

# Bulletin recherche

Filière MCGRE

N°4 - Avril 2019



© FREERANGE

**MCGRE**

FILIERE SANTÉ MALADIES RARES

# Table des matières

Le point sur .....	3
Echange avec .....	4
Quelques études cliniques .....	6
Appels à projets .....	7
Bibliographie .....	10

## Etude « Caractéristiques cliniques et biologiques d'une série de patients avec une xérocytose héréditaire »

### Contexte et objectif

La stomatocytose héréditaire avec hématies déshydratées, encore appelée xérocytose héréditaire, est caractérisée par une hémolyse chronique associée à d'autres particularités non-hématologiques qui compliquent souvent le diagnostic précis. Les xérocytoses héréditaires sont dues à des mutations de gènes qui codent des protéines de canaux ioniques. Lorsque ces protéines fonctionnent mal, il se produit une dérégulation des entrées et sorties d'ions (potassium, calcium ...) dans le globule rouge, qui peut alors gonfler et éclater, ou comme dans les xérocytoses héréditaires, se concentrer. Le test le plus efficace actuellement, appelé ektacytométrie en gradient osmotique, et qui mesure la déformabilité des globules rouges, permet de diagnostiquer cette pathologie. Cependant, il n'est réalisé que par quelques laboratoires spécialisés.

Le but de cette étude était d'établir des corrélations entre les mutations responsables de xérocytose héréditaire et l'expression de la maladie, afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge de la maladie.

### Méthode

Cette étude rétrospective a été réalisée en utilisant les données de patients collectées entre 1993 et 2017 au laboratoire d'hématologie de l'hôpital Bicêtre. Les caractères cliniques et biologiques, ainsi que les génotypes ont été analysés chez des patients et leurs familles, qui avaient été diagnostiqués pour une xérocytose héréditaire.

#### L'étude en quelques chiffres :

- nombre de patients inclus : 126 (64 cas index et 62 membres de la famille)
- période d'inclusion : 1993-2017
- site d'inclusion : hôpital Bicêtre

### Résultats

Deux types de mutations ont été identifiés : la mutation PIEZO1 dans 49 familles, et la mutation KCNN4 dans 6 familles. Ces résultats confirment d'autres travaux, mais sur une plus grande série de patients. Ils ont aussi montré que les tests génétiques étaient nécessaires pour diagnostiquer les mutations dans KCNN4, alors que le test standard (ektacytométrie) ne le permet pas.

En outre, aucune corrélation claire entre le type de mutation et l'expression clinique de la maladie n'avait encore été établie. Dans cette série, les porteurs d'une mutation KCNN4 présentaient une hémolyse plus sévère et une déshydratation des globules rouges moins importante. Les auteurs ont proposé de considérer la xérocytose due à PIEZO1 et celle due à KCNN4 comme deux pathologies distinctes, et de nommer la xérocytose due à KCNN4 « Canalopathie de Gardos ».

➔ Les résultats de cette étude ont été publiés en janvier 2019 dans la revue Haematologica (<http://doi.org/10.3324/haematol.2018.205328>).

## Pr Loïc Garçon, hématologue

Service d'hématologie biologique, CHU Amiens & laboratoire d'hématologie, CHU Bicêtre

### → Pouvez-vous nous décrire le contexte de cette étude ?

Le but de l'étude était de mieux caractériser les différents points d'appel cliniques et biologiques dans la xérocytose héréditaire.

En effet, des études utilisant l'ektacytométrie faites depuis de nombreuses années à l'hôpital Bicêtre avaient montré une très grande hétérogénéité dans les points d'appel, et la présentation classique d'anémie hémolytique n'était pas toujours au premier plan. Par exemple, des patients avec hémolyse modérée mais qui présentaient des surcharges en fer incompréhensibles, des complications de thrombose après splénectomie ou des œdèmes périnataux, et pour lesquels le diagnostic de stomatocytose avait été posé, nous avaient été adressés. Nous avons pu identifier 126 patients de 64 familles qui avaient bénéficié d'un diagnostic de xérocytose héréditaire soit par ektacytométrie (pour la majorité des patients) soit par analyse moléculaire lorsque nous avions de très fortes présomptions que l'ektacytométrie n'avait pas été suffisante pour porter le diagnostic. Nous avons repris de façon rétrospective tous les diagnostics faits en ektacytométrie ainsi que les analyses des mutations génétiques pour voir s'il y avait des particularités cliniques ou biologiques en fonction des mutations sous-jacentes et à quelle fréquence. L'idée était de regarder les manifestations cliniques et biologiques au diagnostic (image à un temps t) pour déterminer ce qui a motivé les examens pour rechercher une xérocytose héréditaire.

