

Bulletin recherche

Filière MCGRE

N°3 - Janvier 2019



© FREERANGE

MCGRE

FILIERE SANTÉ MALADIES RARES

Table des matières

Le point sur	3
Echange avec	4
Quelques études cliniques	7
Appels à projets	9
Bibliographie	12

Etude « Information de la parentèle en génétique humaine »

Contexte et objectif

L'information de la parentèle constitue l'un des problèmes éthiques majeurs de la nouvelle génétique. En France, la loi de bioéthique révisée en 2011 a ouvert la possibilité pour les patients qui le souhaitent d'autoriser, dans certaines conditions, les professionnels de la génétique à contacter directement leurs apparentés à risque. Au-delà de ce dispositif, d'autres acteurs, comme les médecins généralistes pourraient cependant jouer un rôle dans ce processus.

Cette étude a cherché à mettre en évidence quel pourrait être le rôle du médecin de famille et dans quelle mesure la loi de bioéthique est applicable en l'état.

Méthode

Cette étude qualitative, sociologique de type ethnographique est basée sur des observations et des entretiens semi-directifs, et inclut des patients et des généticiens.

L'étude en quelques chiffres :

- début des inclusions : 2014
- nombre de patients : 59
- nombre de professionnels de la génétique : 16
- 3 sites participants : Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge, Hôpital Henri Mondor (Pr Galactéros), service de génétique, Institut Curie (Pr Stoppa-Lyonnet), service de médecine génétique, CHU de Montréal (Dr El Haffaf)
- fin des inclusions : 2016

Coordination : Sandrine de Montgolfier (Iris, Université Paris-Est Créteil)

Financement : Institut National du Cancer

➔ Les résultats de cette étude ont été publiés dans la Revue d'épidémiologie et de santé publique (<https://doi.org/10.1016/j.respe.2018.07.003>).

Benjamin Derbez, Maître de conférences en sociologie, enseignant-chercheur

Université de Bretagne occidentale, Brest



→ Qu'est ce qu'une information génétique à caractère familial et quel est son champ d'application ?

Pour ce projet de recherche, nos collègues juristes se sont particulièrement penchés sur ce problème. La très grande variété de maladies génétiques rend assez compliqué le fait d'avoir des procédures uniformes pour informer les apparentés, car la gravité, le mode de transmission, etc. ne sont pas toujours les mêmes. Selon les pathologies, l'impact de l'information génétique peut varier. L'information peut concerner soit le cercle le plus large de la famille ou un cercle relativement restreint. Une des conclusions de notre enquête est qu'un travail d'adaptation de la mesure légale est réalisé par les acteurs de terrain (les médecins et conseillers en génétique), et ceci de manière « négociée » avec les patients. Une loi générale ne peut pas être applicable de manière strictement identique dans tous les cas. Cette étude a notamment mis en lumière tout le travail de mise en application concrète de la loi dans les cas particuliers de chaque pathologie, et ensuite face à chaque cas particulier que représente un patient, un malade ou une famille.

→ Que dit la loi en cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins ?

De manière schématique, on peut dire que la loi de bioéthique révisée en 2011 rend obligatoire la transmission de l'information aux apparentés qui peuvent être concernés. Cette transmission peut se faire selon deux modalités que nous avons appelées voies « directe » et « indirecte » :

La voie « directe » est la transmission directe par le patient (ou l'apparenté) concerné aux membres de sa famille. Dans la voie « indirecte » l'information passe par les professionnels en génétique tels que les médecins cliniciens, le conseiller en génétique ou les médecins qui sont à l'origine de la demande du test de diagnostic initial. Dans ce cas, la personne qui ne souhaiterait pas transmettre elle-même l'information à sa famille peut solliciter l'aide du professionnel de santé pour qu'il informe lui-même les apparentés. La condition est que le patient fournisse un certain nombre de renseignements sur les personnes concernées (nom, adresse). Les décrets d'application de la loi de bioéthique mis en place permettent aux professionnels de santé de transmettre l'information tout en préservant l'anonymat de la personne diagnostiquée initialement (le « cas index »), au moyen d'un courrier type rédigé par le législateur et qui peut être envoyé par voie postale. Ce courrier indique qu'un test génétique a été effectué chez l'un des membres de la famille et qu'il a donné lieu à un diagnostic de pathologie grave qui pourrait concerner le destinataire du courrier, qui de ce fait est invité à se rapprocher, s'il le souhaite, d'une consultation génétique ou de conseil génétique dans un établissement de santé. Le professionnel en génétique précisera qu'il est à disposition pour donner des détails sur l'anomalie génétique repérée, lors d'un rendez-vous que la personne peut demander.

C'est toujours à la personne qui a consenti à faire le test de choisir la voie d'information de la famille, donc de consentir éventuellement à ce que ce soit un professionnel qui informe ses apparentés de l'existence d'une anomalie génétique familiale les concernant potentiellement.

→ **Pouvez-vous nous décrire l'objectif de votre projet d'information de la parentèle en génétique humaine à l'origine de l'article ?**

Dans ce projet, nous nous sommes intéressés aux conditions de mise en œuvre de la mesure législative dans plusieurs services. Le constat de terrain est qu'il y avait chez certains professionnels une inquiétude quant à la transmission effective de l'information en question aux apparentés, par-delà le consentement donné. Dans le cas où le patient est d'accord pour informer lui-même, certains professionnels s'interrogeaient également sur le fait que les patients le fassent réellement et comment. En effet, il arrive parfois que des patients disent avec bonne foi qu'ils transmettront l'information mais que pour diverses raisons, ils n'y parviennent pas. Nous avons effectivement pu confirmer dans cette étude la difficulté pour les patients de communiquer ce type d'information.

