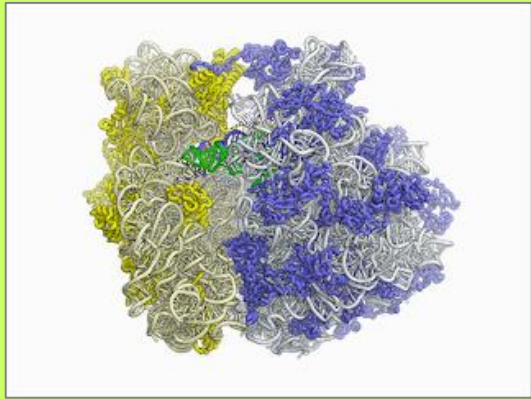
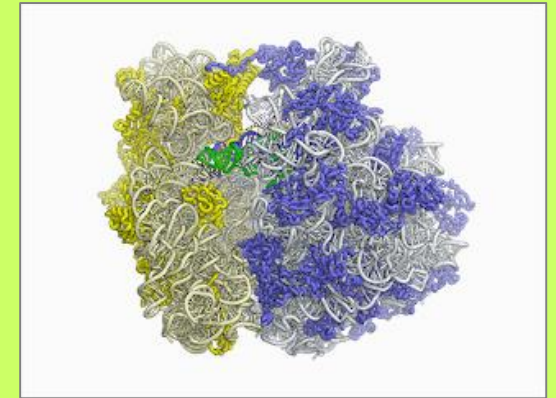


# Anémie de Blackfan-Diamond: actualités & traitements de référence



*Pr. Thierry Leblanc*  
*XXII<sup>ème</sup> Journée de l'AFMF*  
*Nanchez. 29-31/10/2022*



# ABD: une maladie rare

👉 Un CRMR (1/387): renouvelé en 2017  
ABD ajoutée à ce centre



👉 Deux bases de données:  
- OFABD (> 450 Pts; > 50% adultes)  
- RIME



👉 Une filière maladies-rares (1/23)

👉 Un ERN (1/24)



👉 1 association de pts



**L'ABD n'est pas une maladie orpheline!**



# BaMaRa

*(anciennement CEMARA)*

Banque à visée surtout épidémiologique

Si utilisé pour la recherche: données anonymisées

**Intérêt pour le CRMR: depuis 2021** c'est le seul outil utilisé pour estimer l'activité des CRMR dont dépend le renouvellement et une partie du budget alloué (part variable). Permet également des études épidémiologiques au niveau national.

Merci de ne pas vous opposer à l'enregistrement de votre observation dans cette base!  
Important aussi pour les centres de compétence

# RIME

## *Registre des insuffisances médullaires*

**Base de données du CRMR**

**Remplit toutes les cases éthiques & légales**

**☞ permet toutes les études de recherche**

**Financée**

**☞ Pérennité +++**

Merci d'accepter aussi l'enregistrement de votre observation dans cette base!  
(non opposition simple; pas de formulaire à signer sauf pour la biothèque)

# Activités du CRMR

- Actualisation du PNDS « Aplasies médullaires » avec une Annexe dédiée à l'ABD; en cours
- Fiche ORPHANET: ABD & urgences; finalisée
- Dossier de renouvellement du CRMR; dossier envoyé (réponse en 2023)
- MOOC filière MaRIH



*Orphanet Urgences est une collection destinée aux médecins urgentistes, sur le lieu de l'urgence (SAMU) ou dans les urgences hospitalières.*

*Ces recommandations sont élaborées avec les centres de référence maladies rares (CRMR), la Société française de médecine d'urgence (SFMU), l'Agence de biomédecine (ABM) et les associations de malades.*

*Ces recommandations sont d'ordre général. Chaque malade étant unique, seul le médecin peut juger de leur adaptation à chaque situation particulière.*

**« Bonnes pratiques en cas d'urgence »**

---

# :: Anémie de Blackfan-Diamond

# **Publications ABD en 2022**

# ABD: publications en 2022 (OCT 2021- OCT 2022)

👉 27 articles référencés sur PubMed

**Physiopathologie : 4**

**Gènes : 11**

*(dont 2 nouveaux: RPL8 & HEATR3)*

**Modèles animaux : 1**

**Biologie : 1**

**Clinique : 7**

*(dont 4 cas cliniques)*

**Aspects thérapeutiques : 1**

**Recommandations : 1 (greffe)**

**Revue & éditoriaux : 1**





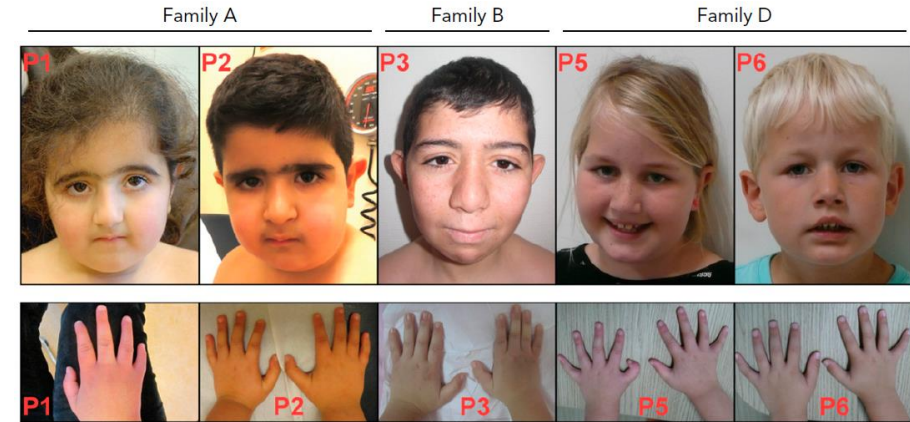
# Un nouveau gène: *HEATR3*

## Transmission AR

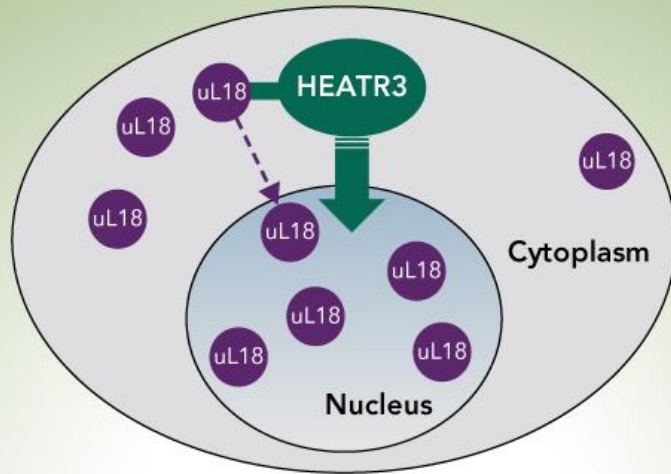
6 pts (F, PB, T): insuffisance médullaire,  
aspects dysmorphiques + retard de développement

**HEATR3: import nucléaire de RPL5 (uL18)**

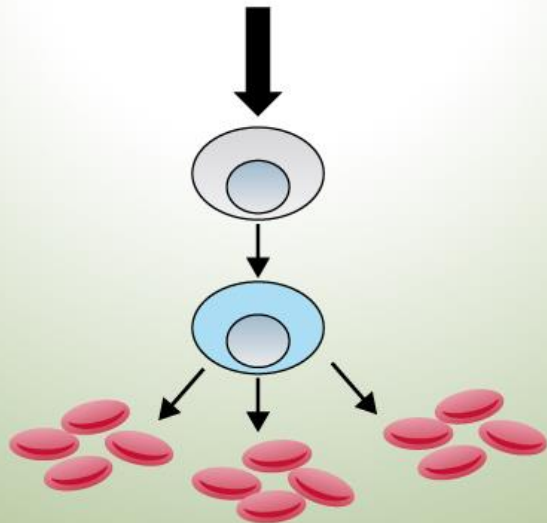
**Démonstration d'un défaut de maturation des ARNr:  
accumulation de l'ARNr 32S**



**HEATR3 +/+**



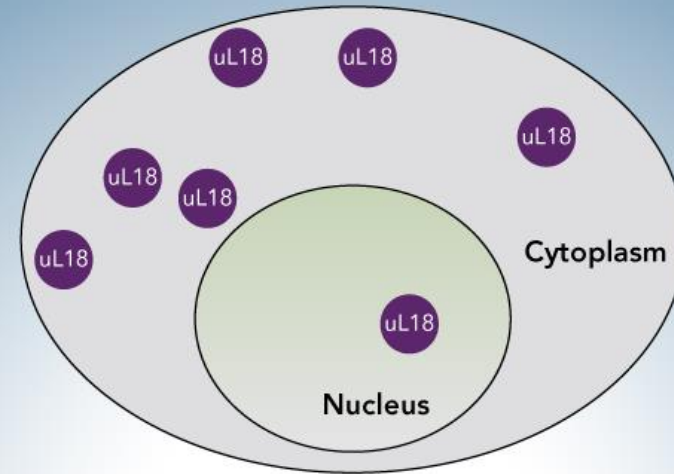
Normal ribosome biogenesis



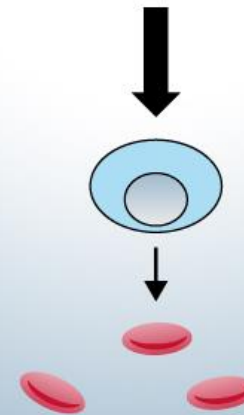
Normal erythropoiesis

AFMBD 2022 TL

**HEATR3 -/-**



Reduction of uL18 nuclear uptake  
Impaired ribosome biogenesis



Impaired erythropoiesis

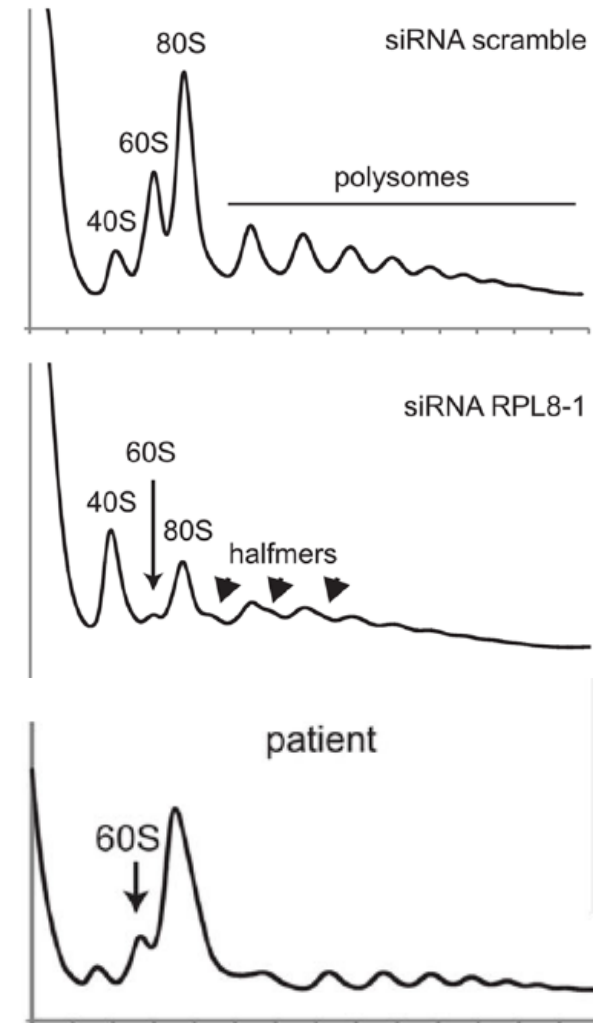
# Functionally impaired RPL8 variants associated with DBA and a DBA-like phenotype

Problème des variants « faux-sens » en particulier si le gène n'est pas reconnu comme ABD

👉 Nécessité d'études fonctionnelles

Laboratoire expert: M-F. O'Donohue & P-E. Gleizes (Toulouse)