### → Quel est le lien entre cette étude et la cohorte nationale des stomatocytoses ?

Il existe en effet une cohorte nationale des stomatocytoses, sous la responsabilité du Dr Corinne Guitton et du Dr Véronique Picard au CHU Bicêtre. Les données des patients inclus dans notre étude étaient très peu reliées entre elles en dehors de l'ektacytométrie, avec des prises en charge multi-sites le plus souvent. Ce travail a montré qu'il était nécessaire de créer une cohorte pour relier les informations ; il a permis de développer cette cohorte en incluant de nouveaux patients et d'envisager des études prospectives.

### → Avez-vous rencontré des difficultés particulières pour mener cette étude ?

Depuis le début de la période d'inclusion (1993), beaucoup de patients étaient perdus de vue. Il a fallu les recontacter pour mettre à jour les données et pour collecter leur consentement pour analyse génétique, procédure qui n'était pas formalisée à l'époque. Nous avons pu retrouver certains patients, mais plus nous remontions dans le temps, plus les données étaient incomplètes : diagnostic génétique, bilan martial, histoire clinique et néonatale étaient parfois manquants. Nous avons pu malgré tout collecter suffisamment de données pour présenter des résultats significatifs.

### → Quels sont les principaux résultats, les perspectives, les suites à donner ?

Notre publication est actuellement la plus précise sur la description des phénotypes cliniques, biologiques et sur la génétique des xérocytoses héréditaires.

Nous avons mis en évidence une hémolyse très souvent modérée, accompagnée d'autres manifestations dépendantes du génotype, par exemple :

- une forte incidence d'œdèmes périnataux dans les mutations PIEZO1,
- des complications thrombotiques après splénectomie chez quasiment tous les patients avec une mutation PIEZO1.

Ces manifestations étaient très faiblement retrouvées dans les mutations Gardos, mais il faudrait bien sûr confirmer ces résultats sur un plus grand nombre de cas (seulement six familles avec cette mutation).

Sur le plan de la prise en charge, ces résultats nous permettent de proposer des recommandations importantes :

- surveillance en maternité de niveau III avec échographie obstétricale au minimum mensuelle pour les couples dont au moins un parent est porteur de stomatocytose héréditaire,
- ne pas splénectomiser les patients avec une stomatocytose héréditaire, afin d'éviter les thromboses,
- adapter les traitements chélateurs avec l'avancée en âge des patients car nous avons confirmé l'augmentation des surcharges en fer avec le temps.

Concernant le diagnostic, nous avons montré que si l'ektacytométrie était quasiment toujours diagnostique lorsqu'il s'agit d'une mutation PIEZO1, les mutations Gardos n'étaient souvent pas identifiées (ektacytométrie normale) et nécessitaient de recourir à une analyse génétique.

Sur le plan génétique, nous avons mis en évidence des mutations PIEZO1 très hétérogènes. Nous avons confirmé certaines mutations récurrentes, déjà décrites, et en avons identifié d'autres. Il est très difficile d'établir une corrélation entre les manifestations cliniques et le type de mutation. Concernant les mutations Gardos, nous en avons essentiellement rencontré une récurrente et identifié une nouvelle.

La prochaine étape sera de mettre en place une étude prospective basée sur la cohorte nationale pour étudier l'évolution de la pathologie avec le temps. D'autre part, il existe actuellement un besoin en tests fonctionnels, qui permettraient de savoir si une mutation donnée impacte négativement ou non l'hydratation du globule rouge. Cela commence à être décrit dans la littérature, avec par exemple l'emploi de techniques électrophysiologiques (« Patch-clamp »). Il faut renforcer cette approche fonctionnelle dans les études.