Finalement, nous avons constaté que la loi n'était pas simplement une manière pour les médecins et les généticiens de se protéger en cas de non transmission d'une information vitale dont ils avaient connaissance. La question pouvait aussi être interprétée comme une façon de se prémunir contre d'éventuelles accusations de non-assistance à personne en danger, liée au secret médical. Or nous avons pu voir que, derrière cette question de l'information des apparentés, il y avait un véritable enjeu de prévention pour les professionnels interrogés.

→ **Quels ont été les critères de sélection des familles et des professionnels de santé dans votre enquête ?**

Nous avons travaillé avec 3 services : deux services d'oncogénétique travaillant sur les prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire, l'un à Paris et l'autre à Montréal ; un service de consultation génétique chez des patients atteints de pathologies du globule rouge en Ile-de-France.

Nous avons été frappés par rapport à cette question de prévention familiale d'avoir un recoupement sur la question du médecin généraliste. Cela n'était pas attendu dans notre étude. Le rôle potentiel du médecin généraliste dans le processus d'information a été révélé en travaillant dans les deux types de services alors que les pathologies prises en charge étaient très différentes. Aussi bien en oncologie que dans le cas des pathologies génétiques du globule rouge, il s'est avéré que le médecin généraliste peut avoir un rôle dans le suivi de la transmission de l'information dans les familles. En d'autres termes, nous nous sommes aperçus que les généticiens qui s'inquiétaient de la transmission effective des informations dans les familles cherchaient des relais pour s'assurer que l'information ait réellement été transmise. Le Pr Galactéros, par exemple, était très sensible à la notion de personnages clés dans une famille et au fait qu'il faut souvent s'assurer que l'information sera transmise à la « bonne » personne, celle qui a un rôle d'informateur au sein de la famille. Mais à côté de cela, il y avait aussi une recherche de relais auprès de collègues professionnels. Le gynécologue par exemple, dans le domaine de l'oncogénétique ou le médecin généraliste pouvaient avoir ce rôle de relais dans la mesure où ils effectuent un suivi des patients après le diagnostic.

→ **Les données de ce travail vous ont-elles permis de dire comment le médecin généraliste pourrait être acteur de la diffusion des informations génétiques au sein des familles ?**

Le médecin généraliste est apparu comme un relais potentiel pour les entretiens avec les médecins généticiens mais aussi avec les patients. C'est une piste qui a été évoquée à de nombreuses reprises. Dans les entretiens menés dans l'unité des maladies génétiques du globule rouge avec environ 60 patients atteints d'hémochromatose d'origine génétique et de drépanocytose, on trouve fréquemment cette « figure » du médecin généraliste, notamment au stade du diagnostic avec des récits d'errance thérapeutique (difficultés à poser un diagnostic). Dans l'article, nous avons insisté sur l'hémochromatose d'origine génétique car le médecin généraliste joue un rôle fondamental dans la prise en charge de cette pathologie. En effet, il intervient dans le diagnostic, puis dans l'orientation efficace du patient dans un parcours adapté.

Dans certains cas, le médecin généraliste avait d'emblée joué ce rôle d'informateur de la famille car il avait une connaissance de la famille des patients. Je pense par exemple à un patient qui nous a rapporté que son médecin généraliste lui avait demandé de venir en consultation directement avec ses deux enfants parce qu'il suspectait une forme génétique d'hémochromatose.

L'idée de l'étude était donc aussi de démontrer qu'une nouvelle articulation entre les soins primaires et les soins spécialisés est possible.

→ Qu'avez-vous cherché à mettre en perspective ?

A l'issue de ce travail, les perspectives sont multiples mais les deux grands enjeux qui se dégagent sont :

- la formation et la sensibilisation des médecins généralistes aux problématiques des maladies génétiques et à l'information des apparentés, car la méconnaissance de ces maladies par les médecins généralistes induit une errance thérapeutique, même si l'on demande déjà beaucoup aux généralistes en termes de prévention,
- concernant la question de la transmission de l'information aux apparentés, on peut dire qu'elle est appelée à rester d'actualité, au-delà du cas des maladies génétiques identifiées, si l'on considère la montée en puissance de la médecine personnalisée et du séquençage du génome des individus. De plus en plus d'informations génétiques seront produites et poseront la question de l'information de la parentèle. Il faudra donc rester vigilant sur cette question.

Quelques études cliniques

Pathologie	Intitulé du projet	Investigateur principal (ou investigateur pour la France)	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
drépanocytose	HDL2 : variation du bilan lipidique des patients drépanocytaires adultes SS et SC en fonction du phénotype clinique à l'état de base et lors de complications	Dr Marie-Laure Lalanne-Mistrih (CHU de Pointe-à-Pitre/ Abymes)	Recrutement en cours (patients ≥ 18 ans), PHRC interrégional 2012
drépanocytose	IDEAL : identification de prédicteurs précoces dans la drépanocytose pour permettre une médecine personnalisée	Pr Mariane de Montalembert (hôpital Necker-Enfants Malades)	Recrutement en cours (patients de 6 à 18 ans), Institut Imagine
drépanocytose	SOMMEDREP : évaluation systématique des troubles respiratoires au cours du sommeil chez l'enfant drépanocyttaire	Dr Malika Benkerrou (hôpital Robert Debré)	Recrutement en cours (patients de 2 à 6 ans), PHRC 2010 NCT01565954
drépanocytose	NEODREP II : suite de l'étude NEODREP sur l'évaluation de 15 années de dépistage néonatal de la drépanocytose dans la région Nord de l'Île-de-France.	Dr Malika Benkerrou (hôpital Robert Debré)	Recrutement non commencé (patients de 0 à 18 ans), Mécénat LVMH
drépanocytose	MUSICODREP (étude pilote) : étude pilote évaluant les effets d'un programme de musicothérapie sur la douleur de crise vaso-occlusive chez le patient drépanocyttaire.	Dr Sylvain Le Jeune (hôpital Avicenne)	Recrutement en cours (patients ≥ 18 ans), Appel d'offre interne GHPPSSD (APHP), NCT03639805
drépanocytose	PADRE : ADN plasmatique et remodelage vasculaire chez le patient drépanocyttaire	Dr Sylvain Le Jeune (hôpital Avicenne)	Recrutement en cours (patients ≥ 18 ans), ADDMEDICA et bourse SNFMI, NCT02721472
drépanocytose	impact de la drépanocytose sur la vie quotidienne des personnes atteintes de syndromes drépanocytaires majeurs	Pr Frédéric Galactéros (hôpital Henri Mondor)	Recrutement en cours (patients ≥ 18 ans), Association SAMG
drépanocytose & sphérocytose	étude de la déformabilité des globules rouges drépanocytaires et sphérocytaires en microfluidique	Dr Emmanuelle Bernit (hôpital de la Timone)	Recrutement en cours

