

Diagnostic, traitement et suivi du syndrome d'anémie de Diamond-Blackfan : déclaration de consensus international

The Lancet Haematology

Volume 11, Issue 5, May 2024, Pages e368-e382

Wlodarski MW, Vlachos A, Farrar JE, Da Costa LM, Kattamis A, Dianzani I, Belendez C, Unal S, Tamary H, Pasauliene R, Pospisilova D, de la Fuente J, Iskander D, Wolfe L, Liu JM, Shimamura A, Albrecht K, Lausen B, Bechensteen AG, Tedgard U, Puzik A, Quarello P, Ramenghi U, Bartels M, Hengartner H, Farah RA, Al Saleh M, Hamidieh AA, Yang W, Ito E, Kook H, Ovsyannikova G, Kager L, Gleizes PE, Dalle JH, Strahm B, Niemeyer CM, Lipton JM, Leblanc TM;.

International Diamond-Blackfan anaemia syndrome guideline panel.

Résumé

L'anémie de Diamond-Blackfan (DBA), décrite pour la première fois il y a plus de 80 ans, est un trouble congénital de l'érythropoïèse avec une prédilection pour les malformations congénitales et le cancer. Malgré les progrès scientifiques, cette maladie chronique, débilitante et limitant l'espérance de vie, continue d'avoir des conséquences physiques, psychologiques et financières considérables sur les patients et leurs familles. Les besoins médicaux très complexes des patients concernés nécessitent une expertise spécialisée et des soins multidisciplinaires. Cependant, des lacunes subsistent pour relier efficacement les découvertes scientifiques à la pratique clinique et pour diffuser les dernières connaissances et les meilleures pratiques aux prescripteurs. Suite à la publication du premier consensus international en 2008, les progrès dans notre compréhension de la génétique, de l'histoire naturelle et de la prise en charge clinique du DBA ont fortement accru la nécessité de nouvelles recommandations consensuelles. En 2014, à Fribourg, en Allemagne, un panel de 53 experts comprenant des cliniciens, des diagnostiqueurs et des chercheurs de 27 pays s'est réuni. Avec le soutien des défenseurs des droits des patients, le comité s'est réuni à plusieurs reprises au cours des années suivantes, s'engageant dans des discussions continues. Ces réunions ont conduit à l'élaboration de nouvelles recommandations consensuelles en 2024, remplaçant les lignes directrices précédentes. Pour tenir compte des divers phénotypes, y compris la présentation sans anémie, le panel a convenu d'adopter le terme syndrome DBA. Nous proposons de nouveaux critères de diagnostic simplifiés, décrivons la génétique du syndrome DBA et ses phénocopies et introduisons des changements majeurs dans les normes thérapeutiques. Ces changements incluent l'abaissement de la dose d'entretien de prednisone à un maximum de 0,3 mg/kg par jour, l'augmentation de l'hémoglobine pré-transfusionnelle à 9-10 g/dL quel que soit l'âge, la recommandation d'une chélation agressive précoce, l'élargissement des indications pour la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, et recommander une surveillance clinique systématique, y compris le dépistage précoce du cancer colorectal. En résumé, les directives de pratique actuelles normalisent le diagnostic, le traitement et la surveillance à long terme des patients atteints du syndrome DBA de tous âges dans le monde.

Introduction

L'anémie de Diamond-Blackfan (DBA) est un syndrome d'insuffisance médullaire héréditaire rare, cliniquement et génétiquement hétérogène.^{1, 2} En raison de sa rareté, les progrès des soins cliniques doivent s'étendre aux contextes où cette maladie n'est que rarement rencontrée. En 2008, notre premier consensus clinique a été développé pour examiner les critères de diagnostic et évaluer les options de traitement disponibles.³ Les progrès dans la recherche cliniquement pertinente (y compris la découverte de nouveaux gènes associés au DBA, les nouvelles avancées dans l'évaluation de la charge en fer et de nouvelles connaissances sur l'épidémiologie des cancers) et les disparités dans la prise en charge et la surveillance entre les centres ont fortement justifié la nécessité d'un nouvel ensemble de recommandations. Les présentes lignes directrices ont été élaborées pour normaliser le processus de diagnostic et la prise en charge et pour améliorer les résultats à long terme pour les patients atteints de DBA dans le monde entier. Ces lignes directrices ne constituent pas une norme absolue applicable à tous les scénarios et tous les cas cliniques. Toutefois, les ressources limitées ne devraient pas réduire les efforts visant à prodiguer les meilleurs soins possibles.

Méthodes

Un panel international de 53 représentants de 27 pays, reconnus comme des leaders d'opinion clés en matière de diagnostic et de gestion des DBA, a été nommé par les dirigeants du European Diamond Blackfan Anemia Consortium et du Diamond Blackfan Anemia Registry of North America (annexe p 1). L'objectif était de réviser et de remplacer les précédentes lignes directrices de 2008 (annexe p 2). La composition du panel, la stratégie de recherche et le classement du niveau de preuve sont décrits en annexe (p 3). Nous avons recherché toutes les publications sur PubMed jusqu'au 30 juin 2022, avec les termes de recherche pertinents (y compris, mais sans s'y limiter, anémie Diamond Blackfan, anémie hypoplasique congénitale, anémie congénitale, aplasie érythrocytaire pure, insuffisance médullaire, anomalies congénitales, transplantation de cellules souches hématopoïétiques, transfusion, stéroïdes, prednisone, chélateurs, déféroxamine, déférasirox, défériprone, surcharge en fer, teneur en fer du foie, fer cardiaque, IRM, risque de cancer, cancer colorectal, ostéosarcome, SMD, LMA, dépistage du cancer, toxicité, prise en charge à long terme, surveillance) et utilisé les observations et des mises à jour non publiées des experts participants, en particulier ceux des registres nationaux. Étant donné qu'il n'existe aucune preuve de niveau A ou B (données provenant d'essais randomisés, de méta-analyses ou de grandes études non randomisées) pour le DBA, le panel s'est appuyé sur des preuves de niveau C (déclaration de consensus d'experts, analyses rétrospectives et données de registre) y compris des données publiées, des mises à jour non publiées et des données issues des registres,⁴⁻¹⁷ ainsi que l'expertise et l'expérience des participants. Nous avons utilisé une technique Delphi modifiée impliquant un vote itératif sur des sujets clés identifiés à partir des jugements d'experts et des données disponibles jusqu'à ce qu'un consensus d'au moins 85 % soit atteint.¹⁸ Les éléments sur lesquels le panel n'est pas parvenu à un consensus se sont retrouvés avec plusieurs options, comme détaillé. Un aperçu du contenu de cette revue est présenté dans la figure.

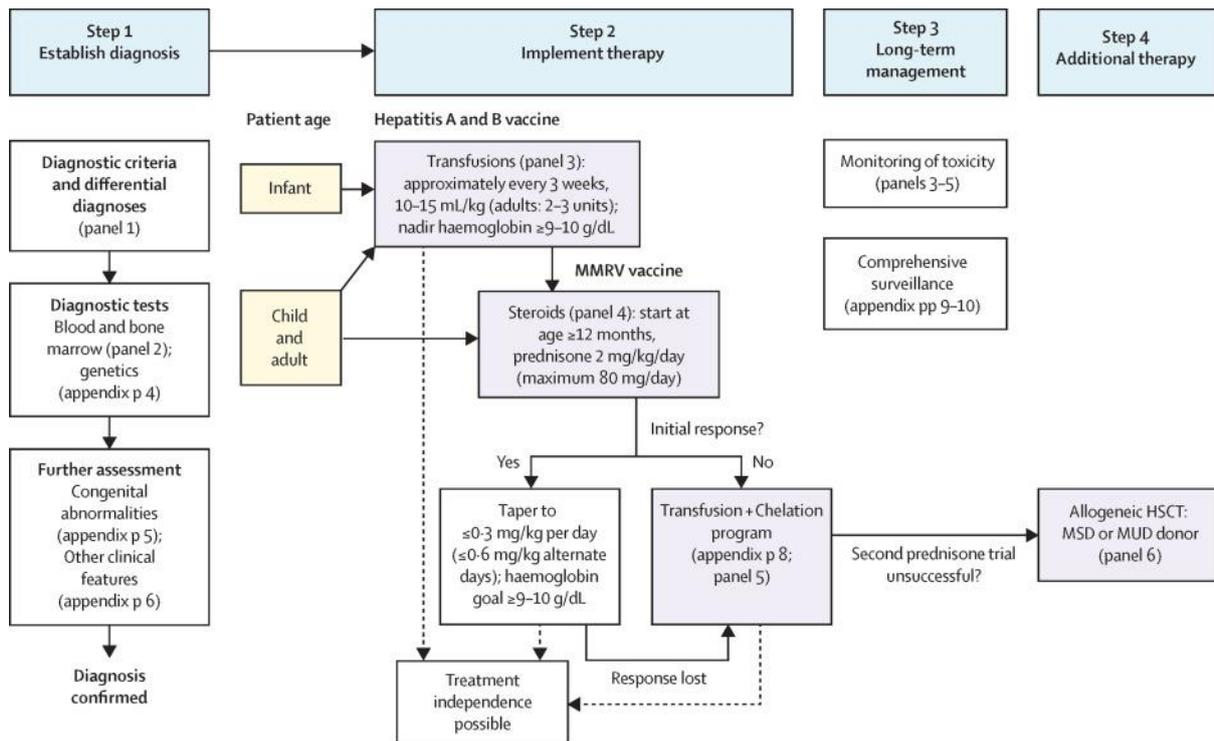


Figure. Approche du diagnostic, du traitement et de la prise en charge à long terme des patients atteints du syndrome DBA.

DBA=anémie Diamond-Blackfan. RORV=oreillons, rougeole, rubéole et varicelle. HSCT = transplantation de cellules souches hématopoïétiques. MSD = donneur frère ou sœur correspondant à l'antigène leucocytaire humain. MUD = donneur non apparenté correspondant à l'antigène leucocytaire humain.