# Quelques études cliniques

Pathologie	Intitulé du projet	Investigateur principal (ou investigateur pour la France)	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
<b>drépanocytose</b>	<b>DREPHAPLO :</b> étude multicentrique de phase II non randomisée évaluant un conditionnement réduit pour la greffe de cellules souches haplo-identiques chez des patients avec une drépanocytose sévère	Dr Nathalie Dhédin (hôpital Saint Louis)	Recrutement en cours (patients de 13 à 40 ans), CHI Créteil, Keocyt, Association ACTIV, NCT03240731
<b>drépanocytose</b>	<b>MIDAS :</b> étude épidémiologique sur la mortalité infantile en Afrique	Pr Brigitte Ranque (hôpital européen Georges Pompidou)	Etude en cours, Fondation Pierre Fabre
<b>drépanocytose</b>	<b>DREAM<sup>2</sup> :</b> étude exploratoire, observationnelle, prospective de la microcirculation cérébrale chez des enfants drépanocytaires par approche multimodale	Dr Valentine Brousse (hôpital Necker-Enfants malades)	Etude terminée (patients de 6 à 16 ans), Institut Imagine, NCT02909283
<b>drépanocytose</b>	<b>DREVAC :</b> étude monocentrique randomisée, contrôlée de phase II évaluant l'immunogénicité d'une stratégie vaccinale « prime boost » PCV + PSV chez des adultes drépanocytaires	Pr Yves Levy (hôpital Henri Mondor)	Etude en cours (patients ≥ 18 ans), PHRC, NCT02274415
<b>drépanocytose</b>	<b>DREPAMUSCLE :</b> étude contrôlée non randomisée évaluant la fonction musculaire de patients drépanocytaires	Dr Giovanna Cannas (Hospices Civils de Lyon)	Recrutement en cours (patients de 15 à 60 ans), NCT03243812
<b>drépanocytose</b>	<b>DREAPNEE :</b> étude contrôlée non randomisée évaluant l'impact de l'apnée du sommeil sur la sévérité clinique des patients drépanocytaires	Dr Emeric Stauffer (Hospices Civils de Lyon)	Recrutement en cours (patients de 15 à 50 ans), NCT03753854
<b>drépanocytose &amp; bêta-thalassémie</b>	<b>LTF 303 :</b> suivi à long terme des sujets traités par une thérapie génique ex-vivo utilisant des cellules souches hématopoïétiques autologues transduites avec un vecteur lentiviral	Pr Marina Cavazzana (hôpital Necker-Enfants malades)	Etude en cours (patients jusqu'à 50 ans), Bluebird Bio, NCT02633943

Si vous souhaitez d'autres exemples d'études, n'hésitez pas à consulter nos précédentes éditions. Vous pouvez les retrouver sur le site internet de la filière à l'adresse suivante : [www.filiere-mcgre.fr](http://www.filiere-mcgre.fr)

## Appel Flash dans le domaine de la science ouverte

L'Agence nationale de la recherche (ANR) vient de lancer un appel Flash dans le domaine de la science ouverte. Cet appel vise à demander à la communauté scientifique de proposer comment elle peut appliquer les principes de la science ouverte à propos des données de la recherche.

**Date limite de dépôt des dossiers : lundi 27 mai 2019**

➔ Plus d'informations :

<https://anr.fr/fr/detail/call/appel-flash-science-ouverte-pratiques-de-recherche-et-donnees-ouvertes/>

---

## Prix Christian Nezelof - Imagine

L'association pour l'étude de la pathologie pédiatrique et l'institut des maladies génétiques Imagine proposent des prix destinés à honorer des travaux contribuant à la connaissance des maladies de l'enfant.

Ces prix s'adressent à de jeunes pédiatres, pathologistes, chercheurs ou à des étudiants de niveau master, doctorat ou post-doctorat, âgés de moins de 40 ans le jour du dépôt de dossier. Le candidat doit être premier ou dernier signataire du travail proposé.

Les travaux présentés devront être originaux, achevés, publiés ou acceptés (avec lettre d'acceptation) en 2018-2019 et concerner directement ou indirectement les causes et mécanismes des maladies du fœtus et de l'enfant, ou apporter des progrès à leurs méthodes d'investigation ou à leur traitement.

**Date limite de dépôt des dossiers : vendredi 31 mai 2019**

➔ Plus d'informations :

<http://www.sfpediatrie.com/bourse/prix-christian-nezelof-imagine>

---

## Fondation Mustela - bourses recherche

Les bourses de la Fondation Mustela contribuent au financement de recherches au niveau doctoral ou post-doctoral et couvrent un vaste champ de recherches : psychologie, sociologie, sciences humaines cliniques, psychiatrie relative à la périnatalité, à la parentalité et à l'enfant. Le montant de la dotation est de 12 000 euros.

**Date limite de dépôt des dossiers : lundi 3 juin 2019**

➔ Plus d'informations :

[https://pro.fondationmustela.com/prix-et-bourses/bourses-de-recherche?\\_ga=2.172006819.1453494275.1556618690-45916322.1556618690](https://pro.fondationmustela.com/prix-et-bourses/bourses-de-recherche?_ga=2.172006819.1453494275.1556618690-45916322.1556618690)

---

## Fondation Mustela - prix de recherche action

Le Prix de recherche action de la Fondation Mustela soutient des actions innovantes menées par des praticiens de terrain et/ou des chercheurs. Chaque année, un nouveau thème est proposé par le comité scientifique. Le montant de la dotation s'élève à 8000 euros.

