

- [49] L. A. Gregory, A.-H. Aguisa-Touré, N. Pinaud, P. Legrand, P.-E. Gleizes, et S. Fribourg, « Molecular basis of Diamond–Blackfan anemia: structure and function analysis of RPS19 », *Nucleic Acids Res.*, vol. 35, n° 17, p. 5913-5921, sept. 2007, doi: 10.1093/nar/gkm626.
- [50] « Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: The EuroDBA experience », *Eur. J. Med. Genet.*, vol. 61, n° 11, p. 664-673, nov. 2018, doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.017.
- [51] P. Jaako, J. Flygare, et S. Karlsson, « Diamond-Blackfan anemia: pathogenesis, management and development of future therapies », 2013.
- [52] T. M. Chlon, M. McNulty, B. Goldenson, A. Rosinski, et J. D. Crispino, « Global transcriptome and chromatin occupancy analysis reveal the short isoform of GATA1 is deficient for erythroid specification and gene expression », *Haematologica*, vol. 100, n° 5, p. 575, mai 2015, doi: 10.3324/haematol.2014.112714.
- [53] L. M. Hollanda *et al.*, « An inherited mutation leading to production of only the short isoform of GATA-1 is associated with impaired erythropoiesis », *Nat. Genet.*, vol. 38, n° 7, Art. n° 7, juill. 2006, doi: 10.1038/ng1825.
- [54] L. S. Ludwig *et al.*, « Altered translation of GATA1 in Diamond-Blackfan anemia », *Nat. Med.*, vol. 20, n° 7, p. 748, juill. 2014, doi: 10.1038/nm.3557.
- [55] « Functional Selectivity in Cytokine Signaling Revealed Through a Pathogenic EPO Mutation », *Cell*, vol. 168, n° 6, p. 1053-1064.e15, mars 2017, doi: 10.1016/j.cell.2017.02.026.

- [56] V. A. B. L., et L. Jm, « Diamond Blackfan anemia: a model for the translational approach to understanding human disease », *Expert Rev. Hematol.*, vol. 7, n° 3, juin 2014, doi: 10.1586/17474086.2014.897923.
- [57] A. Narla et B. L. Ebert, « Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction », *Blood*, vol. 115, n° 16, p. 3196, avr. 2010, doi: 10.1182/blood-2009-10-178129.
- [58] « Chapter 8 Diamond Blackfan Anemia: A Disorder of Red Blood Cell Development », in *Current Topics in Developmental Biology*, Academic Press, 2008, p. 217-241. doi: 10.1016/S0070-2153(07)00008-7.
- [59] L. Doherty *et al.*, « Ribosomal Protein Genes RPS10 and RPS26 Are Commonly Mutated in Diamond-Blackfan Anemia », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 86, n° 2, p. 222, févr. 2010, doi: 10.1016/j.ajhg.2009.12.015.
- [60] I. Dianzani et F. Loreni, « Diamond-Blackfan anemia: a ribosomal puzzle », *Haematologica*, vol. 93, n° 11, Art. n° 11, nov. 2008, doi: 10.3324/haematol.2008.000513.
- [61] J. M. Lipton et S. R. Ellis, « Diamond Blackfan Anemia: Diagnosis, Treatment and Molecular Pathogenesis », *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 23, n° 2, p. 261-282, avr. 2009, doi: 10.1016/j.hoc.2009.01.004.
- [62] M.-S. Dai, H. Arnold, X.-X. Sun, R. Sears, et H. Lu, « Inhibition of c-Myc activity by ribosomal protein L11 », *EMBO J.*, vol. 26, n° 14, p. 3332, juill. 2007, doi: 10.1038/sj.emboj.7601776.
- [63] L. D. Costa, A. Narla, et N. Mohandas, « An update on the pathogenesis and diagnosis of Diamond–Blackfan anemia », *F1000Research*, vol. 7, 2018, doi: 10.12688/f1000research.15542.1.