Définition du syndrome

Historiquement, la DBA a été définie comme une anémie macrocytaire accompagnée d'une réticulocytopenie et d'un manque de précurseurs érythroïdes dans la moelle osseuse, se présentant chez les enfants de moins d'un an.¹⁹ Cependant, nous reconnaissons que : des phénotypes variables existent au sein et entre les génotypes de DBA ; Certaines personnes présentant des mutations génétiques associées au DBA ne souffrent paradoxalement pas d'anémie ; et le diagnostic pourrait survenir à l'âge adulte.^{20,21,22} Par conséquent, nous adoptons le terme syndrome DBA, qui englobe le DBA classique, avec une incidence d'environ 5 à 10 cas par million de naissances vivantes et un sex-ratio égal, ainsi qu'une gamme plus large de phénotypes. La plupart des patients présentent une anémie réticulocytopenique (hyporégénérative) avec ou sans signes supplémentaires. Cependant, divers phénotypes peuvent être rencontrés avec ou sans anémie ou autres cytopénies, lymphopénie à cellules B, anomalies congénitales ou cancer. Par exemple, une cardiopathie congénitale peut se manifester chez des individus présentant des mutations génétiques des protéines ribosomales sans anémie.²¹ Nous limitons la nosologie génétique aux gènes codant pour des protéines de la petite (gènes RPS) ou grande (gènes RPL) sous-unité ribosomale ou à leurs chaperons entraînant une haploinsuffisance des protéines ribosomales (ribosomopathie), au gène du facteur de transcription érythroïde GATA1,²³ et aux mutations de gain de fonction dans

TP53.^{24,25} Des phénocopies avec une physiopathologie différente sont mentionnées mais restent distinctes du syndrome DBA.^{24, 26-29}

Présentation clinique

La présentation hématologique du syndrome DBA était initialement appelée anémie hypoplasique congénitale, description préférée par le Dr Louis Diamond, un pédiatre américain, lorsqu'il a initialement rapporté la première série de cas de patients atteints de ce syndrome.^{1,19} Classiquement, l'anémie macrocytaire et la réticulocytopenie sont initialement présentes, avec 90 % des patients devenant symptomatiques au cours de la première année de vie (âge médian de 3 mois).³⁰ Cependant, l'anémie peut se manifester *in utero* par l'hydrops foetal^{31,32} ou chez les adultes de plus de 60 ans, lorsque le syndrome DBA peut être diagnostiqué à tort comme pure aplasie érythrocytaire acquise ou syndrome myélodysplasique.³⁰ Il y a une évolution vers un âge plus avancé au moment du diagnostic en raison d'un indice de suspicion amélioré chez les adultes. Dans une analyse non publiée du syndrome DBA au Royaume-Uni, seuls 111 (76 %) des 146 patients présentaient une anémie pendant la petite enfance. Les autres anomalies hématopoïétiques au moment du diagnostic, notamment la thrombocytose (uniquement chez les nourrissons), la thrombocytopenie ou la neutropénie, sont généralement cliniquement insignifiantes. Une étude portant sur 38 enfants a révélé que 21 (55 %) souffraient de thrombocytose, tandis que 12 (32 %) souffraient de thrombocytopenie, dont trois (8 %) présentaient également une leucopénie.³³ Les patients présentant un génotype RPL35A présentent souvent une neutropénie et une immunodéficience sévères.³⁴ Une immunité cellulaire et humorale est observée, avec jusqu'à 55 % (59/107) des patients présentant des déficits quantitatifs en immunoglobulines sériques ou en lymphocytes survenant indépendamment du traitement aux stéroïdes ou du génotype sous-jacent.³⁵ Les patients porteurs d'une mutation GATA1 peuvent présenter une thrombocytopenie et une neutropénie,²³ certains patients présentant une dysérythropoïèse et une dysmégacaryopoïèse, représentant un sous-ensemble distinct de la maladie.³⁶ L'hémolyse, l'hépatomégalie ou la splénomégalie ne sont pas caractéristiques. Chez les patients anémiques, l'évaluation diagnostique de la moelle osseuse montre une activité érythroïde absente ou diminuée avec des précurseurs érythroïdes déplacés vers la gauche, progressant rarement au-delà du stade pronormoblastique, avec une morphologie érythroïde normale. Les caractéristiques dysérythropoïétiques (en dehors de GATA1), les sidéroblastes annulaires ou les vacuoles ne sont pas observés et les autres lignées ne présentent pas d'anomalies morphologiques lors de la présentation. Bien qu'initialement normocellulaire, la moelle osseuse devient souvent de plus en plus hypocellulaire avec l'âge, comme le montrent les patients réfractaires aux stéroïdes, dont 75 % (21/28) ont développé une hypoplasie médullaire modérée à sévère au fil du temps, avec 39 % (11/28) et 29 % (8/27) des patients développant respectivement une neutropénie et une thrombocytopenie.³⁷ Notre expérience non publiée confirme les résultats d'une moelle osseuse hypocellulaire chez la majorité des patients atteints du syndrome DBA au fil du temps. Cependant, une hypocellularité sévère et une pancytopenie observées chez les patients atteints d'anémie aplasique sévère ne sont pas une caractéristique du syndrome DBA. Une toxicité hématologique accrue (par exemple, récupération retardée du décompte) a été rapportée chez des patients recevant une radiothérapie ou une chimiothérapie.³⁸

Établir le diagnostic

Le diagnostic implique l'évaluation des antécédents du patient, une évaluation clinique, des tests de laboratoire du sang périphérique et de la moelle osseuse et une analyse génétique. Pour couvrir les différents cas, nous nous sommes mis d'accord sur des critères de diagnostic simplifiés ne nécessitant qu'un seul des éléments suivants : une mutation pathogène ou probablement pathogène dans un gène associé au syndrome DBA ; ou des caractéristiques hématologiques compatibles avec le syndrome DBA, après exclusion des autres diagnostics différentiels connus (tableau 1). La présence d'un variant pathogène ou probablement pathogène selon les critères établis par la classification conjointe de l'American College of Medical Genetics (ACMG) and Genomics et de l'Association for Molecular Pathology (AMP)³⁹ est suffisante pour le diagnostic et permet l'inclusion des patients atteints du syndrome DBA qui sont actuellement asymptomatiques. L'établissement d'un diagnostic sur la seule base de la génétique présente des limites, car les panels de gènes actuels peuvent ne pas inclure de gènes nouvellement découverts et certaines variantes génétiques sont difficiles à interpréter. De plus, 20 à 30 % des cas ont une origine génétique inconnue. Par conséquent, le syndrome DBA peut également être diagnostiqué par la présence de caractéristiques hématologiques caractéristiques dans le sang périphérique et la moelle sanguine après exclusion des autres diagnostics différentiels (tableau 1). D'autres résultats courants, tels qu'une activité élevée de l'adénosine désaminase érythrocytaire (eADA)⁴⁰ et un défaut de traitement de l'ARNr^{41,42}, ne sont pas requis pour le diagnostic. Les tests de diagnostic recommandés par notre panel sont présentés dans le tableau 2. En plus des tests essentiels, d'autres évaluations initiales sont recommandées chez tous les patients pour caractériser pleinement le phénotype clinique et guider la prise en charge. Bien qu'un diagnostic puisse être posé sur la base des seules caractéristiques hématologiques après avoir exclu d'autres affections, des tests génétiques doivent être effectués rapidement. Les patients diagnostiqués uniquement par la génétique (par exemple, les nourrissons présentant des manifestations typiques ou ceux ayant des antécédents familiaux positifs et une ségrégation de la mutation) doivent subir une évaluation de confirmation de la moelle osseuse, bien que celle-ci soit généralement différée chez les nourrissons jusqu'au début du traitement aux stéroïdes. Le syndrome DBA doit également être envisagé chez les personnes présentant des antécédents familiaux, une macrocytose, des anomalies congénitales et des cancers associés au syndrome DBA, ou une toxicité hématopoïétique excessive associée à la chimiothérapie, quelle que soit l'anémie.

Tableau 1 : Critères diagnostiques et diagnostics différentiels du syndrome DBA

Critères diagnostiques

- Mutation pathogène ou probablement pathogène dans un gène du syndrome d'anémie Diamond-Blackfan (DBA) (annexe p 4) ; ou
- Caractéristiques hématologiques compatibles avec le syndrome DBA : anémie macrocytaire* avec réticulocytopenie et érythroblastopenie médullaire ; absence de dysplasie, de dysérythropoïèse† et de sidéroblastes ; et exclusion des diagnostics différentiels connus (voir ci-dessous)

Résultats typiques (non obligatoires pour le diagnostic)‡

- Les patients ont moins d'un an au début de la maladie
- Activité eADA élevée (avant la première transfusion, chez les patients n'ayant pas reçu de transfusion ou chez les parents des patients)

- HbF élevée (évaluée de manière fiable chez les patients âgés de plus de 6 mois)
- Antécédents familiaux positifs ou antécédents inexpliqués d'anémie pendant la petite enfance ou l'enfance
- Anomalies congénitales (annexe p 5)
- Traitement anormal de l'ARNr dans les cellules du patient§

Diagnostics différentiels : acquis

Érythroblastopénie transitoire de l'enfance

- Les patients sont généralement âgés de plus d'un an au début de la maladie.
- MCV normal, eADA et HbF
- Antécédents familiaux négatifs et aucune anomalie congénitale
- Évolution transitoire : récupération érythroïde en quelques jours ou semaines

Virus spécifiques à la lignée des globules rouges (parvovirus humain B19) ou virus non spécifiques (par exemple VIH, cytomégalovirus et virus d'Epstein-Barr)

- PCR ou sérologie positive, ou les deux
- eADA et HbF normales
- MCV normal (sauf parvovirus B19)
- Antécédents familiaux négatifs et aucune anomalie congénitale
- Déficit immunitaire concomitant ou hémolyse chronique

Syndrome myélodysplasique¶, spécifiquement avec délétion 5q (haploinsuffisance RPS14 acquise)

- Résultats typiques de la moelle osseuse (morphologie, histologie, caryotype, hybridation fluorescente in situ, mutations somatiques liées au syndrome myélodysplasique)
- eADA normale

Médicaments ; auto-immunité (lupus érythémateux disséminé, aplasie érythrocytaire pure acquise) ; maladies lymphoprolifératives ; et des tumeurs malignes telles que la leucémie lymphoïde chronique¶, la leucémie lymphoïde à gros grains¶, les leucémies aiguës et certaines tumeurs solides

- Moelle osseuse typique et résultats immunologiques
- eADA normale
- Aucune anomalie congénitale
- Caractéristiques de la malignité

Thymome avec pure aplasie concomitante des globules rouges¶

- Imagerie typique (radiographie pulmonaire, tomodensitométrie ou IRM)
- Aucune anomalie congénitale
- Surtout chez les adultes, peu probable chez les enfants

Diagnostics différentiels : héréditaire

Syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire (en particulier anémie de Fanconi, syndrome de Shwachman-Diamond et dyskératose congénitale) » ; syndrome de Pearson ; anémie sidéroblastique congénitale ; et anémie dysérythropoïétique congénitale

- Présentation clinique classique et résultats de laboratoire
- Morphologie de la moelle osseuse compatible avec l'état respectif

- Le MCV et l'HbF peuvent être élevés et l'eADA est normal
- Résultats diagnostiques et génétique spécifiques au syndrome

Déficit en ADA2

- Apparition à tout âge, vasculopathie souvent absente
- Faible taux de lymphocytes B et hypogammaglobulinémie
- L'eADA, l'HbF et le MCV normaux peuvent être élevés
- Faible activité enzymatique ADA2 et mutations ADA2
- Généralement, aucune anomalie congénitale

Dysfonctionnement de l'érythropoïétine

- Mutation homozygote EPO p.R150Q

ADA2=adénosine désaminase 2. eADA=adénosine désaminase érythrocytaire. HbF = hémoglobine fœtale. MCV = volume corpusculaire moyen. *Des cytopénies supplémentaires peuvent être rencontrées (neutropénie plus souvent que thrombocytopénie), ainsi qu'une thrombocytose transitoire chez le nourrisson. †Sauf pour les patients présentant des mutations GATA1. ‡Fortement évocateur du syndrome DBA, mais pas suffisamment spécifique pour poser le diagnostic. §Test de recherche dans des laboratoires spécialisés uniquement ; utile chez les patients présentant une génétique ambiguë ou non informative. ¶Se présente généralement chez les adultes. « Ces syndromes héréditaires d'insuffisance médullaire présentent généralement une cytopénie multilignée et s'accompagnent souvent d'autres anomalies spécifiques à la maladie affectant plusieurs systèmes organiques ; ces caractéristiques distinctives peuvent aider à différencier ces affections du syndrome DBA, qui se manifeste initialement de manière caractéristique par une hypoplasie érythroïde isolée.