Permettent de définir *RPL8* comme un gène ABD *bona fide*



# Séquences non codantes d'un gène

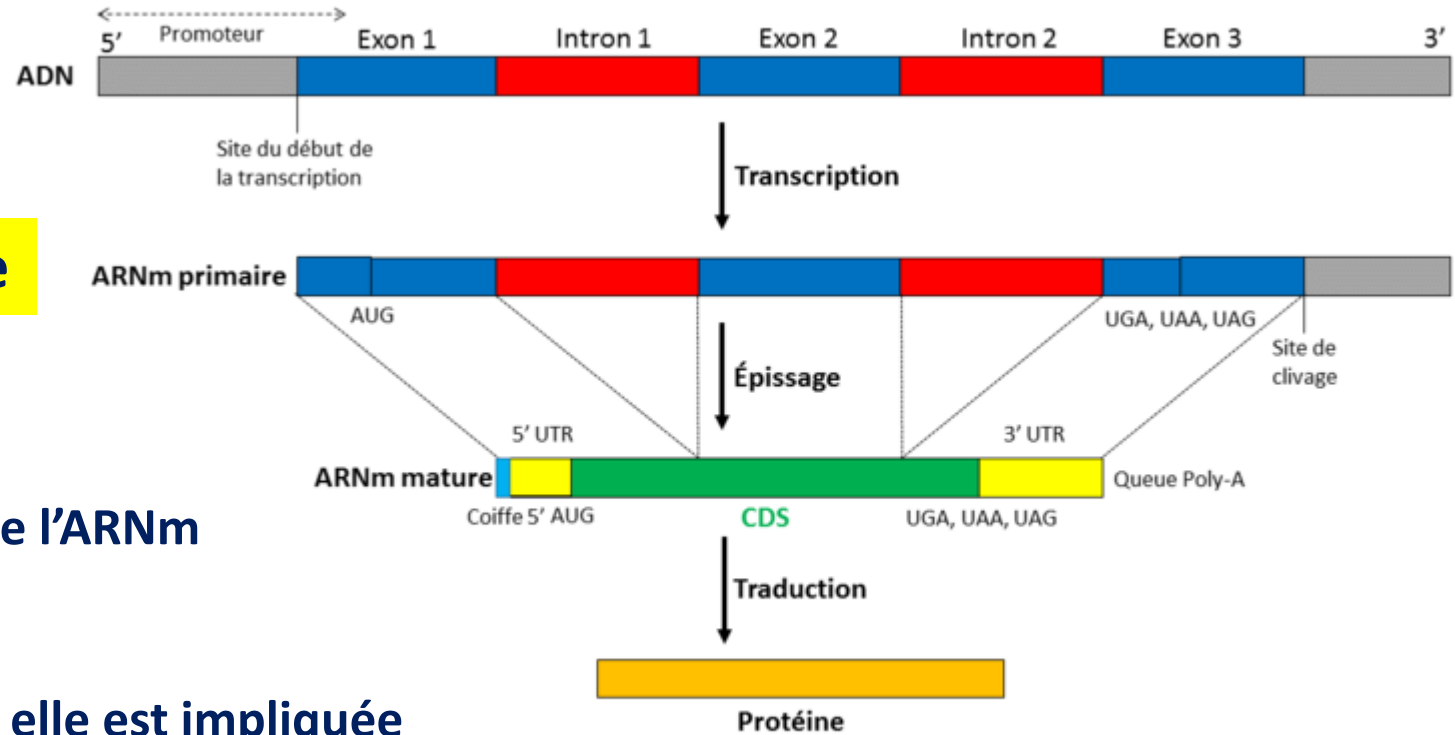
**ADN codant: 1 à 2 % du génome**

Région 5'UTR:

Région NC de l'ARNm situé en amont de l'ARNm

Longueur variable.

Si très longue (plusieurs 100<sup>aines</sup> de pb) elle est impliquée dans la régulation de l'expression du gène au niveau de la transcription, de l'épissage, de la traduction ou de la stabilité de l'ARN



# Splice-site variant in the RPS7 5'-UTR leads to a decrease in the mRNA level and development of DBA

2 enfants atteints + SMD chez le père

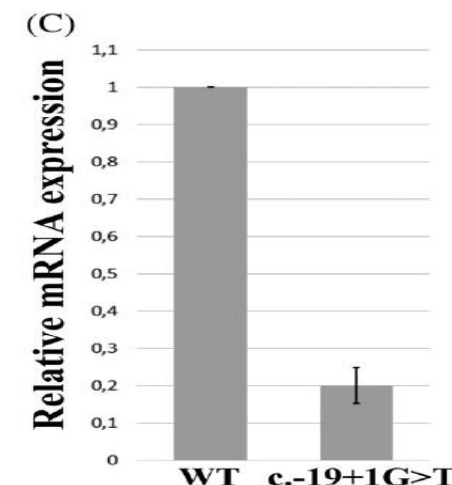
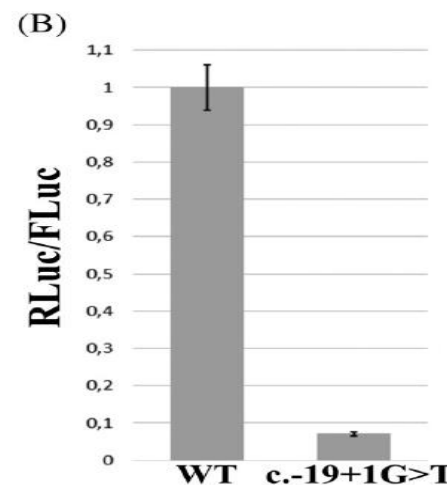
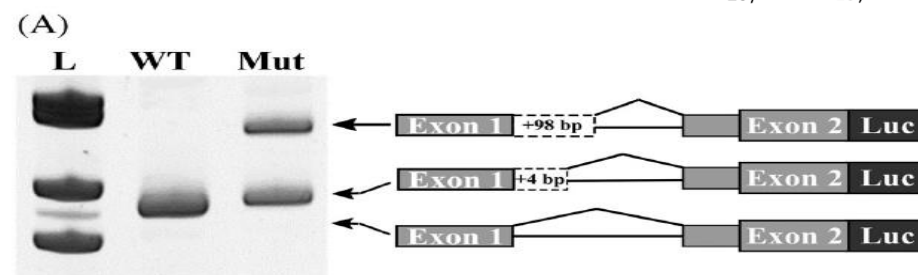
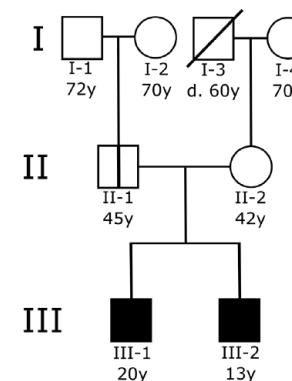
Seul variant identifié: région 5'UTR de *RPS7*

Classe 3

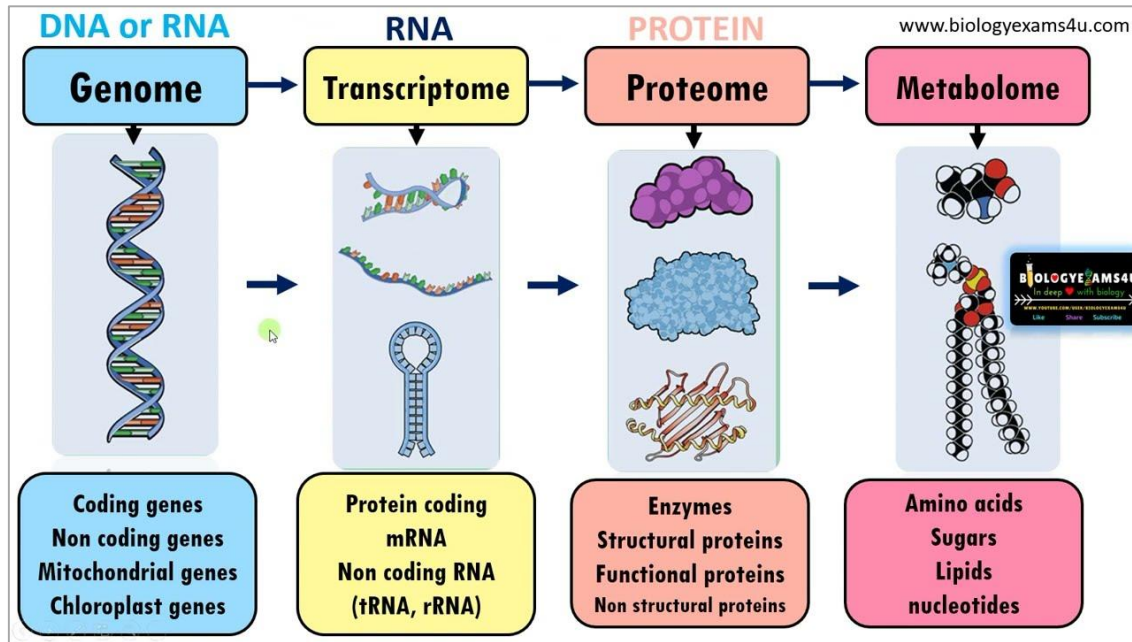
Etudes complémentaires:

- Activation de 2 sites d'épissage cryptiques (exon 1 + 98 pb et exon 1 + 4 bp)
- ↗ quantité d'ARNm
- ↗ quantité de RPS7

👉 Variant démontré comme pathogène

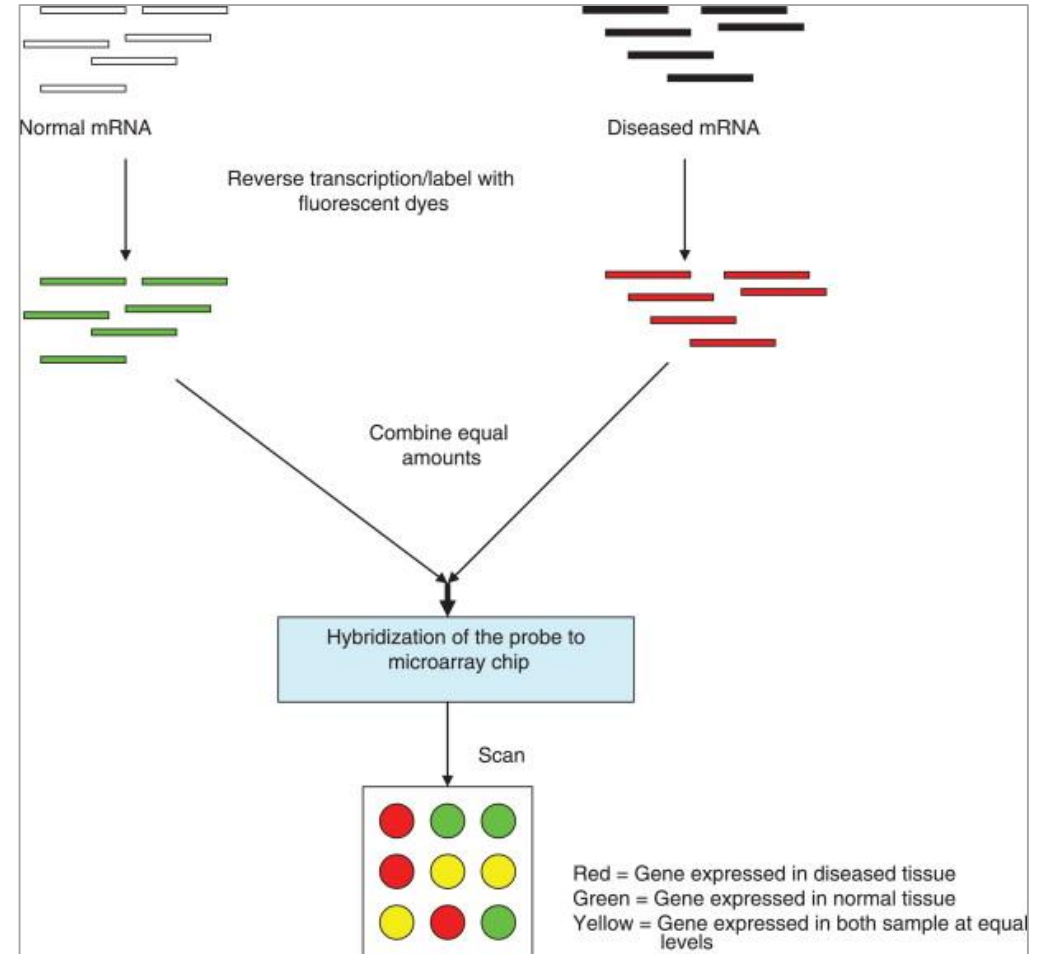


# Transcriptome & autres omiques



Différentes approches pour comprendre la physiopathologie d'une maladie

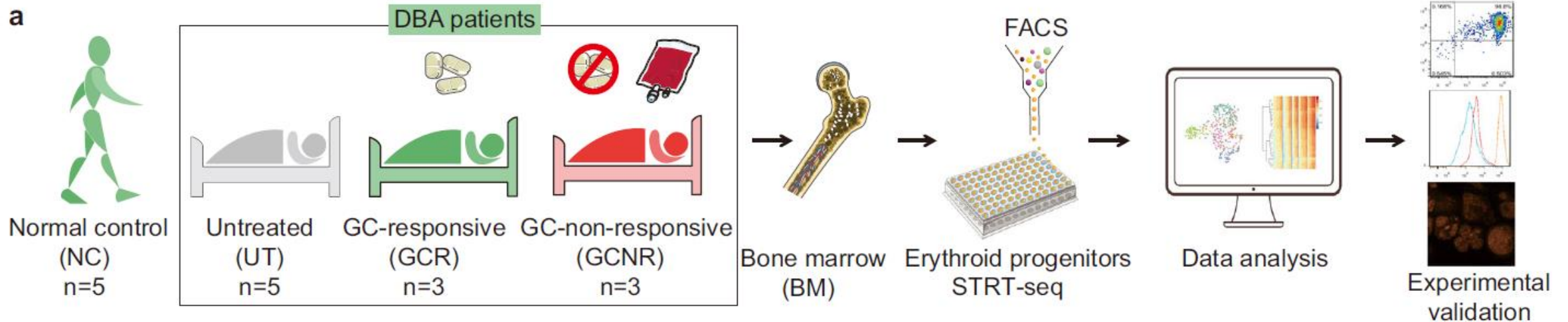
A l'idéal: analyse d'une seule cellule (single cell analysis)



# Pathologie de l'ABD (1): voie de l'interféron

Analyse du transcriptome de cellules ABD (single-cell analysis)