- [64] R. K. Khajuria *et al.*, « Ribosome Levels Selectively Regulate Translation and Lineage Commitment in Human Hematopoiesis », *Cell*, vol. 173, n° 1, p. 90, mars 2018, doi: 10.1016/j.cell.2018.02.036.
- [65] E. Frisan *et al.*, « Defective nuclear localization of Hsp70 is associated with dyserythropoiesis and GATA-1 cleavage in myelodysplastic syndromes », *Blood*, vol. 119, n° 6, p. 1532-1542, févr. 2012, doi: 10.1182/blood-2011-03-343475.
- [66] M. Gastou *et al.*, « The severe phenotype of Diamond-Blackfan anemia is modulated by heat shock protein 70 », *Blood Adv.*, vol. 1, n° 22, p. 1959-1976, oct. 2017, doi: 10.1182/bloodadvances.2017008078.
- [67] « Regulation of globin-heme balance in Diamond-Blackfan anemia by HSP70/GATA1 », *Blood*, vol. 133, n° 12, p. 1358-1370, mars 2019, doi: 10.1182/blood-2018-09-875674.
- [68] « How I treat Diamond-Blackfan anemia », *Blood*, vol. 116, n° 19, p. 3715-3723, nov. 2010, doi: 10.1182/blood-2010-02-251090.
- [69] L. Jm, M. Cls, D. P, L. A, E. Sr, et V. A, « Early Onset Colorectal Cancer: An Emerging Cancer Risk in Patients with Diamond Blackfan Anemia », *Genes*, vol. 13, n° 1, déc. 2021, doi: 10.3390/genes13010056.
- [70] L. M. D. Costa, I. Marie, et T. M. Leblanc, « Diamond-Blackfan anemia », *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, vol. 2021, n° 1, p. 353, déc. 2021, doi: 10.1182/hematology.2021000314.

- [71] C. H *et al.*, « [Diamond-Blackfan anemia confirmed by RPS19 gene mutation analysis: a case study and literature review of Korean patients] », *Korean J. Lab. Med.*, vol. 30, n° 3, juin 2010, doi: 10.3343/kjlm.2010.30.3.249.
- [72] D. C. L, W. Tn, F. J, M. N, et T. G, « Diamond-Blackfan anemia », *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 13, n° 1, févr. 2001, doi: 10.1097/00008480-200102000-00002.
- [73] D. I, G. E, et R. U, « Diamond-Blackfan Anaemia: an overview », *Paediatr. Drugs*, vol. 2, n° 5, oct. 2000, doi: 10.2165/00128072-200002050-00002.
- [74] B. S et O. K, « Molecular diagnosis of Diamond-Blackfan anemia », *Methods Mol. Med.*, vol. 91, 2004, doi: 10.1385/1-59259-433-6:19.
- [75] A. Vlachos, N. Dahl, I. Dianzani, et J. M. Lipton, « Clinical utility gene card for: Diamond Blackfan anemia », *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 19, n° 5, mai 2011, doi: 10.1038/ejhg.2010.247.
- [76] O. Steinberg-Shemer *et al.*, « Diamond Blackfan Anemia: A Nonclassical Patient With Diagnosis Assisted by Genomic Analysis », *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 38, n° 7, p. e260, oct. 2016, doi: 10.1097/MPH.0000000000000587.
- [77] A. Vlachos *et al.*, « Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference », *Br. J. Haematol.*, vol. 142, n° 6, p. 859, sept. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07269.x.