Pathologie	Intitulé du projet	Investigateur principal (ou investigateur pour la France)	Statut, N° clinicaltrials.gov et/ou financement
drépanocytose	OXYCKLE : étude multicentrique, en double aveugle, randomisée contre placebo évaluant l'effet de l'oxygénothérapie pour la prise en charge des crises vaso-occlusives dans la drépanocytose	Dr Jean-Benoit Arlet (hôpital européen Georges Pompidou)	Recrutement non commencé (patients ≥ 18 ans), PHRC national 2017
drépanocytose	DREPARIC : étude prospective multicentrique évaluant un conditionnement réduit pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans la drépanocytose	Dr Nathalie Dhedin (hôpital Saint Louis)	Recrutement non commencé (patients ≥ 15 ans), PHRC national 2018
drépanocytose	SIKAMIC : étude multicentrique, en double aveugle, randomisée contre placebo évaluant les effets de l'hydroxycarbamide sur l'albuminurie chez les patients drépanocytaires	Pr Pablo Bartolucci (hôpital Henri Mondor)	Recrutement non commencé ADDMEDICA 2017 (patients ≥ 18 ans), 2018-002899-41 (Eudract)
thalassémie	Projet national d'évaluation de l'état de santé des patients atteints de bêta-thalassémie majeure ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques	Dr Isabelle Thuret (hôpital de la Timone)	Recrutement en cours AORC APHM 2011

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

Appels à projets

Appel à projet «Consolidator Grant 2018» par le Conseil Européen de la Recherche (ERC-COG-2018)

Cet appel s'adresse à des chercheurs ayant un parcours scientifique prometteur et qui souhaitent consolider leur équipe de recherche.

Éligibilité : les candidats doivent avoir obtenu leur thèse entre 8 et 12 ans avant le 1er janvier 2019, soit entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2011. Une extension de la fenêtre d'éligibilité est possible dans certains cas.

Budget total de 602 millions d'euros pour financer environ 301 bourses

Date limite pour la soumission des candidatures : jeudi 7 février 2019

➔ Plus d'informations :

http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/wp/2018-2020/erc/h2020-wp19-erc_en.pdf

European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD)

Dans le cadre du programme européen conjoint sur les Maladies Rares, l'Agence Nationale de la Recherche, en collaboration avec 23 pays, lance le 1er appel à projets sur « les projets de recherche pour accélérer le diagnostic et/ou explorer la progression et les mécanismes des maladies rares ».

Date limite de dépôt des pré-dossiers : vendredi 15 février 2019

Date limite de soumission des dossiers : mardi 11 juin 2019

➔ Plus d'informations :

<http://www.agence-nationale-recherche.fr/fileadmin/aap/2019/aap-ejp-rd-2019.pdf>

L'accompagnement dans la maladie de l'enfant

Proposé par le fonds de dotation Mécénat Servier, cet appel à projets a pour objectif de soutenir des initiatives ambitieuses bénéficiant directement aux enfants malades. Les projets sélectionnés doivent favoriser l'amélioration de la qualité de vie des enfants tout en leur permettant de devenir acteur principal de leur guérison.

Date limite : 18 février 2019

➔ Plus d'informations :

<https://servier.com/fr/engagements/mecenat/presentation-de-lappel-a-projet/>

Appel à projets transnational en médecine personnalisée 2019 dans le cadre de l'ERA-NET : ERA PerMed

L'ANR s'associe à 22 pays pour lancer un appel à projets transnational en « médecine personnalisée : recherche multidisciplinaire vers la mise en œuvre » ("Personalised Medicine: Multidisciplinary Research towards Implementation") dans le cadre de l'ERA-NET : ERA PerMed en médecine personnalisée.

Les objectifs de cet appel à projets sont de soutenir des projets de recherche transnationaux dans le domaine de la médecine personnalisée ; d'encourager et permettre les collaborations interdisciplinaires vers la mise en œuvre de la médecine personnalisée en combinant la recherche préclinique et / ou clinique avec des aspects de la bio-informatique et une recherche sur les aspects éthiques, juridiques et sociaux pertinents et / ou une recherche sur l'optimisation des systèmes de soins, et d'encourager et permettre les collaborations transnationales entre des groupes de recherche académique (équipes de recherche des universités, établissements d'enseignement supérieur, institutions de recherche publiques), la recherche clinique/santé publique (équipes de recherche hospitalières/santé publique, établissements de santé et autres organisations de santé).