**Date limite de dépôt des dossiers : lundi 3 juin 2019**

➔ Plus d'informations :

[https://pro.fondationmustela.com/prix-et-bourses/prix-de-recherche-action?\\_ga=2.4429619.1453494275.1556618690-45916322.1556618690](https://pro.fondationmustela.com/prix-et-bourses/prix-de-recherche-action?_ga=2.4429619.1453494275.1556618690-45916322.1556618690)

---

## Appel à projets pour le registre européen RDMM

Dans le cadre du programme de recherche « Horizon 2020 », l'Union européenne a décidé de financer pour une durée de 5 ans (2018-2022) un projet de recherche intitulé « Solve RD – Solving the unsolved Rare Diseases ». Ce projet a pour but d'établir un réseau européen « Rare Disease Models & Mechanisms » (RDMM-Europe) et financera 50 Seeding Grants de 20 000€ chacun pour des projets qui permettront de confirmer rapidement les gènes potentiellement responsables de maladies rares et d'analyser les mécanismes moléculaire sous-jacents.

**Date limite de dépôt des dossiers : dimanche 30 juin 2019**

➔ Plus d'informations :

<http://solve-rd.eu/rdmm-europe/>

---

## Fondation Mustela - prix de pédiatrie sociale

Proposé en partenariat avec la Société Française de Pédiatrie (SFP), le prix de pédiatrie sociale de la Fondation Mustela soutient un projet initié par une équipe pédiatrique de terrain, en faveur de l'enfant dans son environnement avec pour objectif d'améliorer sa santé et sa vie familiale, et de renforcer ses liens dans la communauté. Le montant de la dotation est de 10 000 euros.

**Date limite de dépôt des dossiers : lundi 1er juillet 2019**

➔ Plus d'informations :

[https://pro.fondationmustela.com/prix-et-bourses/prix-de-pediatrie-sociale?\\_ga=2.161127229.1453494275.1556618690-45916322.1556618690](https://pro.fondationmustela.com/prix-et-bourses/prix-de-pediatrie-sociale?_ga=2.161127229.1453494275.1556618690-45916322.1556618690)

---

## Appel à projets Fondation pour la Recherche Médicale 2019 : prix Line Pomaret-Delalande

Chaque année, le Prix Line Pomaret-Delalande est décerné à un(e) doctorant(e) pour la réalisation d'une thèse de sciences sur les maladies rares. Toutes les maladies rares sont concernées à l'exception des cancers rares. Les projets de thèse devront en priorité porter sur la physiopathologie et/ou sur le traitement d'une maladie rare. Le montant du Prix Line Pomaret-Delalande est de 102 600 € pour 3 ans. Il est destiné à financer un contrat doctoral pendant 3 ans.

**Date limite de dépôt des dossiers : mardi 16 juillet 2019**

➔ Plus d'informations :

[https://www.frm.org/upload/pdf/espace-chercheur/ao\\_prix\\_pomaret2019.pdf?utm\\_source=unica-chercheur&utm\\_medium=e-mail&utm\\_content=Lettre-I1904XNA1AE&utm\\_campaign=Lettre-2019](https://www.frm.org/upload/pdf/espace-chercheur/ao_prix_pomaret2019.pdf?utm_source=unica-chercheur&utm_medium=e-mail&utm_content=Lettre-I1904XNA1AE&utm_campaign=Lettre-2019)

---

## APITHEM 2019 - Appel à projets interrégional thématique «maladies rares et cancers rares»

L'objectif de cet appel à projets est de permettre à des professionnels de santé de l'inter-région de mener à bien un projet de recherche permettant de mieux connaître et évaluer les maladies rares et cancers rares afin de pouvoir réaliser dans un deuxième temps des études de plus grande envergure.

**Date limite de dépôt des dossiers : se rapprocher de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) à laquelle vous êtes rattaché(e) afin de connaître cette information**

➔ Plus d'informations :

<http://www.girci-soho.fr/content/apithem-2019>

---

## Amorçage de jeunes équipes 2019 – Fondation pour la Recherche Médicale

La Fondation pour la Recherche Médicale reconduit son appel à projets destiné à de jeunes chercheurs de haut niveau, français ou étrangers, désireux de rejoindre une structure de recherche française pour mettre en place et animer une nouvelle équipe de recherche.

Cet appel à projets vise à renforcer le potentiel de recherche de structures qui ont, dans le cadre d'un appel à candidatures international, déjà sélectionné le/la candidat(e) qu'elles souhaitent accueillir.

Le but est d'apporter un premier soutien indispensable à l'installation de l'équipe avant l'obtention d'autres financements et, dans le cas d'un chercheur non-statutaire, avant qu'il ne soit reçu aux concours de recrutement des organismes publics de recherche ou d'enseignement supérieur.