Tableau 2 : Tests de diagnostic recommandés chez les patients suspectés du syndrome DBA

Tests de diagnostic essentiels

- Formule sanguine complète (y compris différentielle, indices de globules rouges et numération des réticulocytes)
- Adénosine désaminase érythrocytaire et hémoglobine fœtale*
- Morphologie et cellularité de la moelle osseuse lors de la manifestation initiale ou avant le début des stéroïdes
- PCR du parvovirus B19 dans la moelle osseuse ou dans le sang, ou les deux, et sérologie du parvovirus B19
- Tests génétiques du syndrome d'anémie de Diamond-Blackfan (DBA) (annexe p 4)
- Évaluation des anomalies congénitales : examen physique, échocardiographie, échographie abdominale et imagerie supplémentaire si indiqué†

Évaluations de base supplémentaires (tous les patients)

- Paramètres de laboratoire : ferritine, lactate déshydrogénase, bilirubine, transaminases, créatinine, vitamine B12, acide méthylmalonique et folate
- Test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct), antigènes de groupe sanguin et anticorps érythrocytaires pour guider la gestion transfusionnelle
- Concentrations d'immunoglobulines (âge > 6 mois) et immunophénotypage lymphocytaire
- Typage des antigènes leucocytaires humains du patient et des membres de sa famille‡

Tests complémentaires chez certains patients

- Cytogénétique de la moelle osseuse et biopsie de la moelle osseuse§

- Suspicion de syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire : cassure des chromosomes (anémie de Fanconi), longueur des télomères (dyskératose congénitale), élastase fécale (syndrome de Shwachman-Diamond), génétique de l'ADN mitochondrial (syndrome de Pearson), génétique ADA2 ou activité enzymatique (déficit en ADA2), et génétique pour d'autres syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire¶
- Concentration d'érythropoïétine »

*Avant la première transfusion ou ≥ 6 semaines (ou aussi longtemps que possible) après la dernière transfusion, l'hémoglobine fœtale a été évaluée de manière fiable chez les patients âgés de > 6 mois. † Neuroimagerie, radiographie des mains et autres études d'imagerie selon les indications cliniques. ‡Non requis pour le diagnostic, mais essentiel pour la planification thérapeutique à long terme. §Chez les patients suspectés de syndrome myélodysplasique ou de leucémie. ¶Chez les patients présentant une suspicion clinique de syndromes respectifs. ||En cas de suspicion de dysfonctionnement rénal ; Les concentrations d'érythropoïétine sont élevées chez les patients atteints du syndrome DBA.

La génétique

Les gènes et phénotypes génétiques associés au syndrome DBA sont présentés en annexe (p 4). Actuellement, les données publiées indiquent que 70 à 80 % des patients atteints du syndrome DBA présentent une anomalie génétique identifiable. Nous avons défini deux catégories génétiques de syndrome DBA : (1) ribosomopathie : mutations dans des gènes directement impliqués dans la biogenèse des ribosomes, dont 11 gènes RPS et 13 RPL, ainsi que les chaperons protéiques du ribosome TSR2 (chaperon RPS26) et HEATR3 (importation nucléaire de RPL5) ; et (2) autres : GATA1 et TP53 avec des mutations de gain de fonction (contrairement aux mutations de perte de fonction trouvées dans le syndrome de Li-Fraumeni) car ces maladies peuvent se manifester par une anémie hyporégénérative et avoir des voies altérées directement liées à la ribosomopathie DBA. De plus, sept gènes candidats de protéines ribosomiques nécessitent une validation fonctionnelle. Nous avons exclu la mutation de l'érythropoïétine (EPO)²⁶ et le déficit en ADA2 en tant que phénotypes distinctes avec des mécanismes différents et des caractéristiques cliniques associées au syndrome DBA.^{43,44} La majorité des 28 gènes associés au syndrome DBA sont autosomiques dominants, avec huit gènes affectant 50 à 65 % des cas (RPS19 [environ 25 %], RPL5 [7 à 10 %], RPL11 [environ 5 %], RPS26 [3 à 6 %], RPS10 [3 à 6 %], RPS24 [2 à 4 %], RPL35A [2 à 4 %] et RPS17 [1 à 3 %]). L'héritage lié à l'X est observé avec GATA1 et TSR2 et l'héritage autosomique récessif avec HEATR3. Le syndrome DBA est *de novo* ou sporadique dans les deux tiers des cas et familial dans un tiers des cas, avec une expressivité et une pénétrance variables au sein des familles.^{4, 20, 45, 46}

La plupart des altérations génétiques affectent les gènes des protéines ribosomiques et sont fréquemment dues à des variantes d'un seul nucléotide au niveau du codon d'initiation, à des mutations non-sens, à des indels ou à des mutations de sites d'épissage induisant une désintégration non-sens des transcrits, ou à des délétions génomiques (exons individuels, gène entier ou délétions multigéniques). Les changements de codage faux-sens sont moins fréquemment impliqués et semblent enrichis dans les gènes RPS.¹⁷ Alors que les mutations non-sens dans les gènes des protéines ribosomiques entraînent presque toujours le syndrome DBA,⁴⁷ les variantes faux-sens peuvent être difficiles à interpréter et pourraient nécessiter une validation supplémentaire (par exemple, des études de traitement de l'ARNr ou des tests sur des modèles animaux).⁴⁸

Le panel recommande une analyse génétique pour chaque patient suspecté du syndrome DBA. En raison de la pénétrance variable, les études familiales doivent également être poursuivies après avoir identifié une variante pathogène chez le proposant. Les laboratoires proposent des tests par étapes ou tout-en-un pour identifier les mutations ; suppressions d'exons ou de gènes ; ou des microdélétions génétiques contiguës à l'aide d'un panel de gènes, d'un réseau génomique, d'un exome entier ou du séquençage du génome entier.^{49,50} Les tests génétiques peuvent conduire à un diagnostic révisé distinct du syndrome DBA (par exemple, déficit en ADA2 ou syndrome de Shwachman-Diamond), c'est pourquoi certains panélistes préfèrent des tests simultanés pour les gènes du syndrome DBA, les phénocopies et d'autres gènes du syndrome d'insuffisance médullaire héréditaire. L'interprétation des variantes doit suivre les lignes directrices élaborées par l'ACMG et l'AMP.³⁹ Le consortium ClinGen établit des règles de spécification des variantes spécifiques à la maladie ; des règles standardisées, spécifiques au syndrome DBA, sont nécessaires pour permettre une interprétation précise et uniforme des variantes.

Anomalies congénitales

Plus de la moitié des patients atteints du syndrome DBA présentent une anomalie congénitale, notamment des dysmorphismes cranio-faciaux (fente labiale ou palatine, ou les deux, et autres), des malformations cardiaques, radiales (pouce), urogénitales et oculaires (annexe p 5).^{4, 45, 51-53} Plus d'une anomalie se produit chez environ 25 % des patients.⁷ Un examen physique et une imagerie minutieux sont essentiels, car des anomalies subtiles peuvent ne pas être apparentes lors de l'évaluation initiale, ce qui retarde la détection et la gestion des défauts qui en résultent. L'expressivité clinique varie selon les familles. Les patients présentant des délétions génomiques importantes présentent souvent des malformations complexes et un retard de développement.³⁴

La plupart des anomalies congénitales sont non spécifiques au génotype avec seulement quelques associations établies, notamment des pouces anormaux dans RPL5 ou RPL11 ; fente labiale ou palatine, ou les deux, dans les génotypes RPL5, RPL11 ou RPS26.^{17, 54, 55} Plus d'une anomalie se produit plus fréquemment avec les mutations RPL5 ou RPL11 qu'avec une mutation RPS19.⁵⁵ Dans l'ensemble, les anomalies congénitales sont plus fréquentes avec RPL qu'avec Génotypes RPS.^{17,47} La petite taille est courante, mais elle est confondue par l'utilisation de stéroïdes, l'anémie chronique et la surcharge en fer.⁵⁶ Au cours des cinq dernières années, la colite grave est apparue comme une nouvelle association dans le syndrome DBA.^{57,58-60} Les enjeux sont intrinsèques à la maladie, mais certains pourraient être liés à la thérapie (annexe p 6).

Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels incluent les affections acquises ou génétiques entraînant une insuffisance érythroïde isolée (tableau 1). Le traitement aux stéroïdes doit être évité en l'absence de diagnostic de syndrome DBA. L'érythroblastopénie transitoire de l'enfance, bien que rare⁶¹, reste le principal diagnostic différentiel. Les infections virales pourraient inhiber l'érythropoïèse, avec le parvovirus B19, en raison de son tropisme pour le progéniteur érythroïde CFU-E, provoquant spécifiquement la suppression de l'érythropoïèse (annexe p

7).⁶² La plupart des tests de diagnostic peuvent être faits après une transfusion salvatrice de globules rouges (RBC) sauf la mesure de l'activité eADA (effectuée avant la transfusion).⁶³ Le mécanisme sous-jacent à l'activité élevée de l'eADA dans le syndrome DBA reste flou. Cependant, les tests eADA aident à différencier le syndrome DBA des autres anémies ou syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire, avec une sensibilité de 84 % et une spécificité de 95 %.⁶⁴ Un eADA considérablement élevé suggère fortement un syndrome DBA, mais un eADA normal ne l'exclut pas, en particulier chez les patients atteints de mutations de GATA1.⁶⁵ Si la génétique n'est pas concluante, d'autres maladies héréditaires qui imitent le syndrome DBA doivent être exclues (tableau 1).^{28,66} Le déficit en ADA2 est une phénocopie courante (représentant 6 % des patients génétiquement non diagnostiqués dans le registre allemand DBA).²⁹ Un différentiel important chez les adultes est la délétion acquise 5q haplo-insuffisante de RPS14 associée à une aplasie érythrocytaire pure et à une macrocytose.⁶⁷

Recommandations thérapeutiques

Les principaux objectifs du traitement sont d'assurer une concentration d'hémoglobine acceptable, généralement définie comme au moins 9 à 10 g/dL (≥ 90 à 100 g/L), et de permettre une croissance et un développement adéquats chez les enfants, ainsi qu'une bonne qualité de vie chez les adultes. Cependant, l'objectif d'hémoglobine doit être individualisé pour garantir un statut asymptomatique. Des progrès sont réalisés dans le développement de nouvelles thérapies. Cependant, à partir de 2024, les trois options thérapeutiques demeurent : les transfusions de globules rouges avec chélation du fer, la corticothérapie et la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Une supplémentation en folate, autres vitamines ou autres oligo-éléments n'est pas indiquée. Les malformations congénitales doivent être traitées chirurgicalement autant que possible.