Date limite de soumission des pré-propositions : 07 mars 2019

Date limite de soumission des propositions complètes : 17 juin 2019

➔ Plus d'informations :

<http://www.agence-nationale-recherche.fr/fileadmin/aap/2019/aap-permed-2019-v2.pdf>

Estime de Soi & Handicap

La Fondation L'Oréal et la Fondation Internationale de la Recherche Appliquée sur le Handicap (FIRAH) ont ouvert un appel à projets de recherche appliquée intitulé « Estime de soi et handicap ». Celui-ci a pour but d'améliorer l'accompagnement des personnes handicapées dans l'affirmation de leur dignité et identité, et de participer au changement de regard nécessaire de la société envers ces dernières.

Date limite : clôture de la réception des lettres d'intention : 25 mars 2019

Clôture de la réception des dossiers complets : 30 septembre 2019

➔ Plus d'informations :

<https://www.firah.org/fr/appel-projets-estime-de-soi-handicap-2019.html>

Précarité & handicap

Cet appel à projets lancé par la FIRAH, la Fondation Maaf Initiatives et Handicap et la Croix Rouge Française concerne les différentes situations et populations suivantes :

- la précarité et pauvreté en général, définie comme une absence totale ou partielle de ressources.
- l'ensemble des personnes handicapées :
 1. qui présentent une déficience physique, sensorielle, intellectuelle ou psychique,
 2. sont soit des enfants, des adultes ou des personnes avançant en âge,
 3. et vivant à domicile, en institution, en foyer de vie, sans domicile fixe ou en milieu carcéral etc.

Date limite : clôture de la réception des lettres d'intention : 25 mars 2019 à minuit

Clôture de la réception des dossiers complets : 30 septembre 2019 à minuit

➔ Plus d'informations :

<https://www.firah.org/fr/appel-a-projets-precarite-et-handicap-2019.html>

Salariés aidants

La FIRAH, le CCAH et Klésia ouvrent également un appel à projets de recherche appliquée sur le thème des salariés aidants, ces personnes qui aident au quotidien, bien souvent, des personnes handicapées de toutes tranches d'âge (enfants, adultes et personnes âgées) et de tous les types et degrés de déficience physique, sensorielle, intellectuelle et psychique.

Date limite : clôture de la réception des lettres d'intention : 25 mars 2019 à minuit

Clôture de la réception des dossiers complets : 30 septembre 2019 à minuit

➔ Plus d'informations :

<https://www.firah.org/fr/appel-a-projets-salaries-aidants-2019.html>

Bourses France L'Oréal-UNESCO « pour les femmes et la science »

Créées en 2007, les Bourses France L'Oréal-UNESCO Pour les Femmes et la Science ont pour but de promouvoir la participation des jeunes femmes dans la science. Ce programme identifie et récompense de jeunes chercheuses dans les sciences formelles, les sciences du vivant et de l'environnement, les sciences de la matière, les sciences de l'ingénieur et technologiques.

Date limite : 14 avril 2019

➔ Plus d'informations :

<https://www.forwomeninscience.com/fr/fellowships/217394880>

Handicaps et douleurs

La Fondation APICIL lance son nouvel appel à projets : « handicaps et douleurs », ouvert aux chercheurs, soignants et associations dans toute la France jusqu'au 30 avril 2019.

L'appel à projets est doté de 75 000 €, destinés à financer des projets de recherche ou des projets pilotes pour une meilleure prise en charge de la douleur des personnes en situation de handicap.

Date limite : 30 avril 2019

➔ Plus d'informations :

http://www.fondation-apicil.org/categorie.php?categorie_id=12&sscategorie_id=68&article_id=780

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>

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>

Déficit en cytochrome B5 réductase de Type II

→ Cellular and molecular mechanisms of recessive hereditary methaemoglobinaemia type II

Siendones E, Ballesteros M, Navas P.

J Clin Med. 2018 Oct 10;7(10). pii: E341. doi: 10.3390/jcm7100341

Déficit en G6PD

→ Dietary restrictions for people with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

La Vieille S, Lefebvre DE, Khalid AF, Decan MR, Godefroy S.

Nutr Rev. 2019 Feb 1;77(2):96-106. doi: 10.1093/nutrit/nuy053

→ Evaluation of a novel quantitative test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: bringing quantitative testing for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency closer to the patient

Pal S, Bansil P, Bancone G, Hrutkay S, Kahn M, Gornsawun G, Penpitchaporn P, Chu CS, Nosten F, Domingo GJ.

Am J Trop Med Hyg. 2019 Jan;100(1):213-221. doi: 10.4269/ajtmh.18-0612

→ Field evaluation of quantitative point of care diagnostics to measure glucose-6-phosphate dehydrogenase activity

Alam MS, Kibria MG, Jahan N, Thriemer K, Hossain MS, Douglas NM, Phru CS, Khan WA, Price RN, Ley B.

PLoS One. 2018 Nov 2;13(11):e0206331. doi: 10.1371/journal.pone.0206331. eCollection 2018

Déficit en pyruvate kinase

→ Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency

Bianchi P, Fermo E, Glader B, Kanno H, Agarwal A, Barcellini W, Eber S, Hoyer JD, Kuter DJ, Maia TM, Mañu-Pereira MDM, Kalfa TA, Pissard S, Segovia JC, van Beers E, Gallagher PG, Rees DC, van Wijk R; with the endorsement of EuroBloodNet, the European Reference Network in Rare Hematological Diseases.

Am J Hematol. 2019 Jan;94(1):149-161. doi: 10.1002/ajh.25325

→ Appraisal of patient-reported outcome measures in analogous diseases and recommendations for use in phase II and III clinical trials of pyruvate kinase deficiency

Salek MS, Ionova T, Johns JR, Oliva EN.

Qual Life Res. 2018 Nov 19. doi: 10.1007/s11136-018-2025-y

Déficit en phosphoglucose isomérase

→ A novel mutation of glucose phosphate isomerase (GPI) causing severe neonatal anemia due to GPI deficiency

Burger NCM, van Wijk R, Bresters D, Schell EA.