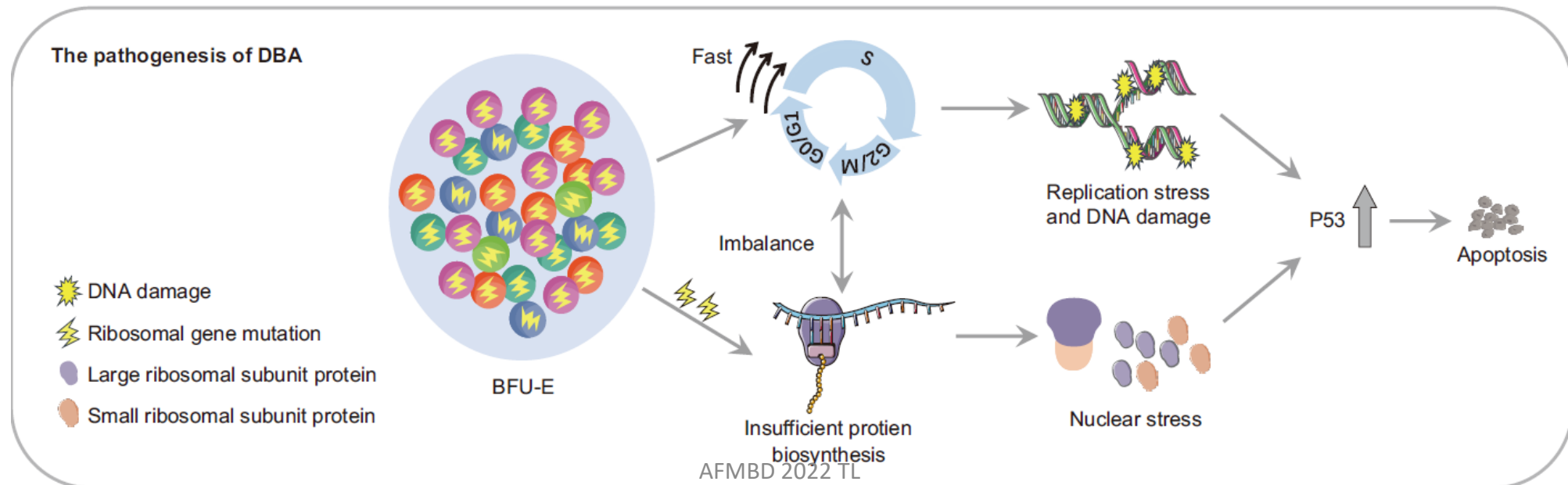
Différents types de pts ABD: traités ou non par corticoïdes + témoins



# Mode d'action des corticoïdes

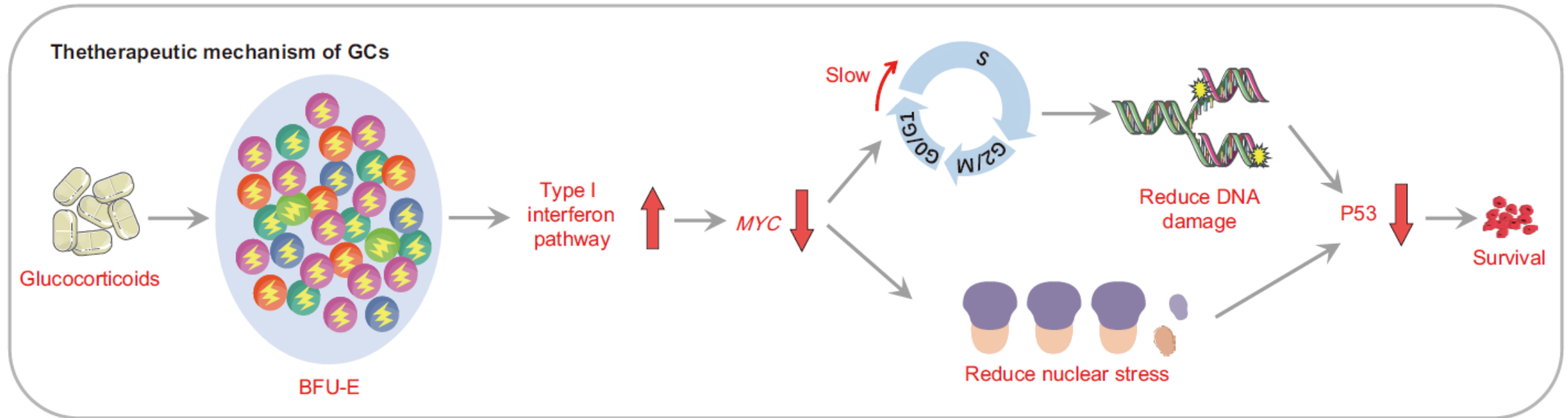
Chez les pts ABD les corticoïdes réinitialisent la progression dans le cycle cellulaire et neutralisent le stress nucléolaire en augmentant le signal interféron dans les progéniteurs érythroïdes

👉 Amélioration de la survie des cellules érythroïdes et correction de l'anémie dans l'ABD



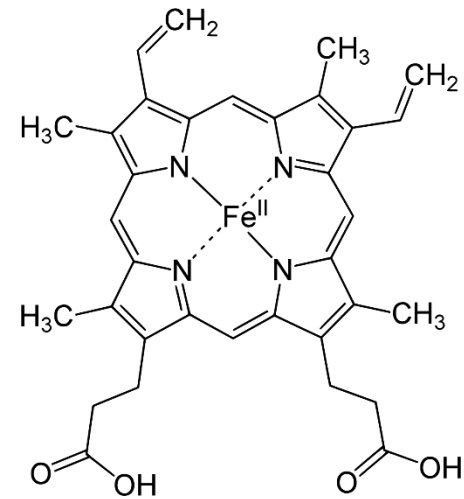
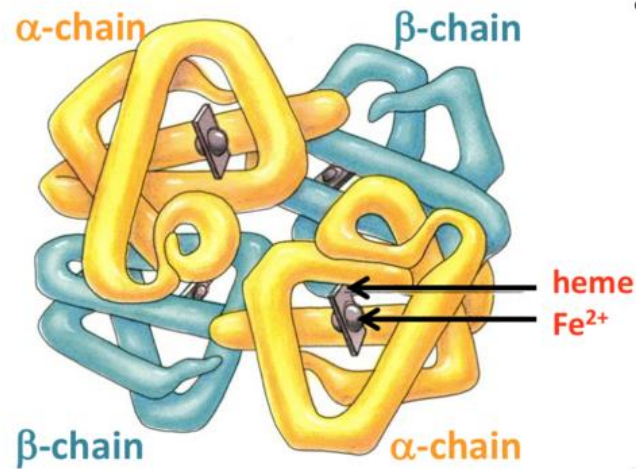


# Nouvelle approche thérapeutique?



Traitement par interféron?

# Pathologie de l'ABD (2): rôle de l'hème?



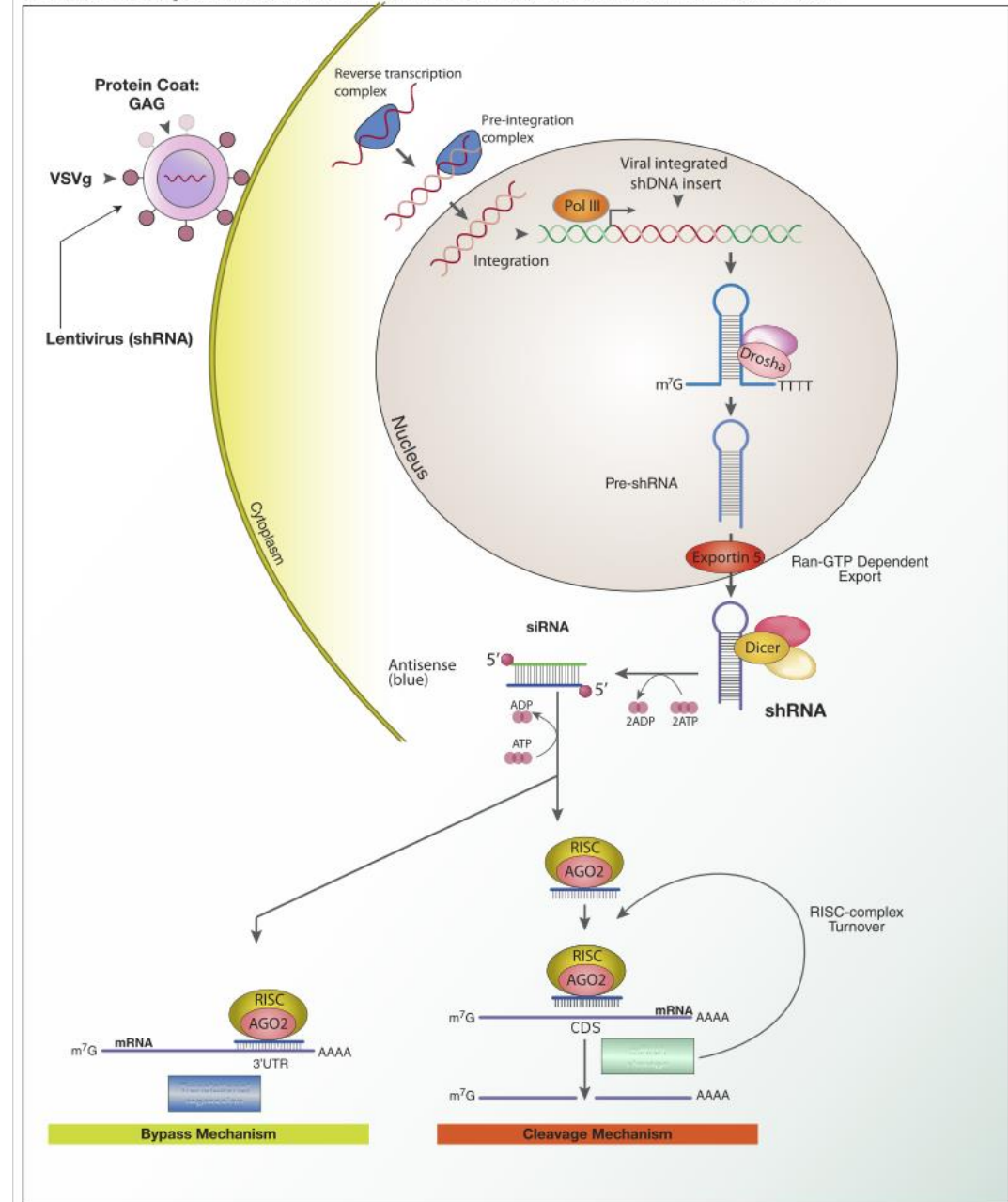
**Erythropoïèse: synthèse coordonnée de l'hème et des chaînes de globine  $\alpha$  et  $\beta$**

# shRNA

Les petits ARN en épingle à cheveux (*sh*: *short hairpins*) sont des ARN adoptant une structure en tige et boucle pouvant être utilisés pour réduire l'expression d'un gène cible via le phénomène d'interférence par ARN

👉 Permet d'étudier la fonction d'un gène

Lentiviral Delivery of shRNAs and the Mechanism of RNAi Interference in Mammalian Cells.



# Targeting elevated heme levels to treat a mouse model for Diamond-Blackfan Anemia



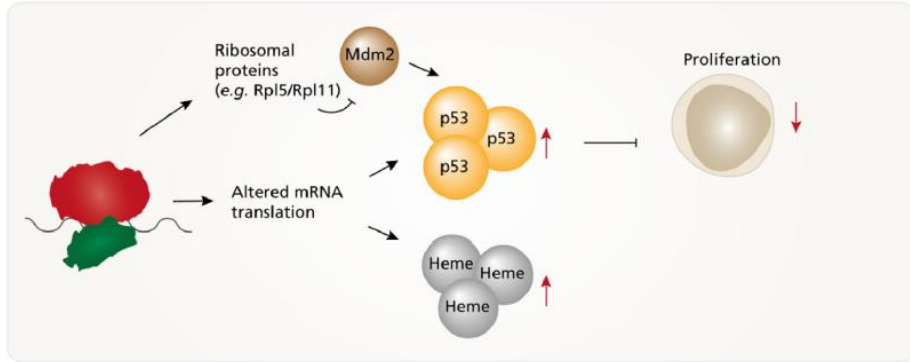
**Approche de type screening: quel shRNA (banque de 3771 shRNA visant 754 gènes pouvant avoir un impact dans l'ABD) va avoir un impact sur des précurseurs érythroïdes (cellules de foie fœtal souris) ABD (RPS19)?**

☞ **2 shRNA ciblant le gène *HRI* qui code pour l'Heme-Regulated eIF2 α kinase: connu comme le régulateur négatif majeur de la traduction dans les érythroblastes**