**Date limite de dépôt des dossiers (2 sessions) : jeudi 5 septembre 2019 & jeudi 31 octobre 2019**

➔ Plus d'informations :

[https://www.frm.org/upload/chercheurs/pdf/ao\\_amorçage2019.pdf?utm\\_source=unica-chercheur&utm\\_medium=e-mail&utm\\_content=I1904XNA1AE&utm\\_campaign=Lettre-chercheur-2019](https://www.frm.org/upload/chercheurs/pdf/ao_amorçage2019.pdf?utm_source=unica-chercheur&utm_medium=e-mail&utm_content=I1904XNA1AE&utm_campaign=Lettre-chercheur-2019)

---

## Fondation Air Liquide

La Fondation soutient des projets scientifiques dans les domaines suivants :

- protection de l'environnement : contribuer à préserver l'atmosphère de notre planète, notamment la qualité de l'air,
- santé / respiration : améliorer la fonction respiratoire et le métabolisme des gaz dans le corps humain dans le domaine de la santé ou les domaines de l'exploration (espace, plongée sous-marine, sport),
- éducation scientifique : soutien à l'éducation scientifique dans les domaines qui précèdent (musées en particulier),
- développement local : soutenir des micro-initiatives qui contribuent à l'amélioration des conditions de vie des communautés dans les domaines suivants : accès à l'eau, à l'énergie et aux soins, environnement, handicap, micro-entrepreneuriat, éducation & formation, social...

**Date limite : soumission tout au long de l'année**

➔ Plus d'informations :

<https://www.fondationairliquide.com/fondation-comment-deposer-projet/deposer-projet#content>

---

## Appel à projets GIRCI SOHO – Fondation Maladies Rares

Le Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-ouest Outre-Mer Hospitalier (GIRCI SOHO) et la Fondation Maladies Rares s'associent pour co-financer un appel à projets commun consacré en 2019 aux études de faisabilité/études pilotes portant sur les maladies rares et cancers rares. L'objectif de cet appel à projets est de permettre à des professionnels de santé de l'inter-région de mener à bien un projet de recherche permettant de mieux les connaître, de mieux les évaluer dans l'objectif de pouvoir réaliser dans un deuxième temps des études de plus grande envergure.

Les types de projets ciblés sont des études cliniques pilotes, des preuves de concept, des approches physiopathologiques impliquant la personne humaine (définition RIPH Loi Jardé) pouvant déboucher sur des essais thérapeutiques, ou des travaux portant sur des collections biologiques existantes ou des bases de données et ayant un impact direct sur le patient, dans la perspective d'une soumission ultérieure à un appel à projets inter-régional (PHRCI) ou national, voire international.

L'enveloppe de 350 000 € permettra de financer 7 projets à 50 000 €.

**Durée maximale indicative des projets : 2 ans**

**Sélection** : conseil scientifique le jeudi 12 décembre 2019 composé d'un rapporteur clinicien par établissement membre du GIRCI SOHO, et co-présidé par le coordonnateur médical du GIRCI et un représentant médical de la Fondation maladies rares.

➔ Plus d'informations :

<http://www.girci-soho.fr/content/apithem-2019>

---

## Abetalipoprotéinémie

### → Normal serum ApoB48 and red cells vitamin E concentrations after supplementation in a novel compound heterozygous case of abetalipoproteinemia

Di Filippo M, Collardeau Frachon S, Janin A, Rajan S, Marmontel O, Decourt C, Rubio A, Nony S, Dumont S, Cuerq C, Charrière S, Moulin P, Lachaux A, Hussain MM, Bozon D, Peretti N.

Atherosclerosis. 2019 Mar 3;284:75-82. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.016

## Anémie dysérythroïétique congénitale

### → Stem cell transplantation for congenital dyserythropoietic anemia. An analysis from the European society for blood and marrow transplantation

Miano M, Eikema DJ, Aljurf M, Van't Veer PJ, Öztürk G, Wöfl M, Smiers F, Schulz A, Socié G, Vettenranta K, Diaz de Heredia C, Zecca M, Maertens J, Rovira M, Sierra J, Uckan-Cetinkaya D, Skorobogatova E, Antmen AB, Dalle JH, Markiewicz M, Hamladji RM, Kitra-Roussou V, La Nasa G, Kriván G, Al-Seiraihy A, Giardino S, Risitano AM, Peffault de Latour R, Dufour C.

Haematologica. 2019 Jan 24. pii:haematol.2018.206623. doi: 10.3324/haematol.2018.206623

### → The pathogenesis, diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anaemia type I

Roy NBA, Babbs C.

Br J Haematol. 2019 May;185(3):436-449. doi:10.1111/bjh.15817

## Déficit en pyruvate kinase

### → How we manage patients with pyruvate kinase deficiency

Grace RF, Mark Layton D, Barcellini W.