J Pediatr Hematol Oncol. 2018 Dec 21. doi: 10.1097/MPH.0000000000001393

➔ Association of matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation with transcranial doppler velocities in children with sickle cell anemia

Bernaudin F, Verlhac S, Peffault de Latour R, Dalle JH, Brousse V, Petras E, Thuret I, Paillard C, Neven B, Galambrun C, Divialle-Doumdo L, Pondarré C, Guitton C, Missud F, Runel C, Jubert C, Elana G, Ducros-Miralles E, Drain E, Taïeb O, Arnaud C, Kamdem A, Malric A, Elmaleh-Bergès M, Vasile M, Leveillé E, Socié G, Chevret S; DREPAGREFFE Trial Investigators.

JAMA. 2019 Jan 22;321(3):266-276. doi: 10.1001/jama.2018.20059

➔ A phase 1/2 ascending dose study and open-label extension study of voxelotor in patients with sickle cell disease

Howard J, Hemmaway CJ, Telfer P, Layton DM, Porter J, Awogbade M, Mant T, Gretler DD, Dufu K, Hutchaleelaha A, Patel M, Siu V, Dixon S, Landsman N, Tonda M, Lehrer-Graiwer J.

Blood. 2019 Jan 17. pii: blood-2018-08-868893. doi: 10.1182/blood-2018-08-868893

➔ Hydroxyurea for children with sickle cell anemia in Sub-Saharan Africa

Tshilolo L, Tomlinson G, Williams TN, Santos B, Olupot-Olupot P, Lane A, Ayygun B, Stuber SE, Latham TS, McGann PT, Ware RE; REACH Investigators.

N Engl J Med. 2019 Jan 10;380(2):121-131. doi: 10.1056/NEJMoa1813598. Epub 2018 Dec 1

➔ Clinical outcomes associated with sickle cell trait: a systematic review

Naik RP, Smith-Whitley K, Hassell KL, Umeh NI, de Montalembert M, Sahota P, Haywood C Jr, Jenkins J, Lloyd-Puryear MA, Joiner CH, Bonham VL, Kato GJ.

Ann Intern Med. 2018 Nov 6;169(9):619-627. doi: 10.7326/M18-1161. Epub 2018 Oct 30

➔ Resolution of sickle cell disease-associated inflammation and tissue damage with 17R-resolvin D1

Matte A, Recchiuti A, Federti E, Koehl B, Mintz T, El Nemer W, Tharaux PL, Brousse V, Andolfo I, Lamolinara A, Weinberg O, Siciliano A, Norris PC, Riley IR, Iolascon A, Serhan CN, Brugnara C, De Franceschi L.

Blood. 2019 Jan 17;133(3):252-265. doi: 10.1182/blood-2018-07-865378. Epub 2018 Nov 7

➔ Risk factors for hospitalizations and readmissions among individuals with sickle cell disease: results of a U.S. survey study

Cronin RM, Hankins JS, Byrd J, Pernell BM, Kassim A, Adams-Graves P, Thompson A, Kalinyak K, DeBaun M, Treadwell M.

Hematology. 2019 Dec;24(1):189-198. doi: 10.1080/16078454.2018.1549801

➔ Oxidative stress, antioxidant capacity, biomolecule damage, and inflammation symptoms of sickle cell disease in children

Biswal S, Rizwan H, Pal S, Sabnam S, Parida P, Pal A.

Hematology. 2019 Dec;24(1):1-9. doi: 10.1080/10245332.2018.1498441. Epub 2018 Jul 16

➔ Emerging pharmacotherapeutic approaches for the management of sickle cell disease

Torres L, Conran N.

Expert Opin Pharmacother. 2019 Feb;20(2):173-186. doi: 10.1080/14656566.2018.1548610. Epub 2018 Nov 30

➔ Drepa-opia: a pilot study to determine the predictive factors of morphine use and consumption in hospitalized adult patients with sickle cell disease

Sabrie M, Cannas G, Tazarourte K, Poutrel S, Connes P, Hot A, Renoux C, Fattoum J, Joly P.

Hemoglobin. 2019 Jan 3:1-8. doi: 10.1080/03630269.2018.1529602

➔ **Altered blood rheology and impaired pressure-induced cutaneous vasodilation in a mouse model of combined type 2 diabetes and sickle cell trait**

Skinner S, Connes P, Sigaudo-Roussel D, Lo M, Liu KL, Nader E, Josset-Lamaugarny A, Charrin E, Martin C, Romanet-Faes C, Diaw M, Pialoux V, Fromy B.

Microvasc Res. 2019 Mar;122:111-116. doi: 10.1016/j.mvr.2018.11.014. Epub 2018 Dec 1

➔ **Maternal sickle cell disease and twin pregnancy: a case series and review of the literature**

Cardosa D, Ridout A, Nanda S, Howard J, Robinson SE, Oteng-Ntim E.

Hematology. 2019 Dec;24(1):148-158. doi: 10.1080/10245332.2018.1535534. Epub 2018 Oct 21. Review

➔ **Student perspectives on managing sickle cell disease at school**

Haridasa N, DeBaun MR, Sanger M, Mayo-Gamble TL.