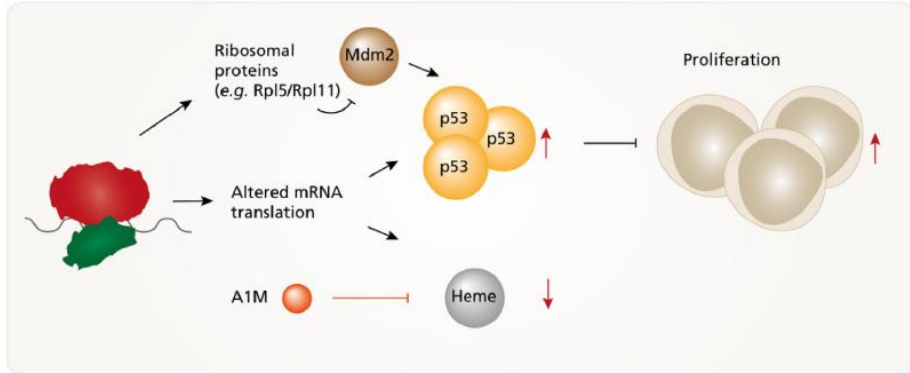
**Démonstration:**

- **Que les cellules *RPS19* ont un excès d'hème intra-cellulaire**
- **Que les souris *RPS19* croisées avec souris *HRI*  $-/-$  ont une meilleure érythropoïèse**
- **Que l'hétérozygotie *HRI* réduit l'hyperactivité TP53**
- **Que l'AIM ( $\alpha$ 1-microglobuline) améliore l'érythropoïèse y compris pour des précurseurs de 3 pts ABD (*RPS19*, *RPS26* & *RPL35a*)**

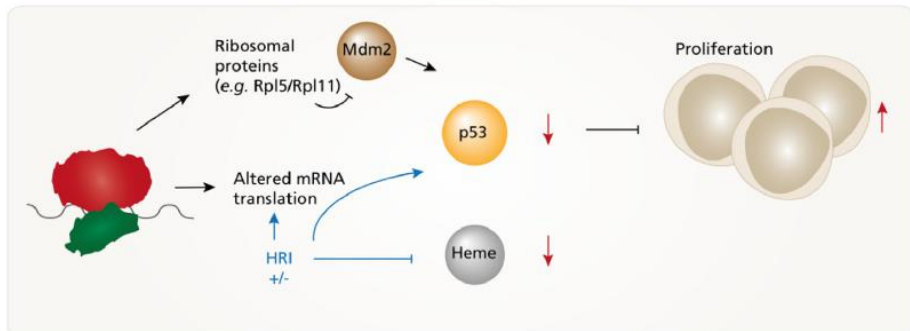
Rps19 deficiency



Rps19 deficiency + A1M



Rps19 deficiency HRI +/-



# Nouvelle approche pour une thérapie ciblée?



## AIM:

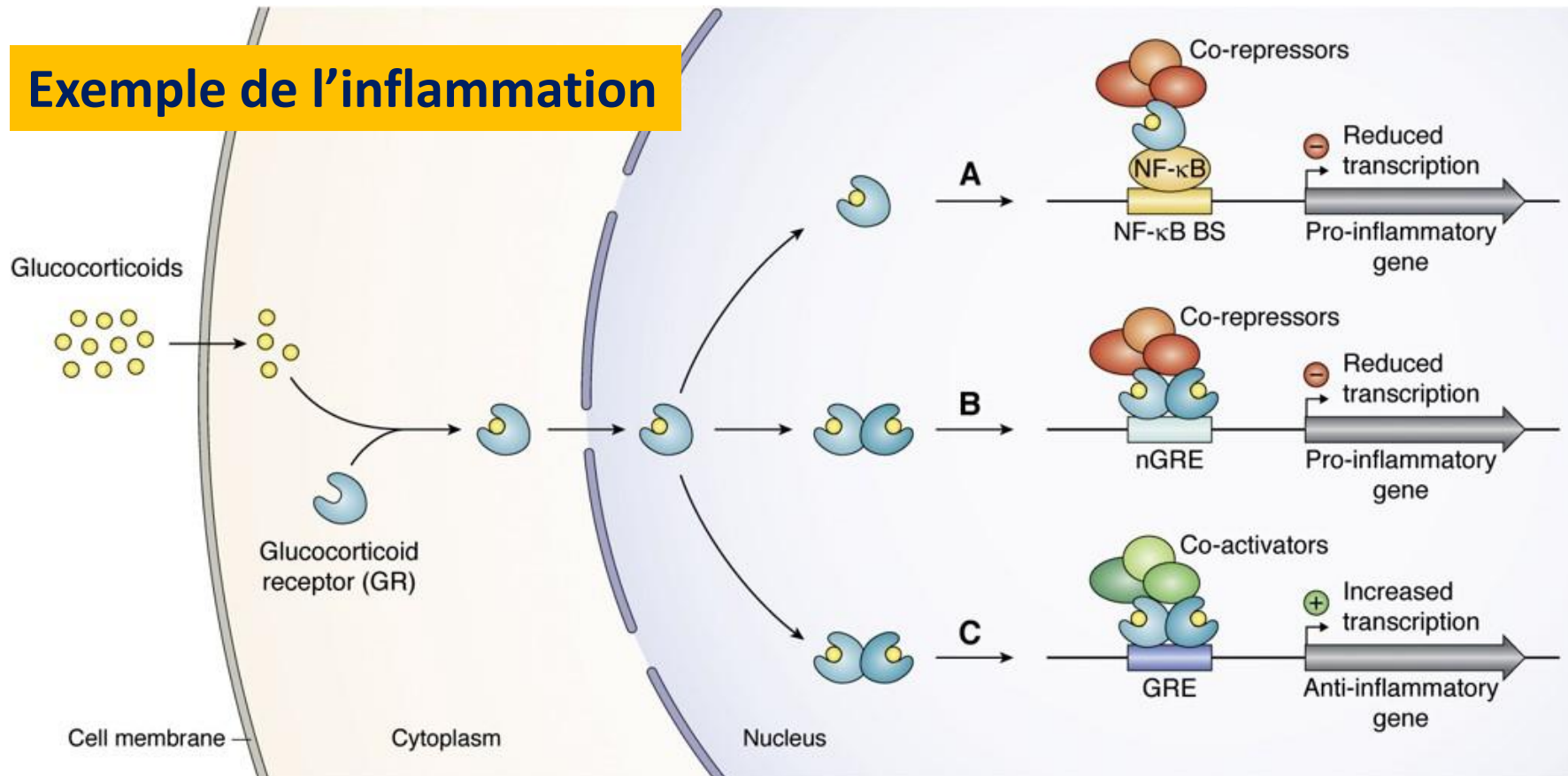
- Se lie à l'hème et le dégrade
- Protéine facilement ciblable: poches pour l'hème et pour l'ATP

# Récepteur aux corticoïdes

*NR3C1*: gène codant le récepteur au cortisol & autre corticoïdes

Expression ubiquitaire

Le complexe corticoïdes/récepteur: régulateur négatif de la transcription de nombreux gènes



# ***The Glucocorticoid Receptor Polymorphism Landscape in Pts With DBA Reveals an Association Between Two Clinically Relevant Single Nucleotide Polymorphisms and Time to Diagnosis***

SNP: Single nucléotide polymorphisme: variation sur 1 seul nucléotide. Très fréquents (1 tous les 1000 pb/5 millions par individu); représentent > 90% variabilité ADN chez l'homme

**Etude de 8 SNP connus du gène *NR3C1* chez pts ABD (données connues: sexe, gène, âge au diagnostic, réponse aux corticoïdes)**

## **Résultats:**

- **Même fréquence et répartition des SNP chez pts ABD versus PG**
- **SNP non associés au sexe ou à un gène ABD**
- **Pas d'association avec la réponse aux corticoïdes**



SNP	Location	Alleles Major/Minor	Frequency of the minor alleles in patients with diagnosis < vs. > 4 months	p value*	Biological effects	Disease/Phenotype
rs6198	exon 9	A/G	0.2596 vs. 0.1852	0.309	Increased expression of GR $\beta$	Rheumatoid arthritis; Systemic lupus erythematosus; Reduced central adiposity in women; Diamond Blackfan anemia; Polycythemia Vera; Reduced diabetes risk in patients with cushing's syndrome;
<b>rs6196</b>	<b>exon 9</b>	<b>A/G</b>	<b>0.1765 vs. 0.0577</b>	<b>0.048</b>	<b>Unknown</b>	<b>Corticoid resistance in children with Crohn's Disease</b>
<b>rs860457</b>	<b>intron 4</b>	<b>T/C</b>	<b>0.4412 vs. 0.2600</b>	<b>0.030</b>	<b>Unknown</b>	<b>Corticoid resistance in children with Crohn's Disease</b>
rs33388	intron 2	A/T	0.3375 vs. 0.4250	0.313	Increased expression of GR $\gamma$	Increased sensitivity to corticosteroids
rs33389	intron 2	G/A	0.1500 vs. 0.0625	0.226	Increased expression of GR $\gamma$	Increased sensitivity to corticosteroids
rs6189/rs6190	exon 2	A/G G/A	0.0000 vs. 0.0000	Na	Unknown	Major depression; Rheumatoid arthritis; Corticoid resistance in children with Crohn's Disease
rs10482616	intron 1	G/A	0.0600 vs. 0.1346	0.109	Unknown	Corticoid resistance in children with Crohn's Disease
rs10482605	exon 1C	C/T	0.1375 vs. 0.0833	0.400	Decreases levels of GR $\alpha$	GCs resistance in major depression
rs7701443	intron 1	A/G	0.3942 vs. 0.4808	0.340	Unknown	Corticoid resistance in children with Crohn's Disease



# Variable Clinical Features in a Large Family With DBA Caused by a Pathogenic Missense Mutation in RPS19

## Famille ABD avec cas sur 4 générations:

- 1 cas: « porteur sain »
- Autres: expression très variable aussi bien extra-hématologique qu'hématologique



Cole & al, *Frontiers in Genetics*, 2022

Patient ID	Sex	Hematologic Symptoms	Hematologic Related Treatments	Lab Values			Congenital Abnormalities	Vital and Malignancy Status
				MCV	eADA	HbF		
50-1	M	Anemia at 3 weeks	Prednisone until 8 years; treatment independent from age 8 to present	↑	↑	↑	Short stature, L hypoplastic thenar	Alive at age 62; developed BCC at 44 years, CRC at 61 years
50-2	M	Anemia at birth	Prednisone treatment until 12 years; treatment independent from 12 to 47 years; steroid resistant from age 47 until present; currently pRBC transfusion-dependent and treated with Eltrombopag as per NIH treatment study (NCT04269889)	↑	↑	↑	Short stature, b/l hypoplastic thenars	Alive at age 51
50-3	F	Anemia at birth	Prednisone until time of her death	↑	↑	↑	Short stature, b/l hypoplastic thenars, hypertelorism, developmental delay, congenital heart block	Died at age 28 from a stroke
50-4	M	Anemia at birth	Prednisone responsive; electively discontinued prednisone; severely anemic and receives infrequent transfusions	↑	↑	↑	Short stature, b/l hypoplastic thenars, spina bifida occulta	Alive at age 35
50-5	M	Anemia at birth	Prednisone until 9 years; treatment independent from age 9 until present	↑	↑	N	None	Alive at age 52
50-6	F	Anemia during pregnancy at 23 years	None	↑	↑	N	B/l hypoplastic thenars	Alive at age 57; developed CRC at 56 years
50-7	M	Anemia at 6 weeks	Prednisone and requires chronic pRBC transfusion every 3 weeks	↑	↑	↑	Short stature	Alive at age 55
50-8	F	None	None <sup>1</sup>	N	N	N	B/l hypoplastic thenars	Alive at age 29
50-9	F	Anemia at 6 weeks	Prednisone until 12 years; treatment independent from age 12 until present	↑	↑	↑	Short stature, L hypoplastic thenar	Alive at age 30
50-10	M	Anemia at birth	Prednisone	X	X	X	None	Alive at age 5

# Corrélation génotype /phénotype

**Non fiables pour l'ABD**

**Pas de données fiables non plus pour le risque d'anticipation qui a été soulevé par certains...**

**👉 Le conseil génétique doit rester très prudent...**



# *De novo TP53 germline activating mutations in two patients with the phenotype mimicking DBA*



*Mutations hétérozygotes & activatrices de TP53  
(2<sup>ème</sup> report; en tout 4 pts connus)*

Pt No.	Gender	Onset of anemia	Another changes in CBC	Congenital malformations	Transfusion dependence	Corticosteroid therapy	L-leucine therapy	TP53 variant
1	M	2 months	Mild thrombocytopenia and neutropenia (due to hypersplenism?)	Microcephalia, cavernous malformation of portal vein, mental delay	RBC transfusions every 3–4 weeks (before initiation of L-leucine therapy)	Partial response (concomitantly with L-leucine), then stopped due to esophageal bleeding	Complete response after 2 months (overall duration 2.5 years)	Heterozygous frameshift deletion c.1077delA
2	F	9 months	None	Mild facial dysmorphism	RBC transfusions every 4–6 weeks (before initiation of L-leucine therapy)	No	Partial response after 7 months, complete response after 1 year (overall duration 5 years)	Heterozygous c.1100+1G>C variant in canonical splice site

Abbreviations: CBC, complete blood count; RBC, red blood cells.