Transfusions de globules rouges

Notre panel a convenu à l'unanimité que les stratégies transfusionnelles restrictives (avec un déclenchement transfusionnel à des concentrations d'hémoglobine de 6 à 7 g/dL) telles qu'appliquées dans d'autres domaines sont nocives pour les patients atteints du syndrome DBA. De nombreux patients auront besoin de transfusions de globules rouges tout au long de leur vie pour maintenir des concentrations d'hémoglobine suffisantes pour une croissance, un développement et une qualité de vie normaux. Nous avons convenu que la concentration thérapeutique d'hémoglobine nadir (pré-transfusionnelle) devait être maintenue à au moins 9 à 10 g/dL pendant toute la vie du patient (tableau 3). Le maintien de ce nadir thérapeutique nécessite généralement 10 à 15 ml/kg de globules rouges en poches chez les enfants ou 2 à 3 unités de globules rouges chez les adultes, administrés environ toutes les 3 semaines, bien que certains patients aient besoin de volumes plus élevés (environ 20 ml/kg) ou de ce que l'on appelle des transfusions de rattrapage. Un nadir d'hémoglobine plus élevé pourrait être nécessaire pour une bonne qualité de vie en ce qui concerne l'école, le travail, la vie sociale et la tolérance à l'exercice. Chaque patient traité par transfusion doit être vacciné contre l'hépatite B et régulièrement surveillé pour l'hépatite B, l'hépatite C et le VIH. Le typage des antigènes érythrocytaires par des méthodes sérologiques ou moléculaires et la leucoréduction des globules rouges doivent être effectués conformément aux normes locales. Bien que l'allo-immunisation ne soit pas courante dans le syndrome DBA, certains panélistes préfèrent répéter le dépistage étendu des anticorps érythrocytaires avant chaque transfusion, avec une

compatibilité croisée si nécessaire. Les patients développant des besoins transfusionnels atypiquement élevés doivent subir des tests pour exclure une destruction accrue des globules rouges ou une perte de sang.

Tableau 3 : Recommandations pour le soutien transfusionnel

Indications et calendrier

- Tout patient souffrant d'anémie sévère
- Patient de moins de 12 mois
- Patient ne répondant pas aux stéroïdes ou présentant des effets secondaires importants
- Patient répondant aux stéroïdes et présentant une baisse aiguë du taux d'hémoglobine (par exemple, due à une maladie virale)
- Patient en vacances aux stéroïdes (pour améliorer la croissance pendant l'adolescence)
- Patiente enceinte souffrant d'anémie

Principes généraux

- Vaccination contre l'hépatite B
- Typage des antigènes des globules rouges et répétition du dépistage des anticorps des globules rouges
 - Objectif d'hémoglobine avant la transfusion (nadir d'hémoglobine) : ≥ 9 à 10 g/dL ou une concentration plus élevée à laquelle le patient est asymptomatique, quel que soit son âge
 - Processus transfusionnel : le volume* est de 10 à 15 ml/kg chez les enfants et d'environ 2 à 3 unités de globules rouges chez les adultes, et l'intervalle† est toutes les 3 (2 à 4) semaines

Effets indésirables et problèmes cliniques avec considérations thérapeutiques

- Surcharge en fer : débuter précocement la chélation (annexe p 8)
- Anémie cliniquement significative, en particulier quelques jours avant la transfusion : augmentation du volume transfusionnel ou diminution de l'intervalle transfusionnel, ou transfusion de rattrapage
 - Agents pathogènes transmis par le sang : vaccin contre l'hépatite B, dépistage des virus (VIH, hépatite B et hépatite C) au moins une fois par an
 - Besoins transfusionnels plus élevés : exclure une allo-immunisation, un hypersplénisme (rare dans le syndrome d'anémie de Diamond-Blackfan) et une hémorragie

*Des volumes de transfusion plus élevés sont parfois nécessaires à tous les âges (c.-à-d. environ 20 ml/kg).

†L'intervalle peut être plus long chez les patients présentant une certaine érythropoïèse qui maintiennent des concentrations d'hémoglobine ≥ 9 à 10 g/dL pendant une période plus longue.

Stéroïdes oraux

Les corticostéroïdes (stéroïdes) sont utilisés avec succès dans le traitement du syndrome DBA depuis plus de 70 ans. Les corticostéroïdes standards utilisés sont la prednisone orale ou la prednisolone, également puissantes.⁶⁸ Le panel s'est mis d'accord sur six points concernant les indications thérapeutiques, le calendrier et les considérations (tableau 4). Premièrement, les stéroïdes peuvent être initiés chez tout patient dépendant des transfusions, après l'âge d'un an, et de manière optimale après l'administration des premiers vaccins vivants (vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle) et une évaluation diagnostique de

la moelle osseuse. Deuxièmement, la dose initiale de prednisone est de 2 mg/kg par jour (maximum 80 mg par jour) chez les enfants ou de 80 mg/jour chez les adultes, administrée une fois par jour le matin ou divisée en deux doses égales. Le panel s'est fermement opposé à l'utilisation de doses plus élevées. Il n'y avait pas de consensus sur le moment quand initier la prednisone par rapport à la dernière transfusion : commencer simultanément (par exemple, 1 jour après) ou attendre environ 10 à 14 jours après la transfusion sont deux approches acceptables. L'extension de la dose initiale au-delà de 4 semaines est fortement déconseillée en raison des effets secondaires nocifs sans bénéfice supplémentaire. Troisièmement, pour évaluer la réponse initiale, les réticulocytes et l'hémoglobine sont mesurés 10 à 14 jours après le début du traitement aux stéroïdes. Si une réticulocytose importante ($\geq 50-100 \times 10^9$ cellules par L) est observée et que l'hémoglobine est stable ou augmente, la diminution progressive devrait commencer dans les 2 à 4 semaines, en diminuant de 0,5 mg/kg par jour environ toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre 0,5 mg/kg par jour. Par la suite, la réduction progressive devrait se dérouler sur plusieurs mois pour trouver la dose d'entretien efficace la plus faible. Le groupe a convenu que la dose d'entretien maximale à long terme ne devrait pas dépasser 0,3 mg/kg par jour ou 0,6 mg/kg un jour sur deux. Sur la base de l'expérience et des preuves publiées concernant d'autres pathologies, une administration sur deux jours semble tout aussi efficace qu'une administration quotidienne.⁶⁹ Un seuil plus restrictif pour la dose d'entretien maximale de 0,2 mg/kg par jour a été suggéré par certains panélistes, sans consensus. L'expérience avec les patients adultes est limitée, mais le comité a convenu que la dose d'entretien chez les adultes ne devrait pas dépasser 10 à 15 mg/jour.⁶⁸ Il n'y a pas eu de consensus sur l'approche optimale pour diminuer davantage jusqu'à une dose minimale efficace suffisante pour des concentrations d'hémoglobine d'au moins 9 g/dL. Certains prestataires préfèrent un sevrage actif, avec une réduction progressive de la dose jusqu'à la dose minimale efficace, avec une surveillance de l'hémoglobine. D'autres effectuent un sevrage passif, permettant au patient de dépasser la dose tout en surveillant de près la croissance linéaire et les effets secondaires. Il est important de noter que de nombreux patients ont besoin de doses minuscules (par exemple 0,05 mg/kg par jour) pour une réponse continue. Si la réponse disparaît pendant le sevrage, la dose doit être immédiatement augmentée jusqu'à la dose précédente à laquelle la réponse hémoglobinique était d'au moins 9 g/dL. Ne pas augmenter immédiatement la dose pourrait entraîner une perte totale de réponse, nécessitant la reprise du processus à 2 mg/kg par jour. Si la concentration d'hémoglobine ne peut pas être maintenue à 9 g/dL ou au-dessus avec 0,3 mg/kg par jour ou moins, les stéroïdes doivent être arrêtés. Si un patient ne répond pas à 2 mg/kg par jour de prednisone dans les 4 semaines, le médicament doit être arrêté rapidement. Cependant, il n'y a pas eu de consensus quant à savoir s'il fallait recommander une réduction progressive ou un arrêt brutal, les prestataires doivent donc adhérer à la norme locale. Un endocrinologue doit être impliqué pour surveiller l'insuffisance surrénalienne pendant le traitement dégressif et d'entretien à long terme. Quatrièmement, une réactivité initiale à la prednisone (tableau 4) est observée chez environ 60 à 80 % des patients.^{7,11,45} Avec le temps, les patients peuvent perdre leur réactivité ou la prednisone doit être arrêtée en raison d'effets secondaires inacceptables. Dans tous les groupes d'âge, environ 30 à 40 % des patients restent sous stéroïdes indéfiniment, tout en maintenant une réponse durable.^{45,70} Un patient qui ne répond pas aux stéroïdes est défini comme un patient qui ne peut pas atteindre des concentrations d'hémoglobine d'au moins 9 g/dL après 4 semaines à 2 mg/kg par jour de prednisone, ou un patient qui a besoin de plus de 0,3 mg/kg par jour pour maintenir une concentration d'hémoglobine d'au moins 9 g/dL. Cinquièmement, certains patients pourraient

bénéficier d'une pause temporaire dans l'administration de stéroïdes pendant 1 à 3 ans, pendant ou avant la puberté, afin d'optimiser leur croissance. Sur la base de leur expérience clinique, le panel a convenu que la majorité des patients retrouvent une réactivité aux stéroïdes après ce que l'on appelle un congé de stéroïdes, bien que les preuves définitives soient insuffisantes. Sixièmement, chez les patients qui ne répondent pas au traitement aux stéroïdes, un deuxième essai (> 1 à 2 ans plus tard) est une option raisonnable, en particulier avant une GCSH planifiée. Les recommandations en matière de surveillance de la toxicité et de soins de soutien sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Recommandations pour le traitement aux stéroïdes

Indications et calendrier

- Premier essai
 - Chez un patient transfusé chronique
 - Commencer le traitement aux stéroïdes lorsque le patient a 12 mois ou plus, commencer éventuellement entre 15 et 18 mois chez les enfants présentant un retard de croissance, et commencer plus tôt (à l'âge d'environ 9 mois) s'il est impossible de fournir un accès veineux sûr ou des transfusions sûres.
- Deuxième essai
 - Chez les patients qui n'avaient pas répondu aux stéroïdes (1 à 2 ans après l'échec du premier essai), recommandé avant une greffe allogénique planifiée de cellules souches hématopoïétiques
- Des essais supplémentaires ne sont pas recommandés

Considérations thérapeutiques

- Avant le traitement aux stéroïdes
 - Vaccins viraux vivants (première dose de vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle) administrés de manière optimale au moins 3 semaines avant le premier essai de stéroïdes
- Dosage
 - Médicament : prednisone orale ou prednisolone (puissance égale)
 - Dose initiale : 2 mg/kg par jour chez l'enfant (max 80 mg) et 80 mg par jour chez l'adulte
 - Quand commencer : 1 jour ou environ 10 à 14 jours après la dernière transfusion
 - Évaluation de la réponse initiale : réticulocytes et hémoglobine aux jours 10-14
- Principes de réduction et règle d'arrêt
 - Réponse initiale : commencer la diminution après 2 semaines mais au plus tard 4 semaines, et réduire de 0,5 mg/kg environ toutes les 2 semaines.
 - De 0,5 mg/kg à diminution lente pour arriver à la dose d'entretien maximale (0,3 mg/kg par jour ou 0,6 mg/kg un jour sur deux)
 - Poursuite de la réduction passive ou active pour atteindre la dose minimalement efficace
 - Aucune réponse 4 semaines après le début du traitement : arrêter la dose initiale sans prolonger inutilement le traitement.

Définitions de la réponse aux stéroïdes

- Réponse initiale : réticulocytose importante ($\geq 50-100 \times 10^9$ cellules par L) et hémoglobine stable ou croissante (attendue dans les 2 à 4 semaines).