Pediatr Blood Cancer. 2019 Feb;66(2):e27507. doi: 10.1002/pbc.27507. Epub 2018 Nov 1

➔ **Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference**

Lobitz S, Telfer P, Cela E, Allaf B, Angastiniotis M, Backman Johansson C, Badens C, Bento C, Bouva MJ, Canatan D, Charlton M, Coppinger C, Daniel Y, de Montalembert M, Ducoroy P, Dulin E, Fingerhut R, Frömmel C, García-Morin M, Gulbis B, Holtkamp U, Inusa B, James J, Kleanthous M, Klein J, Kunz JB, Langabeer L, Lapoumeroulie C, Marcao A, Marín Soria JL, McMahon C, Ohe-ne-Frempong K, Périni JM, Piel FB, Russo G, Sainati L, Schmutz M, Streetly A, Tshilolo L, Turner C, Venturelli D, Vilarinho L, Yahyaoui R, Elion J, Colombatti R; with the endorsement of EuroBloodNet, the European Reference Network in Rare Haematological Diseases.

Br J Haematol. 2018 Nov;183(4):648-660. doi: 10.1111/bjh.15600. Epub 2018 Oct 18

➔ **New insights into red cell rheology and adhesion in patients with sickle cell anaemia during vaso-occlusive crises**

Lapoumeroulie C, Connes P, El Hoss S, Hierso R, Charlot K, Lemonne N, Elion J, Le Van Kim C, Romana M, Hardy-Dessources MD.

Br J Haematol. 2018 Nov 22. doi: 10.1111/bjh.15686

➔ **Vaccines for preventing invasive Salmonella infections in people with sickle cell disease**

Odey F, Okomo U, Oyo-Ita A.

Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 5;12:CD006975. doi: 10.1002/14651858.CD006975.pub4

➔ **Objectively measured physical activity levels and sedentary time in children and adolescents with sickle cell anemia**

Melo HN, Stoots SJ, Pool MA, Carvalho VO, Aragão MLC, Gurgel RQ, Agyemang C, Cipolotti R.

PLoS One. 2018 Dec 6;13(12):e0208916. doi: 10.1371/journal.pone.0208916

➔ **Balancing exercise risk and benefits: lessons learned from sickle cell trait and sickle cell anemia**

Liem RI.

Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):418-425. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.418

➔ **Moderate-intensity endurance-exercise training in patients with sickle-cell disease without severe chronic complications (EXDRE): an open-label randomized controlled trial**

Gellen B, Messonnier LA, Galactéros F, Audureau E, Merlet AN, Rupp T, Peyrot S, Martin C, Féasson L, Bartolucci P; EXDRE collaborative study group.

Lancet Haematol. 2018 Nov;5(11):e554-e562. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30163-7

—> **The genetic landscape of cerebral steno-occlusive arteriopathy and stroke in sickle cell anemia**

Amlie-Lefond C, Flanagan J, Kanter J, Dobyns WB.

J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Nov;27(11):2897-2904. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.004

—> **Hydroxyurea can be used in children with sickle cell disease and cerebral vasculopathy for the prevention of chronic complications? A meta-analysis**

Núñez RM, Figueroa CAP, García-Perdomo HA.

J Child Health Care. 2019 Jan 3:1367493518814922. doi: 10.1177/1367493518814922

—> **A common molecular signature of patients with sickle cell disease revealed by microarray meta-analysis and a genome-wide association study**

Ben Hamda C, Sangeda R, Mwita L, Meintjes A, Nkya S, Panji S, Mulder N, Guizani-Tabbane L, Benkahla A, Makani J, Ghedira K; H3ABioNet Consortium.

PLoS One. 2018 Jul 6;13(7):e0199461. doi: 10.1371/journal.pone.0199461

—> **Key components of pain management for children and adults with sickle cell disease**

Brandow AM, DeBaun MR.

Hematol Oncol Clin North Am. 2018 Jun;32(3):535-550. doi: 10.1016/j.hoc.2018.01.014

—> **Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: assessment of transfusion protocols during two time periods**

Campbell-Lee SA, Gvozdjan K, Choi KM, Chen YF, Saraf SL, Hsu LL, Gordeuk VR, Strauss RG, Triulzi DJ.

Transfusion. 2018 Jul;58(7):1588-1596. doi: 10.1111/trf.14588

—> **Clinical manifestations of sickle cell disease in India: misconceptions and reality**

Ain D, Mohanty D.

Curr Opin Hematol. 2018 May;25(3):171-176. doi: 10.1097/MOH.0000000000000422

—> **Haploidentical bone marrow transplantation with post-transplantation cyclophosphamide plus thiotepa improves donor engraftment in patients with sickle cell anemia: results of an international learning collaborative**

de la Fuente J, Dhedin N, Koyama T, Bernaudin F, Kuentz M, Karnik L, Socié G, Culos KA, Brodsky RA, DeBaun MR, Kassim AA.

Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Nov 28. pii: S1083-8791(18)30772-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.11.027

—> **Quality of life among caregivers of sickle cell disease patients: a cross sectional study**

Madani BM, Al Raddadi R, Al Jaouni S, Omer M, Al Awa MI.

Health Qual Life Outcomes. 2018 Sep 10;16(1):176. doi: 10.1186/s12955-018-1009-5

—> **A qualitative study of chronic pain and self-management in adults with sickle cell disease**

Matthie N, Ross D, Sinha C, Khemani K, Bakshi N, Krishnamurti L.

J Natl Med Assoc. 2018 Sep 25. pii: S0027-9684(18)30215-3. doi: 10.1016/j.jnma.2018.08.001

—> **Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease**

Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S.

Cochrane Database Syst Rev. 2017 Oct 10;10:CD003427. doi: 10.1002/14651858.CD003427.pub4

➔ **Simultaneous polymerization and adhesion under hypoxia in sickle cell disease**

Papageorgiou DP, Abidi SZ, Chang HY, Li X, Kato GJ, Karniadakis GE, Suresh S, Dao M.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Sep 18;115(38):9473-9478. doi: 10.1073/pnas.1807405115

➔ **Promise of gene therapy to treat sickle cell disease**

Romero Z, DeWitt M, Walters MC.