- [78] D. Km *et al.*, « Diamond-Blackfan Anemia: A Case Report and Review of the Literature », *Neonatology*, vol. 118, n° 4, 2021, doi: 10.1159/000516030.
- [79] « Incidence and Clinico - Hematological pattern of Diamond Blackfan Anemia: 10 years experience in a single center », *Pediatr. Hematol. Oncol. J.*, vol. 6, n° 1, p. 32-36, mars 2021, doi: 10.1016/j.phoj.2020.10.001.
- [80] « Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2141.2008.07269.x?src=getftr> (consulté le 22 mars 2023).
- [81] M. Bartels et M. Bierings, « How I manage children with Diamond-Blackfan anaemia », *Br. J. Haematol.*, vol. 184, n° 2, p. 123, janv. 2019, doi: 10.1111/bjh.15701.
- [82] H. Li, H. F. Lodish, et C. A. Sieff, « Critical Issues in Diamond-Blackfan Anemia and Prospects for Novel Treatment », *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 32, n° 4, p. 701, août 2018, doi: 10.1016/j.hoc.2018.04.005.
- [83] A. Narla, A. Vlachos, et D. G. Nathan, « Diamond Blackfan Anemia Treatment: Past, Present, and Future », *Semin. Hematol.*, vol. 48, n° 2, p. 117, avr. 2011, doi: 10.1053/j.seminhematol.2011.01.004.
- [84] Q. P, R. U, et F. F, « Diamond-Blackfan anaemia with iron overload: A serious issue », *Br. J. Haematol.*, vol. 199, n° 2, oct. 2022, doi: 10.1111/bjh.18393.

- [85] A. Aspesi, C. Borsotti, et A. Follenzi, « Emerging Therapeutic Approaches for Diamond Blackfan Anemia », *Curr. Gene Ther.*, vol. 18, n° 6, p. 327, déc. 2018, doi: 10.2174/1566523218666181109124538.
- [86] T. R et X. Z, « Gene therapy: a double-edged sword with great powers », *Mol. Cell. Biochem.*, vol. 474, n° 1-2, nov. 2020, doi: 10.1007/s11010-020-03834-3.
- [87] T. L. Roth et A. Marson, « Genetic Disease and Therapy », *Annu. Rev. Pathol.*, vol. 16, p. 145, janv. 2021, doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032626.
- [88] « La thérapie génique ». <https://www.leem.org/la-therapie-genique> (consulté le 1 mai 2023).
- [89] C. S. Lee *et al.*, « Adenovirus-mediated gene delivery: Potential applications for gene and cell-based therapies in the new era of personalized medicine », *Genes Dis.*, vol. 4, n° 2, p. 43, juin 2017, doi: 10.1016/j.gendis.2017.04.001.
- [90] P. Jaako *et al.*, « Gene therapy cures the anemia and lethal bone marrow failure in a mouse model of RPS19-deficient Diamond-Blackfan anemia », *Haematologica*, vol. 99, n° 12, p. 1792, déc. 2014, doi: 10.3324/haematol.2014.111195.
- [91] J. Flygare, K. Olsson, J. Richter, et S. Karlsson, « Gene therapy of Diamond Blackfan anemia CD34+ cells leads to improved erythroid development and engraftment following transplantation », *Exp. Hematol.*, vol. 36, n° 11, p. 1428-1435, nov. 2008, doi: 10.1016/j.exphem.2008.06.012.

- [92] « gene_therapy.pdf ». Consulté le: 1 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://aliquote.org/pub/gene_therapy.pdf
- [93] « CRISPR/Cas9 : de la recherche à l'application thérapeutique », *J. Fr. Ophthalmol.*, vol. 46, n° 4, p. 398-407, avr. 2023, doi: 10.1016/j.jfo.2022.10.008.
- [94] B. Jordan, « CRISPR-Cas9, une nouvelle donne pour la thérapie génique - Chroniques génomiques », *médecine/sciences*, vol. 31, n° 11, Art. n° 11, nov. 2015, doi: 10.1051/medsci/20153111018.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بأجميل الذي يستحقونه .
- وأبأن أأمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرية في أأعالصحة مررضي هدي في الأول .
- وأبأن لأأفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأبأن أأقوم بأواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأبأن لأأستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة



٢٠٢٣

أطروحة رقم: 236

سنة : 2023

فقر دم دياموند - بلاكفان الفيزيولوجيا المرضية والعلاج أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرفه

السيدة أميمة المهداوي

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : فقر دم دياموند - بلاكفان؛ نقص كريات الدم الحمراء؛ اعتلال الريبوسوم

أعضاء لجنة المناقشة :

رئيس اللجنة

السيد عز العرب مسرار

مدير الأطروحة

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة سعاد بنكيران

عضو

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد أنس جعايدي

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد حفيظ الزاهد

أستاذ في علم الدم البيولوجي