- Réponse à long terme : dose ne dépassant pas la dose d'entretien maximale (0,3 mg/kg par jour ou 0,6 mg/kg un jour sur deux), entraînant une concentration d'hémoglobine d'au moins 9 g/dL sans transfusion.

Scénarios cliniques et gestion

- Perte d'efficacité
 - Baisse aiguë du taux d'hémoglobine (par exemple, maladie virale) : transfusion d'un seul globule rouge
 - Baisse persistante du taux d'hémoglobine : envisager d'augmenter la dose, et si la dose est trop élevée, déclarer la non-réponse et passer aux transfusions de globules rouges.
- La contraception orale contenant des œstrogènes pourrait inhiber la réponse aux stéroïdes
- Grossesse ou maladie systémique (y compris cancer) : arrêter les stéroïdes et passer aux transfusions de globules rouges.
- Pré-adolescence ou adolescence : envisager un congé de stéroïdes (1 à 3 ans) pour améliorer la croissance
- Immunosuppression ou lymphopénie avec risque d'infections opportunistes : réduire ou interrompre le traitement par les stéroïdes en cas d'infection cliniquement pertinente et éviter les vaccins vivants pendant la première dose de stéroïdes à forte dose.
- Effets secondaires classiques (p. ex. hypertension, diabète et insuffisance surrénalienne) : surveillance de la toxicité avec un endocrinologue, examen de la vue annuel (pour dépister les cataractes), examen annuel de densitométrie osseuse (pour dépister l'ostéopénie)

Soins de soutien avec indications

- Supplémentation en vitamine D et en calcium : tous les patients sous traitement continu aux stéroïdes
 - Inhibiteurs de la pompe à protons ou antagonistes H2 : pendant une dose initiale élevée de stéroïdes ou en cas de symptômes
 - Prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* : aucun consensus atteint sur la prophylaxie antibiotique lors des premières doses de stéroïdes élevées (2 mg/kg), adapter aux normes locales

Indépendance de traitement (anciennement rémission)

Environ 20 % des patients précédemment traités par des stéroïdes ou des transfusions peuvent devenir indépendants du traitement (c'est-à-dire pouvoir interrompre tout traitement contre l'anémie). Par exemple, un rapport du registre français a montré que sur 219 patients atteints du syndrome DBA traités, 46 (21 %), dont 42 avaient déjà présenté une réponse durable aux stéroïdes et quatre avaient auparavant nécessité un soutien transfusionnel à long terme, ont atteint l'indépendance du traitement.⁴ Bien que l'indépendance au traitement persiste souvent à long terme, au fil des années, voire des décennies⁷¹, l'anémie peut réapparaître et les nouvelles données des registres suggèrent que le risque de cancers associés persiste. Ainsi, le terme rémission clinique doit être évité. Tous les patients nécessitent une surveillance à vie car ni la réponse aux stéroïdes ni la génétique ne prédisent l'indépendance du traitement.

Thérapie de chélation

Surcharge de fer dans le syndrome DBA

La surcharge en fer associée aux transfusions et le cancer sont les principales causes de décès chez les patients qui ne subissent pas de GCSH.⁷² Une augmentation de l'absorption du fer n'est pas attendue ; Les transfusions de globules rouges constituent la principale source de fer. Sans chélation adéquate, même des volumes transfusionnels modestes conduisent à une accumulation importante de fer et à un dysfonctionnement d'organes, en particulier au niveau du foie, du cœur et des glandes endocrines. La surcharge en fer se développe tôt au cours des transfusions chroniques⁷³ et le fer non lié à la transferrine (NTBI), présent lorsque la saturation de la transferrine dépasse 60 à 70 %, joue un rôle clé dans les dépôts de fer dans les tissus. Les concentrations de NTBI sont augmentées chez les patients atteints du syndrome DBA ayant reçu des transfusions par rapport aux patients atteints de thalassémie ou de drépanocytose traités par transfusions chroniques,⁷⁴ probablement parce que le fer n'est pas utilisé dans la production de globules rouges. Par conséquent, les patients atteints du syndrome DBA développent une surcharge en fer plus rapidement que les patients atteints de thalassémie. De plus, les patients atteints du syndrome DBA développent fréquemment des complications cardiaques.⁷⁵ La charge pancréatique précoce en fer est également plus importante chez les patients atteints du syndrome DBA que chez les patients présentant d'autres anémies transfusionnelles dépendantes.⁷⁶

Évaluation de la surcharge en fer

La ferritine sérique n'est pas un indicateur fiable de la surcharge en fer dans le syndrome DBA. Outre la faible précision de la mesure de la charge totale en fer, la ferritine sérique peut être affectée par des facteurs tels que l'inflammation.⁷⁷ Une ferritine élevée associée à une saturation élevée de la transferrine peuvent confirmer une surcharge en fer initiale avant de commencer les chélateurs (annexe p 8). La concentration hépatique en fer (LIC), mesurée par IRM à l'aide des méthodes T2* ou R2 (FerriScan, Resonance Health, Burswood, WA, Australie), reflète avec précision la charge corporelle totale en fer⁷⁸ et devrait être fortement recommandée comme norme d'orientation en matière de chélation (tableau 5). La LIC cible pour les patients atteints du syndrome DBA qui sont dépendants des transfusions est aussi proche que possible de la normale (c'est-à-dire inférieure à 3 mg de fer par g de poids sec).⁷⁹ La mesure du fer cardiaque par IRM T2* s'est révélée très sensible et reproductible.⁸⁰ Chez les volontaires sains, une valeur moyenne de T2* supérieure à 40 ms a été considérée comme normale.⁸¹ Une T2* cardiaque inférieure à 20 ms est associée à une diminution de la fonction cardiaque et à une pire survie globale, alors que des valeurs de T2* inférieures à 10 ms montrent une association claire avec un risque imminent d'insuffisance cardiaque.⁸² De nouvelles données soutiennent que les valeurs de T2* supérieures à 35 ms n'indiquent aucune charge cardiaque en fer pertinente et reflètent un faible risque de dysfonctionnement cardiaque.^{83, 84} Ainsi, le comité a recommandé que le T2* cardiaque doit rester aussi proche que possible de la normale, avec une valeur T2* acceptable supérieure à 20 ms. De nombreux panélistes ont plaidé pour une valeur T2* plus stricte, supérieure à 25 ms. L'hémossidérose du pancréas et de l'hypophyse est prédictive du développement d'endocrinopathies. Cependant, la charge en fer pancréatique et hypophysaire est difficile à mesurer en raison de la taille, de la forme et de l'emplacement de ces organes.

Tableau 5 : Recommandations pour la surveillance et l'ajustement de la chélation

Surveillance de la surcharge en fer

- La référence en matière de diagnostic est l'IRM pour l'évaluation du fer hépatique et cardiaque.
 - Commencer au plus tard à l'âge de 5 ans (plus tôt si possible, notamment en cas de preuve d'une charge en fer élevée et lors de la planification d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques)
 - Suivi avec une IRM annuelle du fer hépatique (plus fréquemment si nécessaire en fonction du statut en fer) et une IRM annuelle du fer cardiaque (plus fréquemment si une charge cardiaque en fer est présente)
 - Surveillance en série de la concentration de ferritine et de la saturation de la transferrine*

Objectifs et plan d'ajustement

- Ajuster fréquemment le traitement en fonction de l'efficacité et de la toxicité (généralement tous les 3 à 6 mois)
- Les valeurs cibles optimales pour la surcharge en fer† sont :
 - Teneur en fer du foie IRM <3 mg/g‡ poids sec
 - IRM coeur T2* >20 ms§
 - Ferritine en série : <500 ng/mL
- Si l'IRM n'est pas disponible (non standard), des règles de réduction ou d'arrêt basées sur la ferritine sont
 - Si la ferritine est comprise entre 500 et 1 000 ng/mL, envisager une réduction de dose
 - Si la ferritine est comprise entre 300 et 500 ng/mL, réduire la dose ou interrompre temporairement le traitement.
 - Si ferritine < 300 ng/mL, interrompre temporairement le traitement
 - Pour les patients présentant un faible taux de ferritine (<500 ng/mL) mais un taux élevé de fer hépatique par IRM (>5 mg/g de poids sec), envisager une chélation à une dose plus faible et avec une surveillance intensifiée de la toxicité.

Surveillance de la toxicité

- Déféroxamine et déférasirox : effectuer un examen audiométrique pour dépister une perte auditive et un examen ophtalmologique pour dépister les cataractes et les troubles de la rétine (au départ, puis chaque année)
- Déférasirox : surveiller les lésions rénales (augmentation de la créatinine dans le sérum, perte de phosphate indiquant un syndrome de Fanconi et protéines dans l'urine), les lésions hépatiques (transaminite) et les symptômes gastro-intestinaux.
- Défériprone : évaluer la formule sanguine complète pour surveiller la neutropénie
- Étant donné qu'une surcharge pancréatique en fer peut provoquer une insuffisance pancréatique, évaluez régulièrement la fonction endocrinienne pancréatique par une glycémie à jeun, un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale et de la fructosamine (au lieu de l'Hba1c chez les patients transfusés).
- Envisager un test génétique de l'hémochromatose chez les patients présentant une surcharge en fer rapide ou sévère

*La saturation de la ferritine et de la transferrine a une valeur limitée dans la surveillance de la chélation. La ferritine reflète souvent de manière inexacte la véritable charge en fer dans le syndrome DBA (des taux élevés peuvent être observés malgré une faible charge en fer, tandis que certains patients présentant une surcharge en

fer sévère par IRM peuvent avoir une ferritine trompeusement faible). Compte tenu de la discordance potentielle avec le fer véritable dans les tissus, ces biomarqueurs seuls sont inférieurs à l'IRM pour quantifier le fer réel. L'IRM devrait être fortement recommandée comme méthode standard pour une gestion optimale de la chélation. †Il existe un risque de toxicité chélatrice si le traitement est poursuivi de manière trop agressive lorsque la teneur en fer du foie par IRM est <3 mg/g, ou lorsque la ferritine en série est inférieure à 500 ng/mL (dans le cas où la mesure par IRM n'est pas disponible). ‡Conversion d'unité : mg/g × 18=µmol/g. §Certains membres du panel suggèrent un seuil plus restrictif >25 ms.

Le comité recommande de commencer l'évaluation du fer hépatique et cardiaque par IRM le plus tôt possible, au plus tard à l'âge de 5 ans, et de la répéter chaque année (ou plus souvent si nécessaire) chez tous les patients recevant des transfusions chroniques. Bien que l'IRM puisse être réalisée sans sédation à partir de 5 ans environ, une évaluation plus précoce sous sédation procédurale doit être envisagée pour permettre une détection précoce et un suivi de la charge en fer chez les jeunes enfants dépendants des transfusions.

Traitement de la surcharge en fer

L'objectif du traitement chélateur du fer est d'éliminer suffisamment de fer pour réduire les effets nocifs de l'excès de fer provenant des transfusions, contrôler le NTBI et atteindre un bilan en fer corporel total neutre ou négatif (tableau 5). Trois médicaments sont disponibles (annexe p 8).