Br J Haematol. 2019 Mar;184(5):721-734. doi:10.1111/bjh.15758

### → Worldwide study of hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency

van Straaten S, Bierings M, Bianchi P, Akiyoshi K, Kanno H, Serra IB, Chen J, Huang X, van Beers E, Ekwattanakit S, Güngör T, Kors WA, Smiers F, Raymakers R, Yanez L, Sevilla J, van Solinge W, Segovia JC, van Wijk R.

Haematologica. 2018 Feb;103(2):e82-e86. doi: 10.3324/haematol.2017.177857

## Drépanocytose

### → Differential gene expression analysis of sickle cell anemia in steady and crisis state

Zanette DL, Santiago RP, Leite IPR, Santana SS, da Guarda C, Maffili VV, Ferreira JRD, Adanho CSA, Yahouedehou SCMA, Menezes IL, Goncalves MS.

Ann Hum Genet. 2019 Jan 30. doi: 10.1111/ahg.12290

### → Recombinant erythropoietin as alternative to red cell transfusion in sickle cell disease

Ferreira FA, Benites BD, Costa FF, Gilli S, Olalla-Saad ST.

Vox Sang. 2019 Feb;114(2):178-181. doi: 10.1111/vox.12750

➔ **Association between MTHFR 677C>T polymorphism and vascular complications in sickle cell disease: A meta-analysis**

Lakkakula BVKS.

Transfus Clin Biol. 2019 Jan 10. pii: S1246-7820(19)30003-5. doi: 10.1016/j.tracl.2019.01.003

➔ **Neurologic Complications of Sickle Cell Disease**

Farooq S, Testai FD.

Curr Neurol Neurosci Rep. 2019 Feb 28;19(4):17. doi: 10.1007/s11910-019-0932-0

➔ **Hematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell anemia: The parents' experience**

Cavadini R, Drain E, Bernaudin F, D'Autume C, Giannica D, Giraud F, Baubet T, Taïeb O.

Pediatr Transplant. 2019 Feb 20:e13376. doi:10.1111/ptr.13376

➔ **Hydroxyurea Safe and Effective for Sickle Cell Anemia**

Friedrich MJ.

JAMA. 2019 Feb 19;321(7):637. doi: 10.1001/jama.2019.0592

➔ **Automatic depletion with Spectra Optia allows a safe 16% reduction of red blood cell pack consumption in exchanged sickle cell anemia patients**

Hequet O, Poutrel S, Connes P, Revesz D, Chelghoum Y, Kebaili K, Cannas G, Gauthier A, Guironnet-Paquet A, Vocanson M, Nicolas JF, Renoux C, Raba M, Cognasse F, Bertrand Y, Hot A, Joly P.

Transfusion. 2019 Feb 12. doi: 10.1111/trf.15188

➔ **Influence of alpha thalassemia on clinical and laboratory parameters among nigerian children with sickle cell anemia**

Olatunya OS, Albuquerque DM, Adekile A, Costa FF.

J Clin Lab Anal. 2019 Feb;33(2):e22656. doi:10.1002/jcla.22656

➔ **Hydroxyurea reduces cerebral metabolic stress in patients with sickle cell anemia**

Fields ME, Williams KP, Ragan D, Binkley MM, Mirro A, Fella S, Hulbert ML, Blinder M, Eldeniz C, Vo K, Shimony JS, Chen Y, McKinstry RC, An H, Lee JM, Ford AL.

Blood. 2019 Mar 11. pii: blood-2018-09-876318. doi:10.1182/blood-2018-09-876318

➔ **Haemolysis in sickle cell anaemia: effects of polymorphisms in alpha-globin gene regulatory elements**

Milton JN, Shaikho EM, Steinberg MH.

Br J Haematol. 2019 Mar 10. doi: 10.1111/bjh.15852

➔ **Double-Blind Clinical Trial of Arginine Supplementation in the Treatment of Adult Patients with Sickle Cell Anemia**

Eleutério RMN, Nascimento FO, Araújo TG, Castro MF, Filho TPA, Filho PAM, Eleutério J Jr, Elias DBD, Lemes RPG.

Adv Hematol. 2019 Feb 3;2019:4397150. doi: 10.1155/2019/4397150

➔ **Sickle cell retinopathy: What we now understand using optical coherence tomography angiography. A systematic review.**

Leitão Guerra RL, Leitão Guerra CL, Bastos MG, de Oliveira AHP, Salles C.