***NB: bonne réponse hématologique à la leucine***



## Short Stature in Patients with Diamond-Blackfan Anemia: A Cross-Sectional Study

**Etude monocentrique**

**N = 129**

**RS: 38%**

HAZ	−1.54 (−6.36 to 1.96)
<−3 SD	24 (18.60%)
−3 to <−2 SD	25 (19.38%)
−2 to <−1 SD	32 (24.81%)
−1 to <0 SD	33 (25.58%)
≥0 SD	15 (11.63%)
WAZ	−0.98 (−2.83 to 5.84)
<−2 SD	16 (12.40%)
−2 to 0 SD	79 (61.24%)
≥0 SD	34 (26.36%)
BMI	15.94 (8.40-37.33)
BMI-age-z score	−0.20 (−3.65 to 16.11)
BMI percentile	
≤15th	31 (24.03%)
15-85th	71 (55.04%)
85-95th	8 (6.20%)
>95th	19 (14.73%)

**Table II. Factors associated with short stature (HAZ <-2SD)**

Variables	Percentage of short stature	Univariate logistic regression analysis		Multivariate logistic regression analysis	
		OR (95% CI)/ $\beta$ (95% CI)	P Value	aOR (95% CI)/ $\beta$ (95% CI)	P Value
Sex					
Male	30.00% (24/80)	1		1	
Female	51.02% (25/49)	2.43 (1.16, 5.08)	.0181	4.92 (1.29, 18.71)	.0195
Age of measurement					
<24 mo	11.43% (4/35)	1		1	
24-120 mo	49.33% (37/75)	7.55 (2.42, 23.49)	.0005	31.49 (0.51, 1953.37)	.1014
$\geq$ 120 mo	42.11% (8/19)	5.64 (1.41, 22.48)	.0143	16.55 (0.22, 1225.45)	.2013
WAZ		0.41 (0.27, 0.62)	<.0001	0.41 (0.21, 0.81)	.0097
$\geq$ 2SD	34.51% (39/113)	1		1	
<-2SD	62.50% (10/16)	3.16 (1.07, 9.35)	.0373	10.41 (1.41, 76.98)	.0217
Midparental height		0.91 (0.86, 0.97)	.0021	0.86 (0.73, 1.02)	.0923
$\geq$ 165 cm	37.33% (28/75)	1		1	
<165 cm	61.90% (13/21)	2.73 (1.01, 7.39)	.0486	1.66 (0.39, 7.02)	.4941
Congenital anomalies					
No	30.23% (26/86)	1		1	
Yes	52.38% (22/42)	2.54 (1.19, 5.43)	.0164	8.78 (1.34, 57.40)	.0234
Type of congenital anomalies					
None	29.89% (26/87)	1		1	
Cardiovascular malformations	71.43% (5/7)	5.87 (1.07, 32.20)	.0417	216.65 (3.29, 14279.79)	.0118
Digit abnormalities	45.45% (5/11)	1.96 (0.55, 6.98)	.3018	15.29 (0.98, 238.51)	.0517
Facial deformities	75.00% (3/4)	7.04 (0.70, 70.86)	.0977	inf. (0.00, Inf)	.9918
Other kinds of malformations	46.15% (6/13)	2.01 (0.62, 6.57)	.2471	15.87 (0.82, 306.38)	.0672
$\geq$ Two kinds of malformations	50.00% (3/6)	2.35 (0.44, 12.40)	.3154	1.97 (0.00, 17944.60)	.8837
Ribosomal protein mutation					
No	14.29% (5/35)	1		1	
Yes	51.95% (40/77)	6.49 (2.28, 18.48)	.0005	4.52 (0.93, 21.93)	.0614
Mutated ribosomal protein gene					
No mutation	14.29% (5/35)	1		1	
RPL5	88.89% (8/9)	48.00 (4.89, 471.32)	.0009	62.11 (0.53, 7252.25)	.0891
RPL11	66.67% (4/6)	12.00 (1.72, 83.81)	.0122	29.14 (1.18, 719.10)	.0392
RPS17	50.00% (2/4)	6.00 (0.68, 52.90)	.1067	4.68 (0.35, 62.53)	.2438
RPS19	37.50% (12/32)	3.60 (1.10, 11.80)	.0344	3.09 (0.48, 19.86)	.2346
RPS24	33.33% (1/3)	3.00 (0.23, 39.61)	.4040	0.35 (0.00, 27.15)	.6394
RPS26	87.50% (7/8)	42.00 (4.21, 418.62)	.0014	53.49 (1.40, 2044.30)	.0323
RPL35a	0.00% (0/4)	0.00 (0.00, Inf)	.9902	0.00 (0.00, Inf)	.9931
Other	54.55% (6/11)	7.20 (1.58, 32.86)	.0108	11.51 (0.80, 165.89)	.0727
Therapeutic status					
No steroid therapy yet	13.64% (3/22)	1		1	
Steroid dependence	49.30% (35/71)	6.16 (1.67, 22.67)	.0063	5.80 (0.54, 62.14)	.1459
Remission	12.50% (2/16)	0.90 (0.13, 6.16)	.9185	0.82 (0.04, 15.14)	.8940
Transfusion dependence	38.46% (5/13)	3.96 (0.76, 20.67)	.1027	0.68 (0.04, 11.92)	.7889
Post HSCT	57.14% (4/7)	8.44 (1.23, 58.16)	.0302	3.95 (0.14, 111.82)	.4202



## Retard statural associé (RSP) de façon indépendante:

- Au sexe F
- A une insuffisance pondérale
- Aux malformations CV
- A certains (?) génotypes: *RPL11* ou *RPS26*

## Pour les patients sous corticoïdes le RSP est associé:

- A une durée de CT > 2 ans
- A une posologie > 0,1 mg/kg/j

# ABD & croissance

**Nécessité d'un suivi systématique**

**Discuter un arrêt des CT: 📍 juste avant la puberté**

**Intérêt de la LEUCINE?**



# ***Adult-Onset Diamond-Blackfan Anemia with RPL11 Gene Variation Case Report***

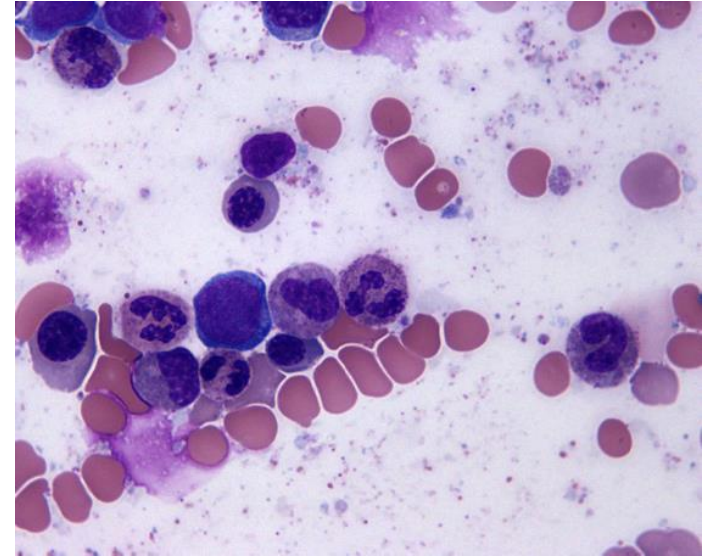
**Femme, 35 ans**

**ATCD: *spina bifida* avec paraplégie**

**152 cm, 117 kg**

**Histoire récente d'anémie non régénérative**

**Diagnostic final: ABD avec mutation *RPL11***





*Review*

# Early Onset Colorectal Cancer: An Emerging Cancer Risk in Patients with Diamond Blackfan Anemia

Jeffrey M. Lipton <sup>1,2,3,\*</sup>, Christine L. S. Molmenti <sup>2,3,4</sup>, Pooja Desai <sup>1,3</sup>, Alexander Lipton <sup>2</sup>, Steven R. Ellis <sup>5</sup> and Adrianna Vlachos <sup>1,2,3</sup>

**Données DBAR: le CCR est un des 2 cancers solides les plus fréquents:**

**O/E: 45; âge médian: 41 ans [20-51] ; 2 cas survenus après greffe**

**Incidence stricte (266 pts de 20 à 51 ans): 2,5%**

## Recommandations:

- **Coloscopie tous les 5 ans à partir de 20 ans**
- **Débuter + tôt chez les pts greffés**



INHERITED RED CELL DISORDERS BEYOND HEMOGLOBINOPATHIES



# Diamond-Blackfan anemia

**Lydie M. Da Costa,<sup>1-4</sup> Isabelle Marie,<sup>1,5</sup> and Thierry M. Leblanc<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Service d'Hématologie Biologique (Hematology Diagnostic Lab), AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris, France; <sup>2</sup>University of Paris, Paris, France;

<sup>3</sup>HEMATIM EA4666, Amiens, France; <sup>4</sup>Laboratory of Excellence for Red Cells, LABEX GR-Ex, Paris, France; and <sup>5</sup>Immuno-Hematology Department, AP-HP, Hôpital Robert-Debré, Paris, France

# **Nouvelles approches thérapeutiques en cours?**

# Essais cliniques?

57 études enregistrées à cette date:

La plupart: études portant sur les modalités de greffe, de chélation (pas d'étude spécifique) ou de registres

Etudes cliniques évaluant un traitement hors greffe:

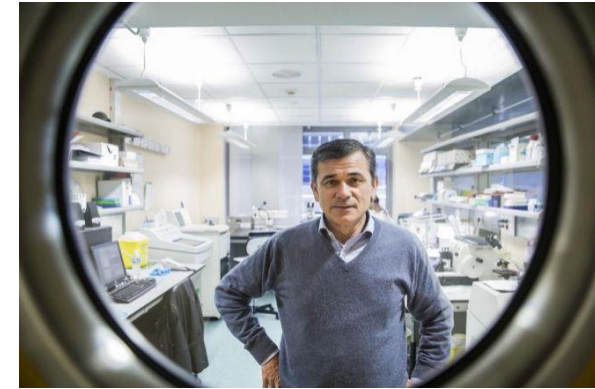
- Leucine : 2 études en cours
- G-CSF : 1 étude: collection CSH
- Autres études: arrêtées et non concluantes (sotatercept, eltrombopag, trifluoperazine, lenalidomide, rituximab)...



# Thérapie génique



**Collaboration en cours avec le groupe de Juan A. Buren (Madrid)**

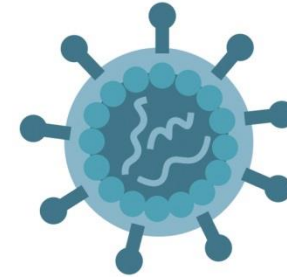
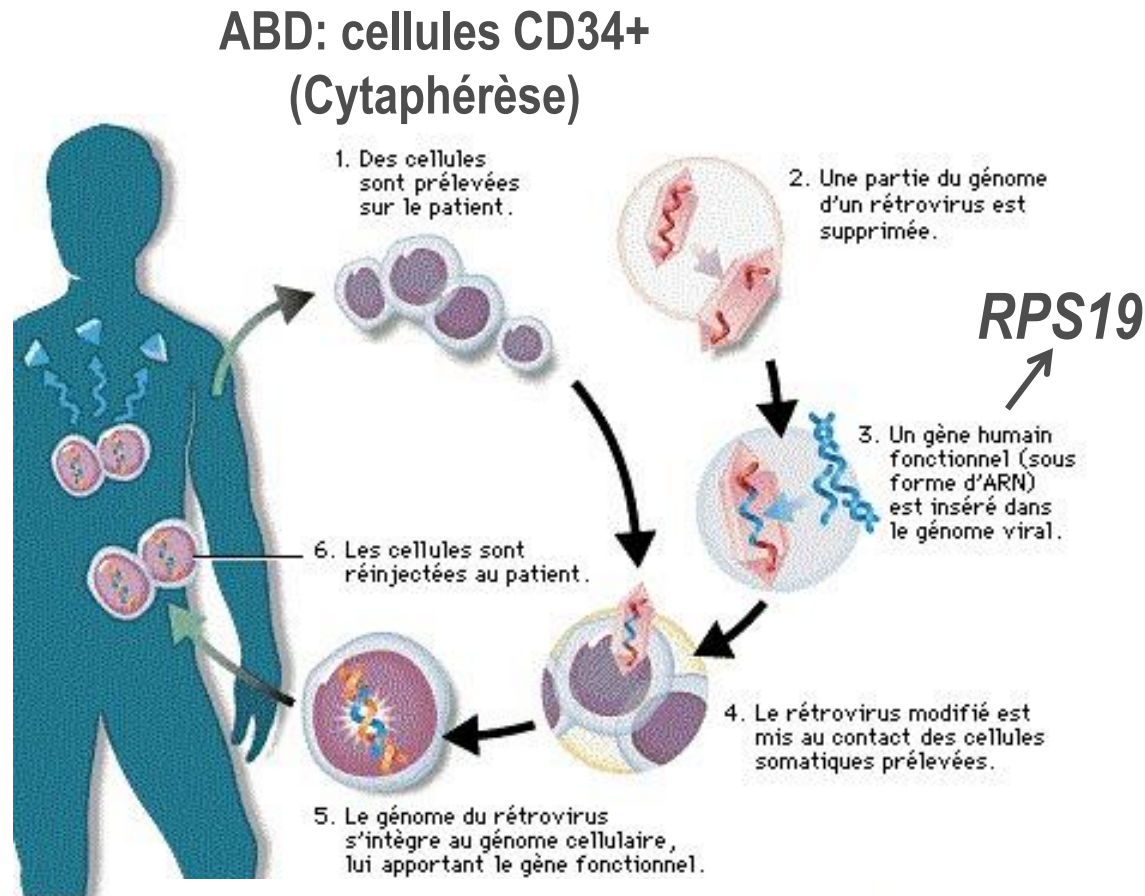