Expert Opin Biol Ther. 2018 Nov;18(11):1123-1136. doi: 10.1080/14712598.2018.1536119

➔ **Does sickle cell disease have a psychosomatic component? A particular focus on anxiety and depression**

Toumi ML, Merzoug S, Boulassel MR.

Life Sci. 2018 Oct 1;210:96-105. doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.066

➔ **Hydroxyurea therapy modulates sickle cell anemia red blood cell physiology: Impact on RBC deformability, oxidative stress, nitrite levels and nitric oxide synthase signalling pathway**

Nader E, Grau M, Fort R, Collins B, Cannas G, Gauthier A, Walpurgis K, Martin C, Bloch W, Poutrel S, Hot A, Renoux C, Thevis M, Joly P, Romana M, Guillot N, Connes P.

Nitric Oxide. 2018 Dec 1;81:28-35. doi: 10.1016/j.niox.2018.10.003

➔ **Hydroxyurea - an essential medicine for sickle cell disease in Africa**

Luzzatto L, Makani J.

N Engl J Med. 2019 Jan 10;380(2):187-189. doi: 10.1056/NEJMe1814706

➔ **A microfluidic approach to study the effect of mechanical stress on erythrocytes in sickle cell disease**

Lizarralde Iragorri MA, El Hoss S, Brousse V, Lefevre SD, Dussiot M, Xu T, Ferreira AR, Lamarre Y, Silva Pinto AC, Kashima S, Lapoumériou C, Covas DT, Le Van Kim C, Colin Y, Elion J, François O, Le Pioufle B, El Nemer W.

Lab Chip. 2018 Sep 26;18(19):2975-2984. doi: 10.1039/c8lc00637g

➔ **Conjugate Haemophilus influenzae type b vaccines for sickle cell disease**

Allali S, Chalumeau M, Launay O, Ballas SK, de Montalembert M.

Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 20;8:CD011199. doi: 10.1002/14651858.CD011199.pub3

Thalassémies

➔ **Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with beta-thalassemia**

Piga A, Perrotta S, Gamberini MR, Voskaridou E, Melpignano A, Filosa A, Caruso V, Pietrangelo A, Longo F, Tartaglione I, Borgna-Pignatti C, Zhang X, Laadem A, Sherman ML, Attie KM.

Blood. 2019 Jan 7. pii: blood-2018-10-879247. doi: 10.1182/blood-2018-10-879247

➔ **Intrabone hematopoietic stem cell gene therapy for adult and pediatric patients affected by transfusion-dependent β -thalassemia**

Marktel S, Scaramuzza S, Cicalese MP, Giglio F, Galimberti S, Lidonnici MR, Calbi V, Assanelli A, Bernardo ME, Rossi C, Calabria A, Milani R, Gattillo S, Benedicenti F, Spinozzi G, Aprile A, Bergami A, Casiraghi M, Consiglieri G, Masera N, D'Angelo E, Mirra N, Origa R, Tartaglione I, Perrotta S, Winter R, Coppola M, Viarengo G, Santoleri L, Graziadei G, Gabaldo M, Valsecchi MG, Montini E, Naldini L, Cappellini MD, Ciceri F, Aiuti A, Ferrari G.

Nat Med. 2019 Jan 21. doi: 10.1038/s41591-018-0301-6

→ **Influence of patient-reported outcomes on the treatment effect of deferasirox film-coated and dispersible tablet formulations in the ECLIPSE trial: a post-hoc mediation analysis**

Taher AT, Origa R, Perrotta S, Kouraklis A, Belhoul K, Huang V, Han J, Bruederle A, Bobbili P, Duh MS, Porter JB.

Am J Hematol. 2019 Jan 20. doi: 10.1002/ajh.25408

→ **Denosumab effects on serum levels of the bone morphogenetic proteins antagonist noggin in patients with transfusion-dependent thalassemia and osteoporosis**

Voskaridou E, Ntanasis-Stathopoulos I, Christoulas D, Sonnleitner L, Papaefstathiou A, Dimopoulou M, Missbichler A, Kanellias N, Repa K, Papatheodorou A, Peppas M, Hawa G, Terpos E.

Hematology. 2019 Dec;24(1):318-324. doi: 10.1080/16078454.2019.1570617

→ **Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in β -thalassemia**

Rivella S.

Blood. 2019 Jan 3;133(1):51-58. doi: 10.1182/blood-2018-07-815928. Epub 2018 Nov 6. Review

→ **Association of GSTT1/GSTM1 and ApoE variants with left ventricular diastolic dysfunction in thalassaemia major patients**

Singh MM, Kumar R, Tewari S, Agarwal S.

Hematology. 2019 Dec;24(1):20-25. doi: 10.1080/10245332.2018.1502397. Epub 2018 Aug 10

→ **Development of a patient-reported outcomes symptom measure for patients with nontransfusion-dependent thalassemia (NTDT-PRO[©])**

Taher A, Viprakasit V, Cappellini MD, Sutcharitchan P, Ward R, Mahmoud D, Laadem A, Khan A, Gwaltney C, Harding G, Attie K, Zhang X, Zou J, Pariseau J, Hu XH, Kattamis A.

Am J Hematol. 2019 Feb;94(2):171-176. doi: 10.1002/ajh.25343. Epub 2018 Nov 26

→ **β -Thalassemia heterozygote state detrimentally affects health expectation**

Graffeo L, Vitrano A, Scondotto S, Dardanoni G, Pollina Addario WS, Giambona A, Sacco M, Di Maggio R, Renda D, Taormina F, Triveri A, Attanasio M, Glud C, Maggio A.

Eur J Intern Med. 2018 Aug;54:76-80. doi: 10.1016/j.ejim.2018.06.009

→ **Clinical trial on the effects of thalidomide on hemoglobin synthesis in patients with moderate thalassemia intermedia**

Ren Q, Zhou YL, Wang L, Chen YS, Ma YN, Li PP, Yin XL.