Blood Rev. 2019 May;35:32-42. doi:10.1016/j.blre.2019.03.001

➔ **Abnormal submaximal cardiopulmonary exercise parameters predict impaired peak exercise performance in sickle cell anemia patients**

Powell AW, Alsaied T, Niss O, Fleck RJ, Malik P, Quinn CT, Mays WA, Taylor MD, Chin C.

Pediatr Blood Cancer. 2019 Jun;66(6):e27703. doi: 10.1002/pbc.27703

➔ **Index of Pain Experience in Sickle Cell Anaemia (IPESCA): development from daily pain diaries and initial findings from use with children and adults with sickle cell anaemia**

Kawadler JM, Slee A, Stotesbury H, Koelbel M, Balfour P, Saunders DE, Rees D, Howard J, Inusa B, Pelidis M, Kesse-Adu R, Chakravorty S, Awogbade M, Clark CA, Kirkham FJ, Liossi C.

Br J Haematol. 2019 Mar 5. doi:10.1111/bjh.15841

➔ **Effect of chronic opioid therapy on pain and survival in a humanized mouse model of sickle cell disease**

Tran H, Sagi V, Leonce Song-Naba W, Wang Y, Mittal A, Lamarre Y, Zhang L, Gupta K.

Blood Adv. 2019 Mar 26;3(6):869-873. doi:10.1182/bloodadvances.2018024299

➔ **Autologous adipose-derived stem cell for painful leg ulcers in patients with sickle cell disease. A preliminary study**

Farina Junior JA, De Santis GC, Orellana MD, Silva-Pinto AC, de Oliveira Guirro EC, de Carvalho CS, Zampar AG, Coltro PS, Tirapeli LF, Covas DT.

Br J Haematol. 2019 Mar 28. doi:10.1111/bjh.15891

➔ **Normal Saline Bolus Use in Pediatric Emergency Departments is Associated with Worse Pain Control in Children with Sickle Cell Anemia and Vaso-occlusive Pain**

Carden MA, Brousseau DC, Ahmad FA, Bennett J, Bhatt S, Bogie A, Brown K, Casper TC, Chapman LL, Chumpitazi CE, Cohen D, Dampier C, Ellison AM, Grasemann H, Hickey RW, Hsu LL, Leibovich S, Powell E, Richards R, Sarnaik S, Weiner DL, Morris CR; Sickle Cell Disease Arginine Study Group and the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN).

Am J Hematol. 2019 Mar 27. doi:10.1002/ajh.25471

➔ **Inhaled steroids associated with decreased macrophage markers in nonasthmatic individuals with sickle cell disease in a randomized trial**

Langer AL, Leader A, Kim-Schulze S, Ginzburg Y, Merad M, Glassberg J.

Ann Hematol. 2019 Apr;98(4):841-849. doi: 10.1007/s00277-019-03635-9

➔ **High prevalence of altered sudomotor function in homozygous sickle cell patients: influence of age and anaemia**

Affes Z, Lionnet F, Livrozet M, Santin A, Frochot V, Letavernier E, Lefaucheur JP, Haymann JP.

Br J Haematol. 2019 Apr 1. doi: 10.1111/bjh.15892

➔ **The indirect health effects of malaria estimated from health advantages of the sickle cell trait**

Uyoga S, Macharia AW, Ndila CM, Nyutu G, Shebe M, Awuondo KO, Mturi N, Peshu N, Tsofa B, Scott JAG, Maitland K, Williams TN.

Nat Commun. 2019 Feb 20;10(1):856. doi: 10.1038/s41467-019-08775-0

→ **Atypical  $\beta$ -S haplotypes: classification and genetic modulation in patients with sickle cell anemia**

Okumura JV, Silva DGH, Torres LS, Belini-Junior E, Venancio LPR, Carrocini GCS, Nascimento PP, Lobo CLC, Bonini-Domingos CR.

J Hum Genet. 2019 Mar;64(3):239-248. doi: 10.1038/s10038-018-0554-4

→ **Biochemical effects and safety of Gum arabic (Acacia Senegal) supplementation in patients with sickle cell anemia**

Kaddam LA, Fdl-Elmula I, Eisawi OA, Abdelrazig HA, Elnimeiri MK, Saeed AM.

Blood Res. 2019 Mar;54(1):31-37. doi:10.5045/br.2019.54.1.31

→ **Hydroxyurea use among children with sickle cell anemia**

Reeves SL, Jary HK, Gondhi JP, Raphael JL, Lisabeth LD, Dombkowski KJ.

Pediatr Blood Cancer. 2019 Jun;66(6):e27721. doi: 10.1002/pbc.27721

## Sphérocytose héréditaire

→ **The hemostasis system in children with hereditary spherocytosis**

Seregina EA, Poletaev AV, Bondar EV, Vuimo TA, Ataulakhanov FI, Smetanina NS.