*(a traité les premiers patients atteints d'anémie de Fanconi par thérapie génique; gène FANCA)*

**NB1: actuellement au moins 3 équipes concurrentes sur un projet de thérapie génique pour *RPS19***

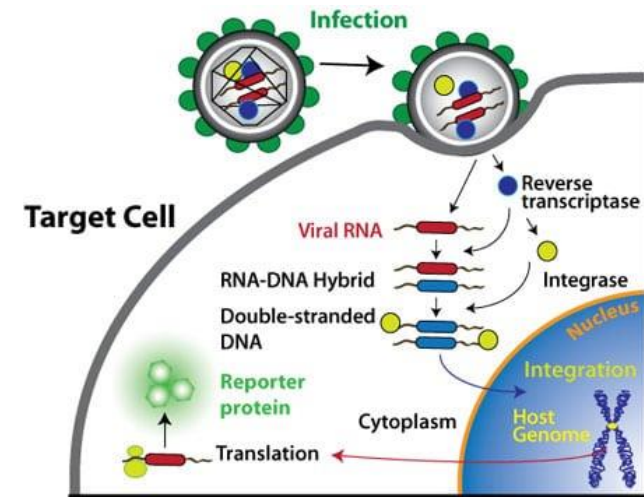
**NB2: autre approche: augmenter le niveau d'expression de *GATA1*: OK pour tout gène?**

# Thérapie génique: principes



Virus enveloppés, à ARN  
(famille des *Retroviridae*)

S'intègrent à l'ADN:



# Thérapie génique pour l'ABD

## EN FAVEUR

**Bonne évolution hématologique de rares patients révertants**

**Si absence de conditionnement +++:**

- Risque toxique limité
- Ne compromet pas l'avenir
- Pas d'augmentation de risque de tumeurs solides (*pas de conditionnement, pas de GVHc*)

**ABD: on peut attendre que « ça prenne » et même une RP sera bénéfique**

## CONTRE

**Approche encore expérimentale**

- Restreinte pour l'instant à *RPS19*
- Encore à un stade très précoce: pas raisonnable d'attendre si indication de greffe & bon donneur

**Probabilité élevée qu'un conditionnement soit nécessaire:**

- ☞ **Risque toxique,  $\pm$  augmentation du risque de cancer**

**Ne supprimera pas a priori (?) le risque d'évolution vers une leucémie**

# Thérapie génique: actualités



## Mise en place d'un consortium EU

- 👉 **Projet DBAGeneCure: études pré-cliniques nécessaires à un projet d'étude clinique de thérapie génique**
- 👉 **Projet financé par l'EU!**

**Pour les patients volontaires: merci de participer à la collection de prélèvements médullaires à l'occasion d'une AG (dont pré-greffe)**



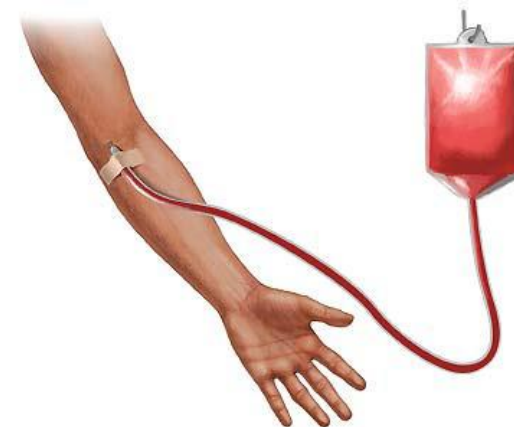
# **ABD: traitements consensuels**

# ABD : options thérapeutiques classiques

- 1) Transfusions
- 2) Corticothérapie
- 3) Greffe de CSH

**± leucine**

# ABD : transfusions



## Seuil et rythme à adapter à chaque pt

- seuil classique : 7 à 8 g/dL

NB: seuil maintenant recommandé: **9g**; paramètre clé: QOL

- rythme : 4 à 12 transfusions / an

- le plus souvent/4 semaines ( 3 à 5)

- moins si réticulocytose non nulle

**Produits** : CGR phénotypés

*NB : si 1<sup>ère</sup> transfusion avant tout phénotype élargi: faire un groupage génétique*

**Surveillance** : immunologique et virale (*vaccination anti-VHB*)

: surcharge en fer +++

# ABD : transfusions (2)

## Indications:

- De la naissance à 12 mois (voire 15)
- Patients corticorésistants ou corticodépendants à une posologie trop élevée
- Patients ayant des effets secondaires de la corticothérapie
- Préférence du patient...

# ABD & Chélation du fer

**Chélation insuffisante**



**Toxicité du fer  
sur les organes**

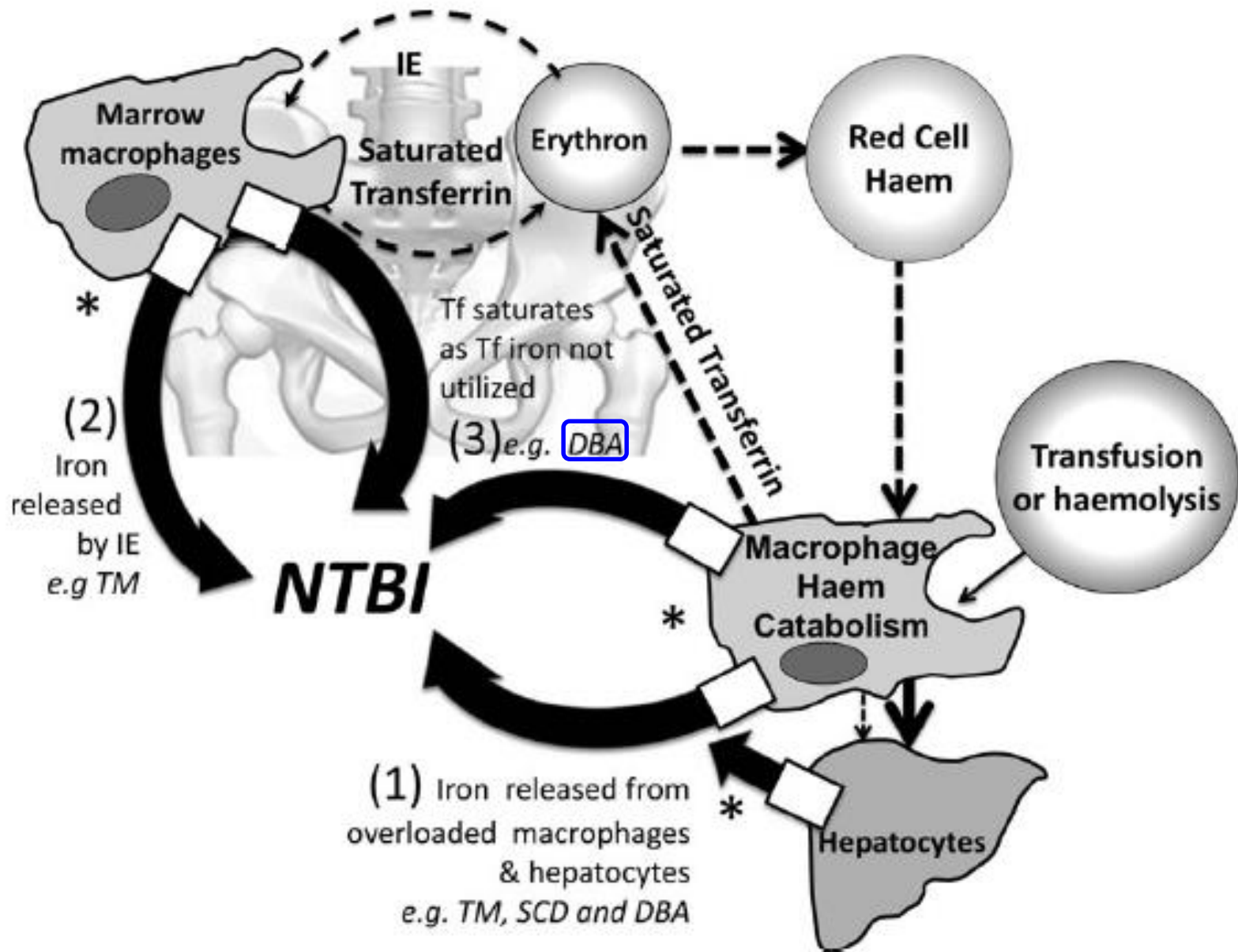


**Hyperchélation**



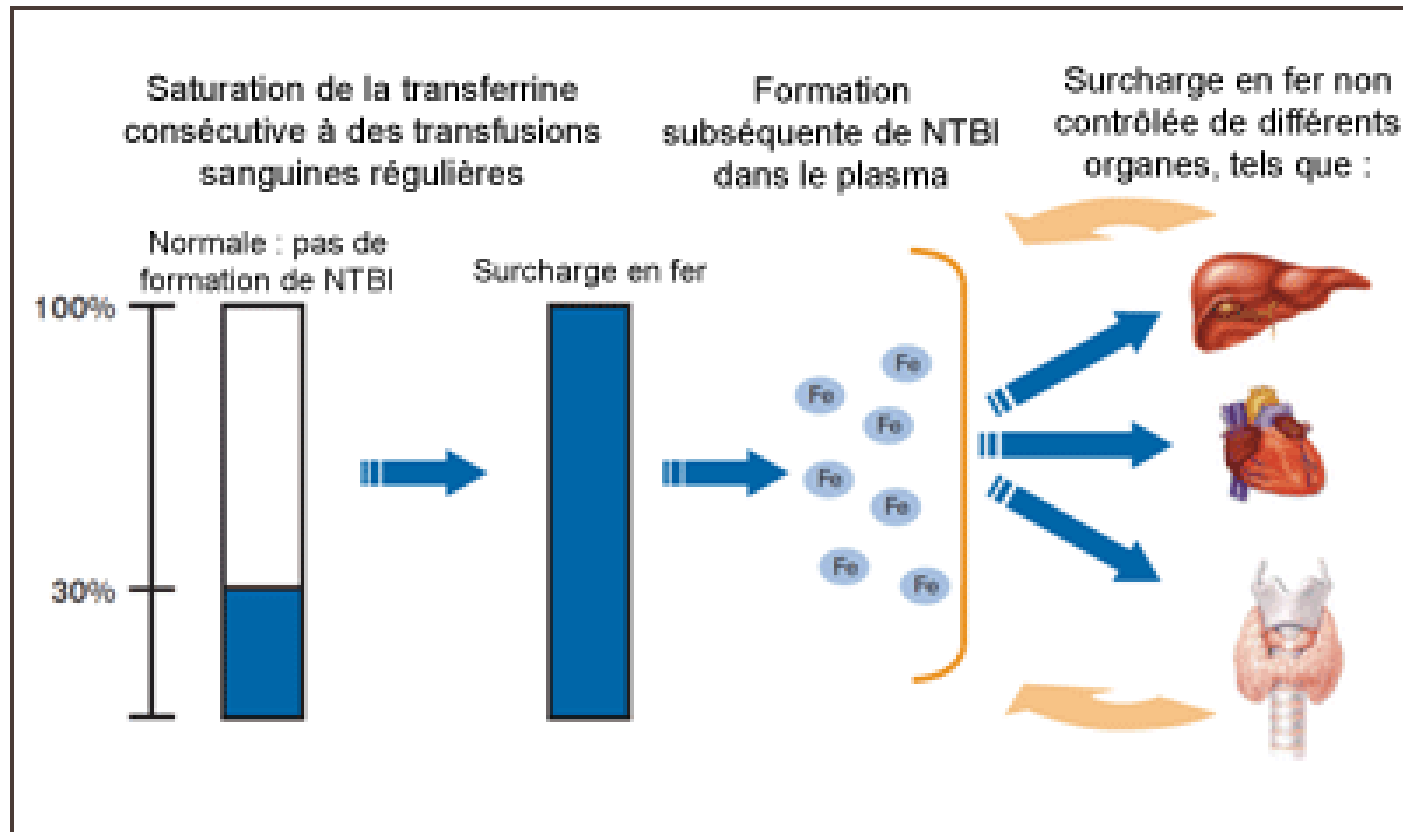
**Toxicité  
des chélateurs**

**Surcharge + importante que les autres patients dépendant des transfusions**



# NTBI (*Non transferrin bound iron*)

## Fer non lié à la transferrine



### Forme toxique du fer:

- libérée dès que CDS > 60-70%
- Fréquent +++ dans l'ABD

Bonne nouvelle: contrôle si prise de chélateur

Argument pour donner un traitement tous les jours

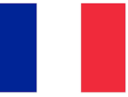
# ABD : chélation: produits

- **déféroxamine** (DESFERAL®) : 50 à 60 mg/kg/j (enfants < 3 ans: max: 30 mg/kg)
  - donnée 5 à 7j sur 7
  - perfusion SC sur 8 à 12h voire +
  - problème d'observance...
- **déféripnone** (FERRIPROX®) : 75 mg/kg/j
  - cpm sécable à 500 mg
  - à donner tous les j en 3 prises/j
  - toxicité principale: agranulocytose +++
- **déférasirox** : 14 à 28 mg/kg/j
  - cpm péliculés à 90, 180 & 360 mg
  - prise unique (?)
  - toxicité principale : rénale +++ (tubulaire & glomérulaire)  
: rares cas d'atteintes hépatique sévères