La déféroxamine, également connue sous le nom de desferrioxamine, (appelée déféroxamine dans l'ensemble) est un chélateur parentéral avec une demi-vie de 20 minutes, nécessitant une administration prolongée (généralement sous-cutanée) sur 10 à 12 heures, 5 à 7 jours par semaine pour une chélation efficace du fer. Un retard de croissance et des modifications osseuses surviennent chez les jeunes enfants atteints de thalassémie recevant des doses plus élevées de déféroxamine. Bien que de telles données n'existent pas pour le syndrome DBA, le panel a convenu que la déféroxamine devrait être administrée à une dose plus faible (≤ 30 mg/kg) chez les patients de moins de 3 ans. L'ototoxicité (surdité neurosensorielle ou acouphènes) est un effet secondaire grave de la déféroxamine qui est probablement lié à la susceptibilité individuelle car il n'existe pas de variables prédictives fiables.⁸⁵ Malgré une bonne observance, certains patients développent encore une charge cardiaque en fer. Une chélation intensive avec 24 heures par jour de déféroxamine par voie intraveineuse peut réduire efficacement les taux élevés de fer cardiaque, souvent en association avec un autre chélateur.

Le déférasirox est un chélateur oral avec une demi-vie de 8 à 16 heures, permettant une administration une fois par jour. Le déférasirox a montré des effets dose-dépendants linéaires sur l'excrétion du fer, réalisés principalement par les voies biliaires. L'efficacité du déférasirox pour provoquer une réduction substantielle de la charge en fer a été démontrée chez un large éventail de patients atteints d'anémies transfusionnelles dépendantes.⁸⁶ Les événements indésirables les plus courants sont dépendants de la dose, transitoires et de gravité légère à modérée, y compris des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, ulcères et diarrhée), éruption cutanée transitoire, augmentation de la créatinine et des transaminases et ototoxicité. Une toxicité grave a été rapportée (c.-à-d. hémorragie gastro-intestinale, néphrotoxicité, y compris syndrome de Fanconi réversible⁸⁷ et insuffisance hépatique).⁸⁸

La déféripone est un chélateur oral avec une demi-vie de 2 à 3 heures, très efficace pour éliminer l'excès de fer cardiaque. Les effets secondaires courants mais moins graves comprennent des symptômes gastro-intestinaux, des arthralgies, une carence en zinc et des concentrations fluctuantes de transaminases.⁸⁹ L'agranulocytose est l'événement indésirable le plus grave, survenant chez 1 % des patients atteints d'hémoglobinopathies et environ 10 % des patients atteints du syndrome DBA.⁹⁰ Une analyse réalisée en France en 2022 a montré que trois (13 %) des 23 patients atteints du syndrome DBA traités par la déféripone ont développé une agranulocytose non mortelle qui s'est résolue après l'arrêt de la déféripone.⁹¹ Le panel a convenu que la déféripone comme chélateur primaire est indiquée comme traitement de première intention dans le syndrome DBA pour surcharge cardiaque sévère en fer ou insuffisance cardiaque,⁹² ou traitement de troisième intention avec charge cardiaque persistante en fer ou charge en fer avec échec ou toxicité d'autres chélateurs (annexe p 8). L'éducation des patients, la surveillance du nombre de neutrophiles et un plan d'urgence en cas d'agranulocytose sont nécessaires.

Considérations pratiques

Les données publiées sur la chélation dans le syndrome DBA sont rares. Le panel a convenu que l'initiation précoce de la chélation est essentielle au succès à long terme. Le traitement de première intention chez les patients transfusionnels atteints du syndrome DBA doit inclure soit la déféroxamine, soit le déférasirox comme chélateur initial. Le traitement de deuxième intention consiste à passer d'un agent de première intention à un autre (annexe p 8). La déféripone est réservée à des populations de patients spécifiques, comme indiqué dans le paragraphe précédent. Généralement, la chélation est initiée après environ dix transfusions ou signes de charge en fer (ferritine > 500 ng/mL, saturation de la transferrine > 60 % ou LIC élevée), ce qui chez les enfants coïncide généralement avec le premier essai infructueux de stéroïdes. Une dose réduite de chélateur doit être administrée lors de l'initiation du traitement chez les enfants n'ayant pas atteint les limites d'âge indiquées (3 ans pour la déféroxamine et 2 ans pour le déférasirox), comme cela est couramment pratiqué dans les centres experts. Chez les patients de moins de 3 ans, la dose de déféroxamine ne doit pas dépasser 30 mg/kg par jour. Chez les enfants plus âgés et les adultes, 50 à 60 mg/kg par jour de déféroxamine peuvent contrôler efficacement la surcharge en fer. Il est important de noter que le traitement chélateur chez les patients atteints du syndrome DBA et dépendants des transfusions doit être administré en continu. Le panel a souligné qu'une combinaison de deux chélateurs est une approche standard souvent requise dans le syndrome DBA. Exemples : déféroxamine pendant 5 jours par semaine la nuit (environ 12 heures) et déférasirox pendant 2 jours restants ; ou un régime plus intensifié avec de la déféroxamine 7 jours sur 7 la nuit et du déférasirox le jour. Les membres du panel ont souligné à l'unanimité que les patients atteints du syndrome DBA qui reçoivent des transfusions chroniques nécessitent une chélation précoce et agressive et une surveillance de la surcharge en fer par IRM hépatique et cardiaque comme référence. Le risque de toxicité des chélateurs est plus élevé lorsque la charge en fer est faible. Ainsi, les doses doivent être réduites rapidement pour éviter une toxicité excessive par chélation. Les patients ayant un taux élevé de fer dans les tissus mais un faible taux de ferritine posent un défi, nécessitant une chélation prudente à faible dose et une surveillance étroite de la toxicité (tableau 5). Il existe également un risque de toxicité par chélation excessive si la diminution de la ferritine se produit trop rapidement. Étant donné

que la surcharge en fer persiste souvent chez les patients qui réagissent aux stéroïdes ou deviennent indépendants du traitement, ou après une GCSH, une surveillance continue et une chélation ou une phlébotomie (uniquement après une GCSH) pourraient être indiquées.

HSCT allogénique

La HSCT allogénique représente la seule option de guérison hématopoïétique, empêchant les effets secondaires à long terme des stéroïdes et de la transfusion ou de la chélation dans le syndrome DBA. Dans notre consensus précédent,³ la HSCT provenant de donneurs frères et sœurs compatibles avec l'antigène leucocytaire humain (HLA) (MSD) était envisagée pour les patients dépendants des transfusions, tandis que la HSCT de donneurs non apparentés était réservée uniquement aux cytopénies multilignées sévères ou à la progression vers un syndrome myélodysplasique, ou leucémie myéloïde aiguë due à une survie globale auparavant médiocre après une HSCT avec donneur non apparenté.⁷ Cependant, les données depuis 2000 montrent des améliorations statistiquement significatives de la survie globale, avec des taux allant jusqu'à 85 % pour la transplantation d'un donneur non apparenté (MUD) compatible HLA dans le monde moderne.^{70,93,94} Des résultats de donneurs alternatifs tout aussi améliorés proviennent de Chine,⁹⁵ d'Autriche⁹⁶ et des Pays-Bas.¹³ Une vaste analyse menée en Allemagne et en France a révélé des résultats globalement comparables sur 5 ans pour les transplantations TMS (91 %) ou MUD (92 %), avec une survie sans maladie du greffon contre l'hôte similaire à 89 % ou 83 %, respectivement.⁹⁴ Compte tenu de ces améliorations, le panel recommande la HSCT de MSD ou 10/10 HLA MUD pour les enfants qui sont dépendants des transfusions (tableau 6).

Tableau 6 : Recommandations pour la HSCT allogénique

Général

- Évaluation de la surcharge en fer (IRM du foie et du cœur) avant d'envisager une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)
- Surcharge en fer : chélation avant HSCT et envisager des phlébotomies après HSCT

Âge

- En général, avant l'âge de 10 ans chez les patients transfusés de manière chronique
- Si possible, de préférence à l'âge préscolaire (2 à 5 ans) pour minimiser le risque de toxicités
- Chez chaque patient, la GCSH pour dépendance transfusionnelle peut être envisagée après l'âge de 10 ans (faible charge transfusionnelle, équilibre en fer optimal et fonction organique adéquate)
- Chez l'adulte, la GCSH n'est généralement pas conseillée uniquement pour éviter une dépendance transfusionnelle*

Indications, par ordre d'urgence croissante et de nécessité clinique

- Transfusions chroniques chez les patients ne répondant pas aux stéroïdes
- Transfusions chroniques chez les patients présentant une surcharge en fer non gérable (échec du chélateur ou toxicité sévère)
- Transfusions chroniques chez un patient allo-immunisé aux globules rouges
- Déficit immunitaire sévère ou cytopénie multilignée, ou les deux

- Syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde aiguë

Choix du donneur, du plus optimal au moins optimal

- Donneur frère ou sœur compatible avec l'antigène leucocytaire humain (HLA), après exclusion du syndrome d'anémie de Diamond-Blackfan chez le donneur potentiel (tests génétiques, formule sanguine complète et adénosine désaminase érythrocytaire)
- Donneur non apparenté apparié : correspondance HLA 10/10 basée sur des tests moléculaires
- Donneur non apparenté non compatible HLA et donneur familial non compatible HLA[†] : uniquement en l'absence de thérapies alternatives (patients atteints du syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde aiguë) ou dans le cadre d'essais cliniques

Régime de conditionnement

- Régime myéloablatif (busulfan ou tréosulfan) associé à la fludarabine
- Envisager l'ajout de thiotépa
- Éviter les irradiations

Source de cellules souches

- Moelle osseuse (tout donneur)
- Sang de cordon (donneur sain d'un frère ou d'une sœur)
- Évitez les cellules souches du sang périphérique mobilisées et non manipulées

Prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte

- Prophylaxie standard contre la maladie du greffon contre l'hôte (c.-à-d. inhibiteur de la calcineurine plus méthotrexate ou mycophénolate mofétil et sérothérapie [également pour les donneurs frères et sœurs compatibles HLA])

HLA = antigène leucocytaire humain. HSCT = transplantation de cellules souches hématopoïétiques. *À considérer au cas par cas pour les jeunes adultes transfusionnels en bonne santé et dépendants des transfusions, après pesée des risques et des bénéfices. †Comprend les haplo-donneurs.

Considérations avant la HSCT

La surcharge en fer est l'un des principaux facteurs de risque d'évolution défavorable de la HSCT. Par conséquent, la chélation doit être optimisée avant la HSCT. Bien qu'il n'existe aucune donnée indiquant clairement qu'une charge en fer élevée (mesurée par LIC) laisse présager une survie plus faible après HSCT dans le syndrome DBA, le panel a convenu que les valeurs LIC devraient être abaissées de manière optimale avant HSCT pour être aussi proches que possible du seuil de 3 mg/g. et ne dépasse pas 7 mg/g. Ces hypothèses reposent sur l'opinion d'experts en raison de l'absence d'études contrôlées. L'évaluation d'une fibrose hépatique ou d'une cirrhose pourrait être indiquée chez les patients présentant un LIC très élevé. L'infertilité reste un effet tardif pertinent après la HSCT, les familles doivent donc être conseillées en conséquence. La cryoconservation du sperme ou des ovocytes stimulés ou du tissu ovarien doit être systématiquement proposée aux patientes ayant atteint la puberté. En revanche, la cryoconservation du tissu gonadique de patients prépubères reste expérimentale.