Thromb Res. 2019 Apr;176:11-17. doi: 10.1016/j.thromres.2019.02.004

→ **Dietary fatty acids fine-tune Piezo1 mechanical response**

Romero LO, Massey AE, Mata-Daboïn AD, Sierra-Valdez FJ, Chauhan SC, Cordero-Morales JF, Vásquez V.

Nat Commun. 2019 Mar 13;10(1):1200. doi: 10.1038/s41467-019-09055-7

## Thalassémies

→ **Genetic determinants related to pharmacological induction of foetal haemoglobin in transfusion-dependent HbE- $\beta$  thalassaemia**

Biswas S, Nag A, Ghosh K, Ray R, Roy K, Bandyopadhyay A, Bhattacharyya M.

Ann Hematol. 2019 Feb;98(2):289-299. doi: 10.1007/s00277-018-3536-x

→ **Antibody persistence 5 years after a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic patients with  $\beta$ -thalassemia: assessing the need for booster**

Papadatou I, Lagousi T, Kattamis A, Spoulou V.

Ann Hematol. 2019 Mar;98(3):775-779. doi: 10.1007/s00277-019-03615-z

→ **Hepatocellular Carcinoma in  $\beta$ -Thalassemia Patients: Review of the Literature with Molecular Insight into Liver Carcinogenesis**

Finianos A, Matar CF, Taher A.

Int J Mol Sci. 2018 Dec 17;19(12). pii: E4070. doi:10.3390/ijms19124070

→ **Role of platelets in thrombin generation amongst patients with non-transfusion-dependent thalassaemia**

Tan CW, Wong WH, Idros R, Chan YH, Kaur H, Tng ARK, Lee LH, Ng HJ, Ang AL.

Ann Hematol. 2019 Apr;98(4):861-868. doi:10.1007/s00277-018-3579-z

—> **The burden of psychiatric illnesses in adult patients with beta-thalassemia: a 5-year nationwide inpatient evaluation in the United States**

Patel K, Bhivandkar S, Desai R, Antin T.

Ann Hematol. 2019 Apr;98(4):851-860. doi:10.1007/s00277-018-3557-5

—> **Evaluation of the suitability of the World Health Organization International Reference Reagent for Hb A(2) quantitation (89/666) for continued use**

De la Salle B, Stephens AD, Wild BJ, Harteveld CL, Hyde K.

Int J Lab Hematol. 2019 Apr;41(2):262-270. doi: 10.1111/ijlh.12966

—> **Red blood cell alloimmunisation in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review**

Franchini M, Forni GL, Marano G, Cruciani M, Mengoli C, Pinto V, De Franceschi L, Venturelli D, Casale M, Amerini M, Capuzzo M, Grazzini G, Masiello F, Pati I, Veropalumbo E, Vaglio S, Pupella S, Liunbruno GM.

Blood Transfus. 2019 Jan;17(1):4-15. doi: 10.2450/2019.0229-18

—> **Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia**

Ansari SH, Lassi ZS, Khowaja SM, Adil SO, Shamsi TS.

Cochrane Database Syst Rev. 2019 Mar 16;3:CD012064. doi: 10.1002/14651858.CD012064

## Hémoglobinopathies – Autres maladies du globule rouge

—> **New insights into the links between hypoxia and iron homeostasis**

Renassia C, Peyssonnaud C.

Curr Opin Hematol. 2019 May;26(3):125-130. doi:10.1097/MOH.0000000000000494

—> **Elevated tricuspid regurgitation velocity in congenital hemolytic anemias: Prevalence and laboratory correlates**

Yates AM, Joshi VM, Aygun B, Moen J, Smeltzer MP, Govindaswamy D, Dowdy J, Cotton A, Kang G, Ware RE, Hankins JS.

Pediatr Blood Cancer. 2019 Mar 25:e27717. doi: 10.1002/pbc.27717

—> **Mesenchymal stromal cells as treatment or prophylaxis for acute or chronic graft-versus-host disease in haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients with a haematological condition**

Fisher SA, Cutler A, Doree C, Brunskill SJ, Stanworth SJ, Navarrete C, Girdlestone J.

Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan 30;1:CD009768. doi: 10.1002/14651858.CD009768

## Toutes maladies rares

—> **The patient's view on rare disease trial design – a qualitative study**

Gaasterland CMW, van der Weide MCJ, du Prie-Olthof MJ, Donk M, Kaatee MM, Kaczmarek R, Lavery C, Leeson-Beevers K, O'Neill N, Timmis O, van Nederveen V, Vroom E, van der Lee JH.

Orphanet J Rare Dis. 2019 Feb 7;14(1):31. doi:10.1186/s13023-019-1002-z