DFP & agranulocytose:  
Risque ↗ chez ABD: 10%  
Réversible  
Indications à peser +++



# Agranulocytosis in patients with Diamond-Blackfan anaemia (DBA) treated with deferiprone for post-transfusion iron overload: A retrospective study of the French DBA cohort



**23 pts ABD, enfants & adultes**

**3 cas d'agranulocytose, dont 2 profondes et aucune avec évolution sévère**

**👉 2,56 cas pour 100 patient/années**

**Délai médian: 133 jours**

Characteristic	Value
Number of patients	23
Sex, <i>n</i> (%)	
Male	10 (42)
Female	13 (58)
Age at DFP introduction, years	
Median (range)	21 (1-36)
<16, <i>n</i> (%)	9 (39)
≥16, <i>n</i> (%)	14 (61)
Molecular genetics, <i>n</i> (%)	
<i>RPS19</i>	9 (39)
<i>RPL5</i>	3 (13)
<i>RPL11</i>	1 (4)
<i>HEATR3</i>	1 (4)
No gene identified	9 (39)
DFP indication, <i>n</i> (%)	
Patient/parent's choice	3 (13)
First therapy toxicity	8 (35)
First therapy failure	12 (52)

# Chélation : modalités (1)

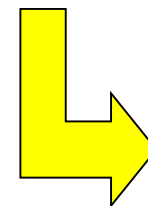
A débiter pour une ferritine entre 500 et 1000  $\mu\text{g/l}$

**ABD: problème spécifique des tout-petits:**

- Surcharge en fer très précoce chez les enfants ABD
- Pas d'AMM pour le déférasirox en dessous de 2 ans + acceptabilité
- Déféroxamine + toxique (croissance): ne pas dépasser 30 mg/kg/j

**Adaptation des doses:**

- à discuter au bout de 3 mois
- augmenter par paliers si besoin (+++ Exjade) / discuter association
- ne pas non plus surchélater +++; risque toxique > si ferritine basse: baisser le traitement voir arrêt transitoire



**Classiquement:  
pas < 500**

# Chélation : modalités (2)

## Surveillance +++ :

- efficacité: taux de ferritine, IRM foie & cœur

*NB1: 1<sup>ère</sup> IRM: à faire dès que possible sans AG (5 à 6 ans) voire sous AG si problème de contrôle de la surcharge en fer*

*NB2: être réactif +++: discuter augmentation tous les 3 mois si la ferritine monte (& inversement...). Discuter association de 2 chélateurs si besoin*

- retentissement de l'hémochromatose: endocrinologique surtout

- toxicité (selon agent) : NFS, BH, BR avec clairance, OPH, audition,...

**Penser à l'adhésion au traitement du pt**

# Adhésion thérapeutique

**Vrai problème lors de la PEC des pts ABD transfusés**

**AJA +++**

**Lourdeur +++ du traitement chélateur:**

- 👉 Education thérapeutique du pt**
- 👉 Faire participer le pt aux choix thérapeutiques**

# Chélation: suivi de la surcharge en fer

## 1) Bilan martial: ferritine & CDS de la transferrine:

- CDS: surtout utile en début de programme transfusionnel et chez les patients très bien chélatés
- ferritine: à faire « tous les mois », juste avant une transfusion, dans le même laboratoire

## 2) IRM:

- hépatique & myocardique
- tous les 12 à 24 mois selon degré de surcharge

# Hémochromatose: suivi en IRM

Surcharge débutante:

👉 Foie +++:

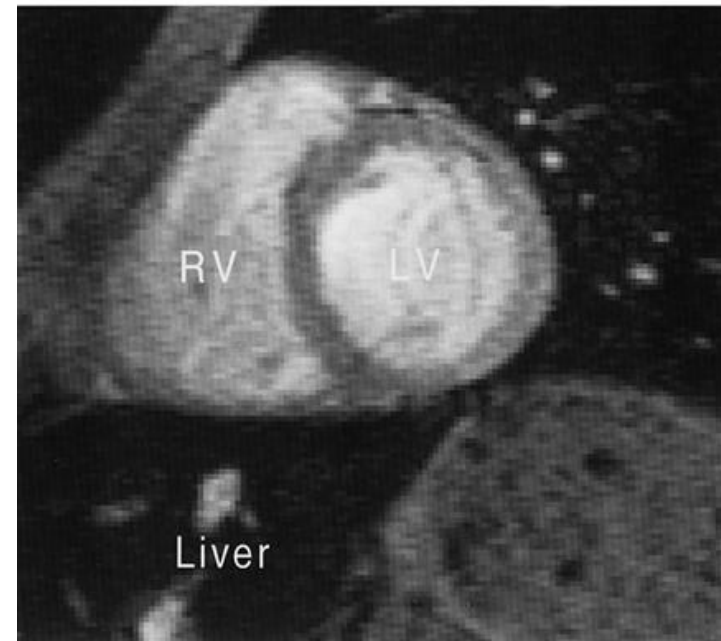
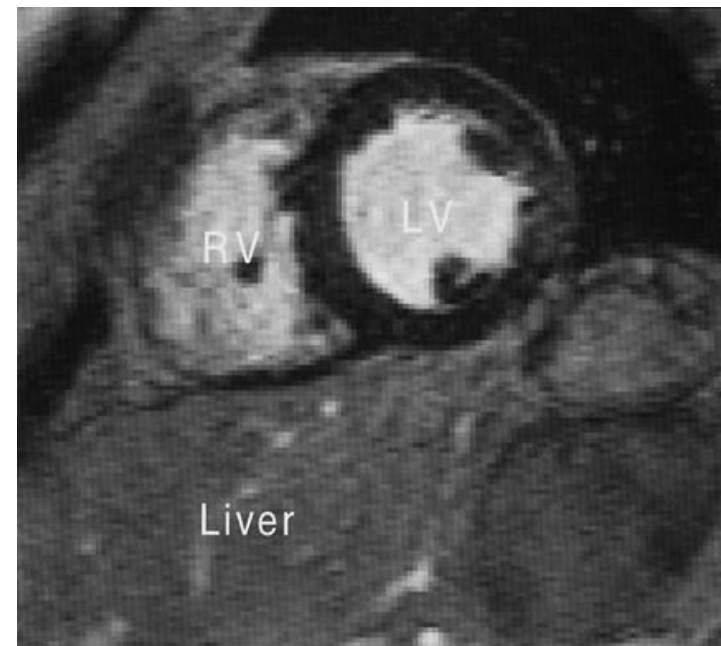
Normal	: < 36 $\mu\text{mol/g}$
Faible surcharge	: < 125 $\mu\text{mol/g}$
Surcharge marquée	: < 350 $\mu\text{mol/g}$
Surcharge majeure	: > 350 $\mu\text{mol/g}$

👉 Cœur: en théorie: atteinte chronologiquement décalée

**Grave si  $T2^*$  < 10 à 12 ms**

NB: reco. actuelles: maintenir  $T2^*$  > 20 ms voire 25

FDC avec mg/l  
: diviser par 18



# Surcharge en fer: objectifs

## Thalassémies majeures

### PNDS 2021

#### Chélation:

Débuter si ferritine > 1000µg/L

Maintenir taux < 1000 µg/L

#### IRM: maintenir:

- CHF entre 3 et 7 mg Fe/g foie (soit 53 à 125 µmole/g)
- T2\* (myocarde) > 20 ms

*NB: bi-thérapie DFP+DFP si T2\* < 10 ms ou altération fonction VG*

## Hémochromatose génétique

### Reco. internationales 2018.

#### MEP des saignées si:

- Ferritine > 200 µg/L (F) ou 300 (H)
- CST Tf > 45%

Maintenir taux < 50 µg/L

## **DBA guidelines (2022):**

**Ferritine entre 300 et 500 µg/L**  
**IRM normales**

# Conduite de la chélation

**A adapter à chaque patient**

**A adapter & modifier au cours du temps: augmenter ou baisser l'intensité du traitement selon le degré de surcharge**

**« Alternance » de chélateur possible**

**Besoin d'une association de 2 chélateurs fréquente (selon intensité du support transfusionnel....)**



# Patient avec une surcharge en fer: les 6 questions à se poser à chaque consultation

1. Apports transfusionnels: OK?

2. Evaluation de la surcharge en fer?

☞ (CDS Tf)

☞ Evolution ferritine

☞ IRM: de quand date la dernière IRM? Résultat? A contrôler?

3. Chélateur bien toléré?

4. Adhésion thérapeutique?

5. Faut-il adapter la posologie?

- Non contrôle:

☞ **discuter association +++**

- Ferritine basse:

☞ attention à l'hyperchélation!

6. Retentissement clinique de l'hémochromatose? De quand date la dernière évaluation?



# ABD & corticoïdes

**Mécanisme d'action reste mal compris**

**Pas de corrélation génétique établie**

**L'ABD est un maladie unique en ce qui concerne:**

- **La sensibilité à de TRES faibles doses**
- **La durée potentielle de prescription**

# ABD corticothérapie: principes

Test systématique dès que l'enfant a  $> 1$  an

Posologie initiale: forte : 2 mg/kg/j; si CS: réponse réticulocytaire rapide : au 8<sup>ème</sup>/10<sup>ème</sup> jour

**Corticosenibilité INITIALE** : 70% à 80% des pts

Décroissance lente ensuite: objectif :

- Consensus actuelles: posologie maximale: 0,3 mg/kg/j
- A l'idéal:  $< 0,15$  mg/jg/j

Dose minimale définie: passer 1j sur 2 ?

# ABD : il existe en fait 4 profils de réponse à la corticothérapie

## Corticosen­sibles:

- « vrais » corticosensibles: doses « homéopathiques »: < 0,10 mg/kg/j
- corticosensibles médiocres voire à minima...: maintien A DISCUTER

**Corticodépendants** à dose élevée: **NE PAS INSISTER!**



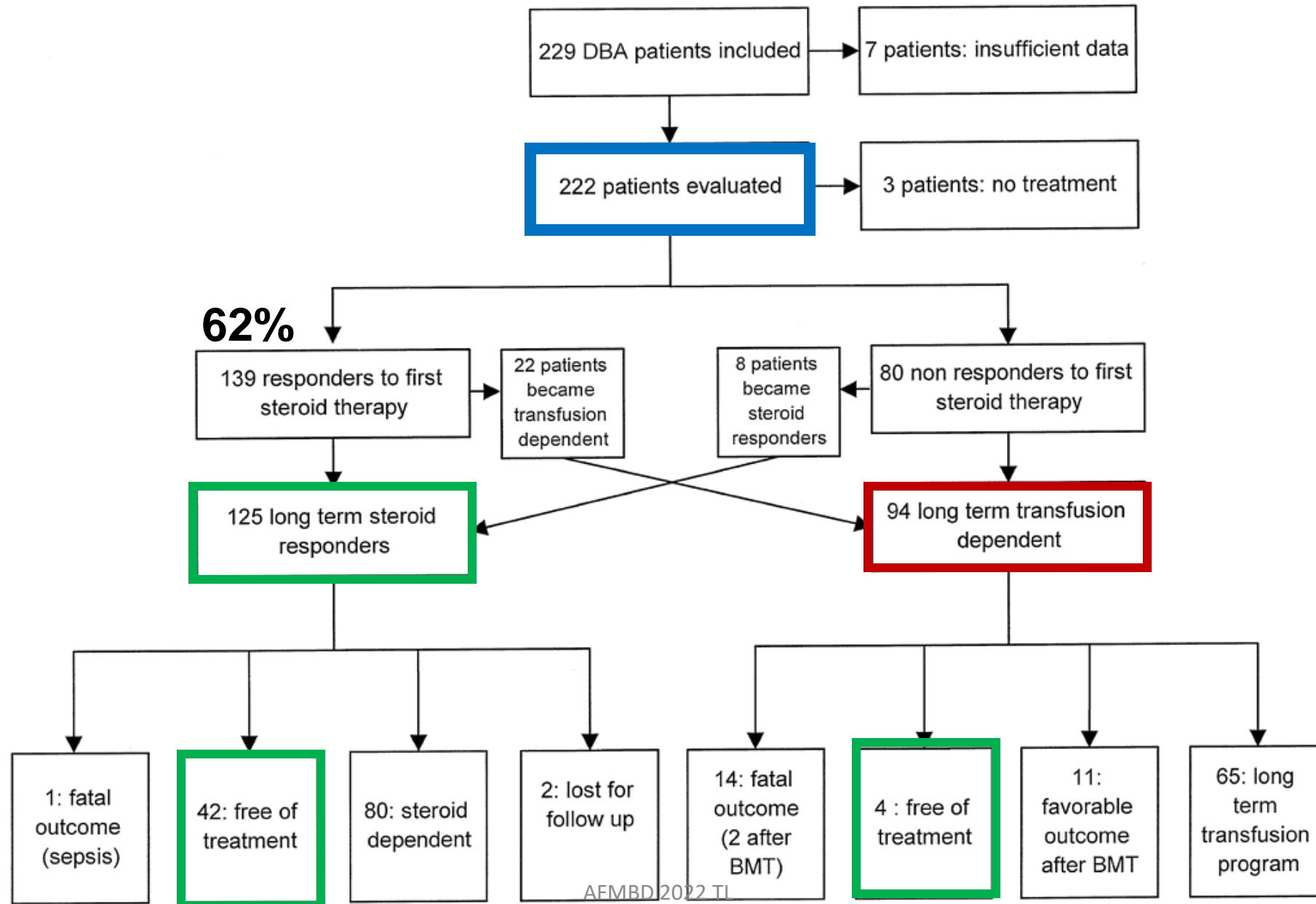
**Corticorésistants**



*Au total :*

**40% des pts sont dépendants des transfusions au long cours**

# ABD : évolution dans le temps de la corticosensibilité



# Corticothérapie des pts adultes

**Sensibilité diminuée au cours du temps?**

**Tolérance varie aussi avec l'âge:**

- co-morbidités
- Effets secondaires
- Taux d'Hb insuffisants

**👉 Retour aux transfusions, par choix ou imposé, non exceptionnel**

# Corticothérapie: suivi

**Apports en calcium & en vitamine D**

**Suivi des effets secondaires:**

- **Posologie réduite: faible risque d'effets métaboliques, d'HTA,...**
- **Seule toxicité « systématique » : ostéoporose: suivi des ostéodensitométries ++**
- **Risque d'insuffisance surrénale?**