Âge à la HSCT

Étant donné que des études ont montré que la survie globale des patients transplantés avant l'âge de 10 ans est supérieure à celle observée chez les patients plus âgés,^{70,93,94} la HSCT devrait être réalisée de préférence avant l'âge de 10 ans, car dans ce groupe de patients, la morbidité liée au traitement -les complications liées sont moindres que chez les patients plus âgés. Ces facteurs indésirables potentiels comprennent la surcharge en fer, les lésions hépatiques ou rénales dues à la chélation et les infections dues à une immunodéficiences sous-jacente. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la GCSH pourrait être envisagée en cas de dépendance transfusionnelle après évaluation individuelle (c'est-à-dire, antécédents transfusionnels courts, surcharge en fer limitée et aucun dysfonctionnement d'organe). Les adultes ne devraient généralement pas subir de GCSH uniquement en cas de dépendance transfusionnelle ; cependant, des exceptions peuvent être envisagées après avoir discuté de la situation spécifique du patient, notamment de la surcharge en fer, de l'état de santé et des options de donneur.

Indications et type de donneur

Les donneurs MSD ou MUD avec une correspondance HLA de 10/10 peuvent être envisagés chez les patients de moins de 10 ans qui sont dépendants des transfusions et incapables de maintenir un taux d'hémoglobine adéquat avec une dose tolérable de stéroïdes. En cas de pancytopenie cliniquement significative, d'immunodéficiences accompagnées d'infections sévères fréquentes, d'allo-immunisation, de toxicité sévère ou d'intolérance aux chélateurs, de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde aiguë, une GCSH provenant du donneur le plus approprié doit être envisagée. Chez les patients qui répondent aux stéroïdes à faible dose sans toxicité significative, la HSCT ne doit généralement pas être envisagée car les risques pourraient dépasser les avantages. Cependant, chaque patient doit être évalué et conseillé individuellement. Les donneurs frères et sœurs, même s'ils sont cliniquement asymptomatiques, nécessitent des tests pour détecter la présence de la mutation génétique identifiée chez le patient.

Régime préparatoire

Les considérations importantes pour le type de régime de conditionnement sont la toxicité aiguë et les effets tardifs, y compris l'infertilité et un risque éventuellement accru de malignité. Les régimes utilisant une irradiation corporelle totale doivent être évités. Nous recommandons le conditionnement myéloablatif avec du tréosulfan ou du busulfan en association avec la fludarabine.⁹⁷ L'ajout de thiotépa pourrait être envisagé sur la base de la littérature publiée concernant l'utilisation du thiotépa dans le schéma thérapeutique préparatoire à la thalassémie, qui est une maladie relativement similaire au syndrome DBA.⁹⁸ Les régimes d'intensité réduite devraient actuellement être limités aux essais cliniques en attendant davantage de données pour établir des preuves suffisantes de sécurité et d'efficacité.

Prophylaxie de la source de cellules souches et de la maladie du greffon contre l'hôte

La maladie du greffon contre l'hôte aiguë et chronique contribue considérablement à la toxicité de la HSCT. Étant donné que les patients atteints du syndrome DBA ne bénéficient pas de l'effet de la maladie du greffon contre l'hôte tel que rapporté dans la leucémie, la moelle osseuse reste le premier choix pour la transplantation MSD ou MUD. Les résultats de la GCSH sur sang de cordon MSD sont excellents et constituent un bon choix pour toutes les indications. Les cellules souches du sang périphérique non manipulées doivent être évitées. La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte dans les contextes MUD et MSD comprend la sérothérapie avec un inhibiteur de la calcineurine et le méthotrexate ou le mycophénolate.

Considérations suite à la HSCT

Le risque de cancer spécifique au syndrome DBA pourrait être augmenté après une HSCT.⁷² Par conséquent, en plus du suivi post-transplantation standard, les médecins doivent surveiller de près les cancers ultérieurs. Les recommandations du groupe européen sur la transplantation de sang et de moelle constituent d'excellentes orientations.⁹⁹

Autres traitements contre l'anémie

Il a été démontré que l'acide aminé leucine induit une réponse érythroïde et une croissance linéaire chez certains patients atteints du syndrome DBA qui sont dépendants des transfusions.¹⁰⁰ Bien qu'il ne soit pas défini comme un traitement standard, quelques panélistes utilisent régulièrement la leucine. Des études sur la leucine pour le syndrome DBA sensible aux stéroïdes sont en cours. D'autres médicaments comme le sotatercept, le traitement immunosuppresseur (rituximab ou cyclosporine) et les facteurs de croissance hématopoïétiques tels que l'érythropoïétine se sont révélés inefficaces et ne sont pas recommandés pour l'anémie en dehors des essais cliniques.³

Risque de cancer et surveillance

Il existe un risque de cancer significativement accru chez les patients atteints du syndrome DBA.^{101,102} Shimamura et Al.³⁰ ont décrit 15 patients atteints du syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde aiguë et 19 patients atteints de tumeurs solides parmi 970 patients atteints du syndrome DBA. Parmi les 19 tumeurs solides, six étaient des sarcomes ostéogéniques. En 2012, le Diamond Blackfan Anemia Registry a rapporté une évaluation quantitative du risque de cancer, établissant clairement le syndrome DBA comme un syndrome de prédisposition au cancer.¹⁰³ La mise à jour de 2018 a identifié une multiplication par cinq du rapport observé/attendu pour tous les cancers, avec le cancer du côlon et le sarcome ostéogénique étant les plus répandus avec des ratios observé/attendu de 45 et 42, respectivement.⁷² Le risque de leucémie myéloïde aiguë (rapport observé/attendu de 29) et de syndrome myélodysplasique (rapport observé/attendu de 350) a également été augmenté. Un rapport de 2020 sur 62 patients du registre tchèque et slovaque de l'anémie Diamond Blackfan a identifié trois patients atteints du syndrome myélodysplasique (âgés de 25 à 29 ans), 2 patients atteints d'un cancer du sein et un patient chacun atteint d'un cancer colorectal, d'un lymphome diffus à grandes cellules B, et le myélome multiple (âgés de 28 à 70 ans).¹⁴ La même année, le registre italien a signalé un patient atteint du syndrome myélodysplasique (âgé de 4 ans) et un patient atteint chacun d'un cancer gastrique, d'un

cancer de la thyroïde, d'un lymphome non hodgkinien et d'un ostéosarcome (11 à 48 ans). Ce registre a également signalé deux patients atteints d'ostéosarcome et un patient atteint d'une tumeur cardiaque à cellules de Purkinje après HSCT (âgés de 19, 18 et 9 ans).¹⁶ Parce que les améliorations de la prise en charge permettent aux patients de vivre plus longtemps, le nombre de tumeurs malignes dans l'anémie Diamond Blackfan La cohorte du registre augmente continuellement, permettant une meilleure caractérisation du risque.¹⁰⁴ La courte latence du cancer post-HSCT chez certains patients suggère que les tumeurs respectives sont liées au syndrome DBA plutôt qu'au traitement. Diverses tumeurs malignes (par exemple, le cancer du sein, le cancer des testicules, les cancers de la peau tels que le mélanome ou le carcinome épidermoïde et la tumeur de Wilms) indiquent une susceptibilité générale.^{14,16,72,103} Il n'existe aucune association connue entre génotype et cancer, à l'exception des mutations GATA1 associées au syndrome myélodysplasique avec monosomie.^{7,16,103}

Notre panel est parvenu à un consensus pour recommander le dépistage du cancer colorectal chez les patients atteints du syndrome DBA à partir de 20 ans (avec un suivi tous les 5 ans si initialement normal), soutenu par une prévalence accrue de cancer colorectal à apparition précoce dans le syndrome DBA.¹⁰⁵ Pour les patients présentant un cancer colorectal anormal résultats, des lignes directrices nationales concernant les intervalles de suivi sont recommandées.¹⁰⁶ Il n'y a pas eu de consensus sur le calendrier de la coloscopie post-HSCT, mais il est raisonnable de commencer avant l'âge de 20 ans. Les données sont encore rares et des études prospectives sont justifiées, en particulier chez les patients après HSCT.

La surveillance hématologique comprend une numération globulaire complète tous les 3 à 4 mois, avec un changement substantiel déclenchant un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une leucémie myéloïde aiguë et d'un syndrome myélodysplasique. Un examen de la moelle osseuse doit être envisagé chez tout patient avant la transition vers les soins pour adultes afin d'évaluer les changements de base. Un dépistage généralisé tel que l'IRM du corps entier n'est actuellement pas recommandé. L'imagerie doit être réalisée facilement pour toute douleur osseuse, douleur articulaire ou blessure étant donné le risque d'ostéosarcome. Le dépistage spécifique du cancer, tel que la mammographie, doit respecter les normes nationales de prévention.

Gestion et surveillance à long terme

Les recommandations sont discutées en détail dans l'annexe (pp. 9 à 11). Les principaux objectifs des soins pédiatriques comprennent l'optimisation de la croissance et du développement tout en surveillant les problèmes hormonaux, la toxicité des stéroïdes, la surcharge en fer et la prise en compte de la HSCT après un échec initial des stéroïdes. Les principales priorités en matière de soins aux adultes sont la transition des soins pédiatriques, l'ajustement du traitement de l'anémie et la surveillance de diverses complications malignes et non malignes cliniquement significatives qui contribuent à la surmortalité. Parmi les autres priorités figurent le conseil génétique pour la planification familiale, la gestion des grossesses à haut risque, le dépistage du cancer du côlon et les soins de soutien complets. Les organisations de patients atteints du syndrome DBA (annexe p 12) sont des ressources clés en matière de santé.

De plus, le syndrome DBA pourrait être diagnostiqué chez les adultes, en particulier chez les membres de la famille. Plutôt que de porteur silencieux, terme utilisé dans le passé, les individus ne présentant aucun symptôme devraient être appelés patients atteints du syndrome DBA actuellement sans phénotype, car des problèmes incluant des cancers peuvent survenir plus tard dans la vie.

Conclusions

Au cours des 16 années écoulées depuis notre premier consensus, des progrès majeurs ont été réalisés dans la compréhension de la pathologie, de la génétique et du traitement du syndrome DBA. Ces recommandations internationales mises à jour synthétisent les connaissances approfondies accumulées pour améliorer davantage les soins aux enfants et aux adultes atteints du syndrome DBA.

Contributeurs

MWW et TML ont contribué à la conceptualisation initiale et à l'acquisition du financement. MWW, AV, JEF, JML et TML ont contribué à l'identification des principaux leaders d'opinion, à la conservation et à la validation des données, à l'analyse formelle, au développement de panels et de tableaux, à la rédaction de manuscrits, ainsi qu'à l'accès et à la vérification des données sous-jacentes rapportées. Tous les auteurs ont contribué à la recherche documentaire, à la sélection des sujets de discussion et au vote itératif, à la rédaction du manuscrit, à la révision, à l'édition et à l'approbation du manuscrit final.

Déclaration d'intérêts

AK déclare les honoraires de Chiesi et Novartis ainsi qu'une bourse de recherche de Novartis. AK fait partie du conseil consultatif de Chiesi et Novartis. FML déclare des honoraires de Chiesi et fait partie du conseil consultatif de Chiesi. LK est membre du conseil consultatif d'Agios, Amgen, Bayer et Novartis. Tous les autres auteurs ne déclarent aucun intérêt concurrent.