Ann Hematol. 2018 Oct;97(10):1933-1939. doi: 10.1007/s00277-018-3395-5

→ **Potential new approaches to the management of the Hb Bart's hydrops fetalis syndrome: the most severe form of β -thalassemia**

King AJ, Higgs DR.

Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):353-360. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.353

Sphérocytose héréditaire

→ **The fluid membrane determines mechanics of erythrocyte extracellular vesicles and is softened in hereditary spherocytosis**

Vorselen D, van Dommelen SM, Sorkin R, Piontek MC, Schiller J, Döpp ST, Kooijmans SAA, van Oirschot BA, Versluijs BA, Bierings MB, van Wijk R, Schiffelers RM, Wuite GJL, Roos WH.

Nat Commun. 2018 Nov 23;9(1):4960. doi: 10.1038/s41467-018-07445-x

→ Quantitative measurement of red cell surface protein expression reveals new biomarkers for hereditary spherocytosis

Huisjes R, Satchwell TJ, Verhagen LP, Schiffelers RM, van Solinge WW, Toye AM, van Wijk R.

Int J Lab Hematol. 2018 Aug;40(4):e74-e77. doi: 10.1111/ijlh.12841

Xérocytose héréditaire

→ Clinical and biological features in PIEZO1-hereditary xerocytosis and Gardos-channelopathy: A retrospective series of 126 patients

Picard V, Guitton C, Thuret I, Rose C, Bendelac L, Ghazal K, Aguilar-Martinez P, Badens C, Barro C, Bénéteau C, Berger C, Cathébras P, Deconinck E, Delaunay J, Durand JM, Firah N, Galactéros F, Godeau B, Jaïs X, de Jaureguiberry JP, Le Stradic C, Lifermann F, Maffre R, Morin G, Perrin J, Proulle V, Ruivard M, Toutain F, Lahary A, Garçon L.

Haematologica. 2019 Jan 17. pii: haematol.2018.205328. doi: 10.3324/haematol.2018.205328

Hémoglobinopathies – Autres maladies du globule rouge

→ Deferasirox in children with transfusion-dependent thalassemia or sickle cell anemia: A large cohort real-life experience from Turkey (REACH-THEM)

Antmen B, Karakas Z, Yesilipek MA, Küpesiz OA, Sasmaz I, Uygun V, Kurtoglu E, Oktay G, Aydogan G, Akın M, Salcioglu Z, Vergin C, Kazancı EG, Ünal S, Çalışkan Ü, Aral YZ, Türkkkan E, Meral Günes A, Tunç B, Gümrük F, Ayhan AC, Söker M, Koç A, Oymak Y, Ertem M, Timur Ç, Yıldırım Y, Irken G, Apak H, Biner B, Eren TG, Isık Balcı Y, Koçak Ü, Karasu G, Akkaynak D, Patiroglu T.

Eur J Haematol. 2019 Feb;102(2):123-130. doi: 10.1111/ejh.13180. Epub 2018 Dec 9

→ Targeted next generation sequencing for the diagnosis of patients with rare congenital anemias

Shefer Averbuch N, Steinberg-Shemer O, Dgany O, Krasnov T, Noy-Lotan S, Yacobovich J, Kuperman AA, Kattamis A, Ben Barak A, Roth-Jelinek B, Chubar E, Shabad E, Dufort G, Ellis M, Wolach O, Pazgal I, Abu Quider A, Miskin H, Tamary H.

Eur J Haematol. 2018 Sep;101(3):297-304. doi: 10.1111/ejh.13097

→ Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline

Compernelle V, Chou ST, Tanael S, Savage W, Howard J, Josephson CD, Odame I, Hogan C, Denomme G, Shehata N; International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines.

Transfusion. 2018 Jun;58(6):1555-1566. doi: 10.1111/trf.14611

→ The role of deferiprone in iron chelation

Hider RC, Hoffbrand AV.

N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2140-2150. doi: 10.1056/NEJMra1800219

Toutes maladies rares

→ A compilation of national plans, policies and government actions for rare diseases in 23 countries

Khosla N, Valdez R.

Intractable Rare Dis Res. 2018 Nov;7(4):213-222. Doi: 10.5582/irdr.2018.01085

→ Federating patients identities: the case of rare diseases

Maaroufi M, Landais P, Messiaen C, Jaulent MC, Choquet R.

Orphanet J Rare Dis. 2018 Nov 12;13(1):199. doi: 10.1186/s13023-018-0948-6

→ **Recommendations for the design of small population clinical trials**

Day S, Jonker AH, Lau LPL, Hilgers RD, Irony I, Larsson K, Roes KC, Stallard N.

Orphanet J Rare Dis. 2018 Nov 6;13(1):195. doi: 10.1186/s13023-018-0931-2

→ **The European challenges of funding orphan medicinal products**

Szegedi M, Zelei T, Arickx F, Bucsics A, Cohn-Zanchetta E, Fürst J, Kamusheva M, Kawalec P, Petrova G, Slaby J, Stawowczyk E, Vocelka M, Zechmeister-Koss I, Kaló Z, Molnár MJ.

Orphanet J Rare Dis. 2018 Nov 6;13(1):184. doi: 10.1186/s13023-018-0927-y

→ **Patient involvement in medical research: what patients and physicians learn from each other**

Young K, Kaminstein D, Olivos A, Burroughs C, Castillo-Lee C, Kullman J, McAlear C, Shaw DG, Sreih A, Casey G; Vasculitis Patient-Powered Research Network, Merkel PA.

Orphanet J Rare Dis. 2019 Jan 24;14(1):21. doi: 10.1186/s13023-018-0969-1