# Corticothérapie: quand l'arrêter?

**Patients recevant une très faible dose et avec NFS normale?**

*(Hb & VGM...)*

**Certaines périodes de la vie:**

- **pré-adolescence: pour favoriser la poussée de croissance**
- **Grossesse**

**Perte d'efficacité**

**Effets secondaires**

**Choix du patient**



# Allogreffe de moelle

**Tendance à l'augmentation des indications ces dernières années avec récemment indication des greffes avec des MUD 10/10**

**Problématique propre à toute maladie génétique si donneur intra-familial + difficulté spécifique: concept de « porteur sain »**

## Favorable outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with Diamond-Blackfan anemia



Brigitte Strahm,<sup>1</sup> Felicia Loewecke,<sup>1</sup> Charlotte M. Niemeyer,<sup>1</sup> Michael Albert,<sup>2</sup> Marc Ansari,<sup>3</sup> Peter Bader,<sup>4</sup> Yves Bertrand,<sup>5</sup> Birgit Burkhardt,<sup>6</sup> Lydie M. Da Costa,<sup>7</sup> Alina Ferster,<sup>8</sup> Alexandra Fischer,<sup>1</sup> Tayfun Güngör,<sup>9</sup> Bernd Gruhn,<sup>10</sup> Ina Hainmann,<sup>11</sup> Friedrich Kapp,<sup>1</sup> Peter Lang,<sup>12</sup> Ingo Müller,<sup>13</sup> Ansgar Schulz,<sup>14</sup> Amina Szvetnik,<sup>1</sup> Marcin Wlodarski,<sup>1</sup> Peter Noellke,<sup>1</sup> Thierry Leblanc,<sup>15</sup> and Jean-Hugues Dalle<sup>15</sup>

**N = 70** greffes entre 1985 & 2017 (3/4 après 1999)

Age médian à la greffe : 5,5 ans [0,9-17,3]

MSD: 64%

👉 cGFS: 87% et 94% après 2000

👉 Pas de différence MDS et MUD 10/10

**NB: après 2000: aucun décès  
et aucune GVH sévère**

# Allogreffe de moelle (2)

## Indications

### Consensus actuel:

- **Enfant non corticosensible; greffer si possible avant l'âge de 10 ans (au mieux 3 à 5 ans)**
- **Plus rarement:**
  - **Surcharge en fer incontrôlable**
  - **Evolution clonale (tout type de donneur possible...)**

# Allogreffe de moelle

## Bénéfices

**Correction de l'anémie**

**Elimination ensuite facile de la surcharge en fer**

**Prévention:**

- **Du risque d'évolution clonale**
- **Du risque d'évolution vers un déficit B**

## Risques

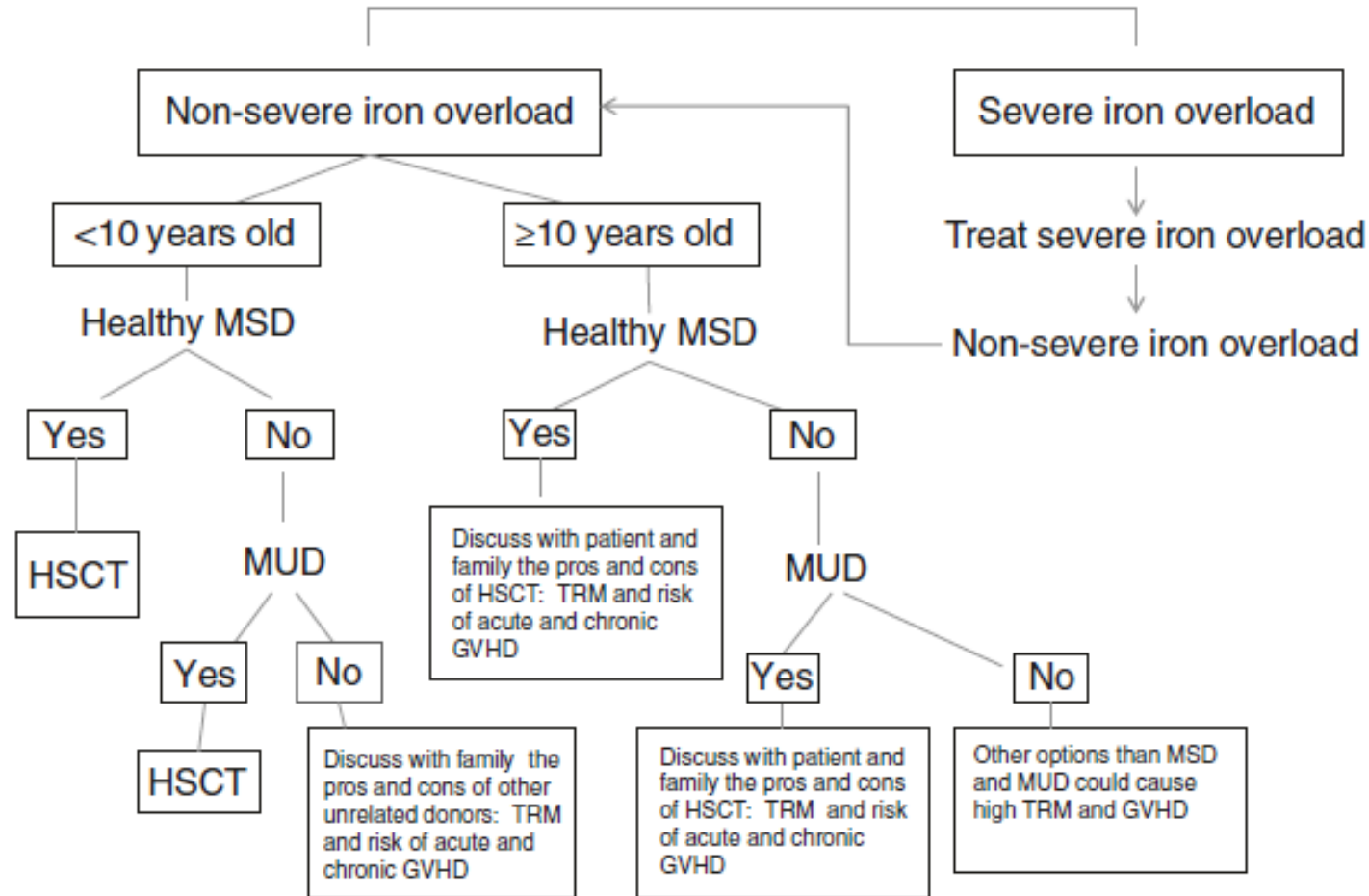
**Complications de la greffe:**

- **aiguës: toxicité du conditionnement, infections, GVHa, décès...**
- **Chroniques: GVHc**

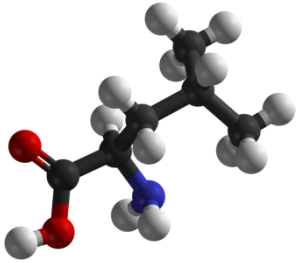
**Séquelles de la greffe**

**Augmentation du risque de cancer?**

# Algorithme



Abbreviations: MSD, matched sibling donor; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; MUD, matched unrelated donor; TRM, transplant related mortality; GVHD, graft versus host disease



# Faut il utiliser la Leucine?

Evidences pré-cliniques: *in vitro*, modèles animaux...

Toujours très peu de données cliniques:

- 1<sup>ère</sup> publication date de 2008 avec un unique enfant en RP...
- 2<sup>ème</sup> publication en 2020: essai clinique fait aux US



# **L-leucine improves anemia and growth in patients with transfusion-dependent Diamond-Blackfan anemia: Results from a multicenter pilot phase I/II study from the Diamond-Blackfan Anemia Registry**

**N = 55 screening: 43 retenus pour l'étude**

**Analyse 1) de la réponse hématologique**

- «RC»: maintien d'une Hb  $\geq 9$  g/dL
- «RP»: élévation des RT sans Hb  $\geq 9$  g/dL

**2) de la croissance P & T**

## 2 RC (dont 1 muté *RPL35α*)

### Garçon 9 ans

TD depuis l'âge de 1 mois

M9: Hb: 13,2 g/dL (RT 1%)

3 ans: Hb: 11 à 12 g

### Garçon 16 ans

CD puis TD depuis l'âge de 12 ans

M9: Hb: 8,7 à 9,5 g/dL

(RT 0,9 à 1,9%)

## 5 «RP» (dont 1 muté *RPS17*)

Corticossensibilité: 2 CS, 2 CR & 1?

Age: 2 à 43 ans

Augmentation des RT: de 0,1/0,7% à 1,7/4%

*NB: 1 pt a repris de la leucine 1 an après la fin de l'essai, a répondu de nouveau et est indépendant des transfusions depuis 2 ans*



# Croissance staturo-pondérale

**Évaluée pour les 25 pts avec potentiel de croissance (filles < 16 ans & garçons < 18 ans)**

**Croissance pondérale: accélérée pour 9 pts (6 < 9 ans): en médiane: 3,9 percentile [1,8-8,4]**

**Croissance staturale: accélérée pour 11pts (7 < 9 ans): médiane: 3,5 percentile [1,8-8,4]**

**+ amélioration état général, énergie,...**

# En conclusion: faut-il prendre de la leucine?

Très peu de réponse hématologique « vraies »  
(+ probables si passé de corticosensibilité?)

Effet sur l'état général et la croissance apparaissent plus réguliers en particulier chez les petits enfants

Bien toléré

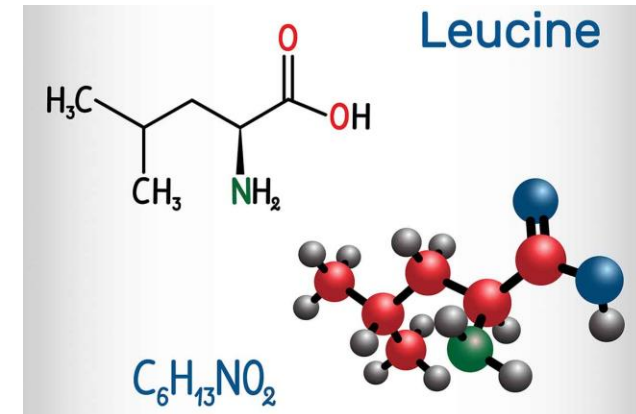
---

Pourquoi pas?

Période pré-pubertaire?

Leucine en pharmacie +++

A discuter: posologie?



# Conclusion (1)

Analyse continue des 20% de pts sans mutation identifiée:

- *HEATR3* est un bon exemple de ce que pourrait être les gènes « non encore identifiés » dans l'ABD: gènes ne codant pas pour des protéines de structure du ribosome mais pour des facteurs protéiques intervenant dans la biosynthèse des ribosomes
- Autre explication pour les patients sans mutation: séquences non codantes de gènes connus... (ex. de *RPS7*)

Les progrès de la biologie (single-cell analysis, omiques) et les modèles animaux disponibles permettent de poursuivre l'étude de la physiopathologie de l'ABD et de suggérer de nouvelles approches thérapeutiques

# Conclusion (2)

**Les traitements classiques, corticoïdes et support transfusionnel restent d'actualité pour les 80% de pts ABD nécessitant un traitement**

**Confirmation des progrès en ce qui concerne la greffe chez les enfants y compris pour les greffes faites avec des donneurs non apparentés:**

👉 **approche proposée maintenant systématiquement chez les petits enfants**

**Pas de nouveau traitement disponible même si de très nombreuses recherches sont en cours**

**Vrai espoir en termes de thérapie génique!**

👉 **il n'est pas déraisonnable d'espérer un ou des essais cliniques dans les 5 ans**



thierry.leblanc@aphp.fr

## MaRIH network: Reference centres for rare Immunological and hematological diseases



### Patients associations



**Anémie de Blackfan-Diamond en France**

- Site pédiatrique: Mony FAHD, Jean-Hugues DALLE & Thierry LEBLANC
- Site adulte: Flore SICRE de FONTBRUNE & Régis PEFFAULT DE LATOURL
- Laboratoire (génétique & recherche): Lydie DA COSTA
- OFABD: Isabelle MARIE



Reconnue par le Ministère de la Santé