Remerciements

Ce travail a été financé par la Diamond-Blackfan Anemia Foundation USA ; l' Association caritative pour l'anémie Diamond-Blackfan au Royaume-Uni ; Fritz-Thyssen Stiftung et Eva-Uth Stiftung, Allemagne (soutien aux réunions en personne) ; R01HL079571 à JML et AV ; et R01HL150194 à JEF. Nous remercions les représentants des groupes de patients, les médecins et les scientifiques qui ont facilité la discussion (annexe pp 1, 12).

References

1. L Diamond, K Blackfan, Hypoplastic anemia, Am J Dis Child, 56 (1938), pp. 464-467.
2. HW Josephs, Anaemia of infancy and early childhood, Medicine (Baltimore), 15 (1936), pp. 307-451.

3. A Vlachos, S Ball, N Dahl, *et al.* Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol*, 142 (2008), pp. 859-876
4. TN Willig, CM Niemeyer, T Leblanc, *et al.* Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. Diamond-Blackfan anaemia group of Societe d'Hematologie et d'Immunologie Pediatrique (SHIP), Gesellschaft fur Padiatrische Onkologie und Hamatologie (GPOH), and the European Society for Pediatric Hematology and Immunology (ESPHI). *Pediatr Res*, 46 (1999), pp. 553-561.
5. KA Orfali, Y Ohene-Abuakwa, SE Ball. Diamond Blackfan anaemia in the UK: clinical and genetic heterogeneity. *Br J Haematol*, 125 (2004), pp. 243-252.
6. S Chen, J Warszawski, B Bader-Meunier, *et al.* Diamond-blackfan anemia and growth status: the French registry. *J Pediatr*, 147 (2005), pp. 669-673.
7. JM Lipton, E Atsidaftos, I Zyskind, A Vlachos. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Pediatr Blood Cancer*, 46 (2006), pp. 558-564.
8. H Tamary, D Nishri, J Yacobovich, *et al.* Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry. *Haematologica*, 95 (2010), pp. 1300-1307.
9. SK Kim, HS Ahn, HJ Back, *et al.* Clinical and hematologic manifestations in patients with Diamond Blackfan anemia in Korea . *Korean J Hematol*, 47 (2012), pp. 131-135.
10. P Delaporta, C Sofocleous, E Stiakaki, *et al.* Clinical phenotype and genetic analysis of RPS19, RPL5, and RPL11 genes in Greek patients with Diamond Blackfan anemia. *Pediatr Blood Cancer*, 61 (2014), pp. 2249-2255.
11. NS Smetanina, IV Mersyanova, MA Kurnikova, *et al.* Clinical and genomic heterogeneity of Diamond Blackfan anemia in the Russian Federation. *Pediatr Blood Cancer*, 62 (2015), pp. 1597-1600.
12. Y Wan, X Chen, W An, *et al.* Clinical features, mutations and treatment of 104 patients of Diamond-Blackfan anemia in China: a single-center retrospective study. *Int J Hematol*, 104 (2016), pp. 430-439
13. B van Dooijeweert, CH van Ommen, FJ Smiers, *et al.* Pediatric Diamond-Blackfan anemia in the Netherlands: an overview of clinical characteristics and underlying molecular defects. *Eur J Haematol*, 100 (2018), pp. 163-170.
14. J Volejnikova, P Vojta, H Urbankova, *et al.* Czech and Slovak Diamond-Blackfan Anemia (Diamond-Blackfan anaemia) Registry update: clinical data and novel causative genetic lesions. *Blood Cells Mol Dis*, 81 (2020), Article 102380.
15. N Vogel, M Schmutz, R Renella, N Waespe, H Hengartner, The landscape of pediatric Diamond-Blackfan anemia in Switzerland: genotype and phenotype characteristics. *Eur J Pediatr*, 180 (2021), pp. 3581-3585.
16. P Quarello, E Garelli, A Carando, *et al.* A 20-year long term experience of the Italian Diamond-Blackfan Anaemia Registry: RPS and RPL genes, different faces of the same disease? *Br J Haematol*, 190 (2020), pp. 93-104.
17. D Iskander, G Wang, EF Heuston, *et al.* Single-cell profiling of human bone marrow progenitors reveals mechanisms of failing erythropoiesis in Diamond-Blackfan anemia. *Sci Transl Med*, 13 (2021), Article eabf0113.
18. DJ Jackson, C Butler, R Chaudhuri, *et al.* Recommendations following a modified UK-Delphi consensus study on best practice for referral and management of severe asthma. *BMJ Open Respir Res*, 8 (2021), Article e001057.

19. LK Diamond, WC Wang, BP Alter. Congenital hypoplastic anemia. *Adv Pediatr*, 22 (1976), pp. 349-378.
20. CM Carlston, ZA Afify, JC Palumbos, *et al.* Variable expressivity and incomplete penetrance in a large family with non-classical Diamond-Blackfan anemia associated with ribosomal protein L11 splicing variant. *Am J Med Genet A*, 173 (2017), pp. 2622-2627.
21. A Vlachos, DS Osorio, E Atsidaftos, *et al.* Increased prevalence of congenital heart disease in children with Diamond Blackfan anemia suggests unrecognized Diamond Blackfan anemia as a cause of congenital heart disease in the general population: a report of the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Circ Genom Precis Med*, 11 (2018), Article e002044.
22. A Simkins, SA Bannon, JD Houry, *et al.* Diamond-Blackfan anemia predisposing to myelodysplastic syndrome in early adulthood. *JCO Precis Oncol*, 1 (2017), pp. 1-5.
23. R Ghazvinian, R Do, *et al.* Exome sequencing identifies GATA1 mutations resulting in Diamond-Blackfan anemia. *J Clin Invest*, 122 (2012), pp. 2439-2443.
24. T Toki, K Yoshida, R Wang, *et al.* De novo mutations activating germline TP53 in an inherited bone-marrow-failure syndrome. *Am J Hum Genet*, 103 (2018), pp. 440-447.
25. D Fedorova, G Ovsyannikova, M Kurnikova, *et al.* De novo TP53 germline activating mutations in two patients with the phenotype mimicking Diamond-Blackfan anemia. *Pediatr Blood Cancer*, 69 (2022), Article e29558.
26. AR Kim, JC Ulirsch, S Wilmes, *et al.* Functional selectivity in cytokine signaling revealed through a pathogenic EPO mutation. *Cell*, 168 (2017), pp. 1053-1064.e15.
27. H Hashem, R Eglar, J Dalal. Refractory pure red cell aplasia manifesting as deficiency of adenosine deaminase 2. *J Pediatr Hematol Oncol*, 39 (2017), pp. e293-e296.
28. KE Gagne, R Ghazvinian, D Yuan, *et al.* Pearson marrow pancreas syndrome in patients suspected to have Diamond-Blackfan anemia. *Blood*, 124 (2014), pp. 437-440.
29. EA Szvetnik, C Klemann, I Hainmann, *et al.* Diamond-Blackfan anemia phenotype caused by deficiency of adenosine deaminase 2. *Blood*, 130 (suppl 1) (2017), p. 874 (abstr).
30. A Shimamura, BP Alter. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev*, 24 (2010), pp. 101-122.
31. L Da Costa, G Chanoz-Poulard, M Simansour, *et al.* First de novo mutation in *RPS19* gene as the cause of hydrops fetalis in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hematol*, 88 (2013), p. 160.
32. MW Wlodarski, L Da Costa, MF O'Donohue, *et al.* Recurring mutations in *RPL15* are linked to hydrops fetalis and treatment independence in Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica*, 103 (2018), pp. 949-958.
33. GR Buchanan, BP Alter, CA Holtkamp, EG Walsh. Platelet number and function in Diamond-Blackfan anemia. *Pediatrics*, 68 (1981), pp. 238-241.
34. MD Gianferante, MW Wlodarski, E Atsidaftos, *et al.* Genotype-phenotype association and variant characterization in Diamond-Blackfan anemia caused by pathogenic variants in *RPL35A*. *Haematologica*, 106 (2021), pp. 1303-1310.
35. D Iskander, I Roberts, C Rees, *et al.* Impaired cellular and humoral immunity is a feature of Diamond-Blackfan anaemia; experience of 107 unselected cases in the United Kingdom. *Br J Haematol*, 186 (2019), pp. 321-326.
36. B van Dooijeweert, SK Kia, N Dahl, *et al.* GATA-1 Defects in Diamond-Blackfan anemia: phenotypic characterization points to a specific subset of disease. *Genes (Basel)*, 13 (2022), p. 447.
37. N Giri, E Kang, JF Tisdale, *et al.* Clinical and laboratory evidence for a trilineage haematopoietic defect in patients with refractory Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol*, 108 (2000), pp. 167-175.

38. K Kimura, K Shimazu, T Toki, *et al.* Outcome of colorectal cancer in Diamond-Blackfan syndrome with a ribosomal protein S19 mutation. *Clin J Gastroenterol*, 13 (2020), pp. 1173-1177.
39. S Richards, N Aziz, S Bale, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 17 (2015), pp. 405-424.
40. TN Willig, JL Perignon, P Gustavsson, *et al.* High adenosine deaminase level among healthy probands of Diamond Blackfan anemia (Diamond-Blackfan anaemia) cosegregates with the Diamond-Blackfan anaemia gene region on chromosome 19q13. The Diamond-Blackfan anaemia Working Group of Societe d'Immunologie Pediatrique (SHIP). *Blood*, 92 (1998), pp. 4422-4427.
41. P Quarello, E Garelli, A Carando, *et al.* Ribosomal RNA analysis in the diagnosis of Diamond-Blackfan Anaemia. *Br J Haematol*, 172 (2016), pp. 782-785.
42. JE Farrar, P Quarello, R Fisher, *et al.* Exploiting pre-rRNA processing in Diamond Blackfan anemia gene discovery and diagnosis. *Am J Hematol*, 89 (2014), pp. 985-991.
43. T Ben-Ami, S Revel-Vilk, R Brooks, *et al.* Extending the clinical phenotype of adenosine deaminase 2 deficiency. *J Pediatr*, 177 (2016), pp. 316-320.
44. D Claassen, M Boals, KM Bowling, *et al.* Complexities of genetic diagnosis illustrated by an atypical case of congenital hypoplastic anemia. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 4 (2018), Article a003384.
45. A Vlachos, GW Klein, JM Lipton. The Diamond Blackfan Anemia Registry: tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond-Blackfan anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 23 (2001), pp. 377-382.
46. J Moetter, M Kartal, J Meerpohl, *et al.* Analysis of ribosomal protein genes associated with Diamond Blackfan anemia (Diamond-Blackfan anaemia) in German Diamond-Blackfan anaemia patients and their relatives. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 118 (2011), p. 729.
47. JC Ulirsch, JM Verboon, S Kazerounian, *et al.* The genetic landscape of Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hum Genet*, 103 (2018), pp. 930-947.
48. A Aspesi, V Monteleone, M Betti, *et al.* Lymphoblastoid cell lines from Diamond Blackfan anaemia patients exhibit a full ribosomal stress phenotype that is rescued by gene therapy. *Sci Rep*, 7 (2017), Article 12010.
49. SR Clarke, A Vlachos, J Lichtenberg, *et al.* Whole genome sequencing of Diamond Blackfan anemia syndrome patients detects mutations that alter mRNA splicing. *Blood*, 138 (suppl 1) (2021), p. 863 (abstr).
50. L Da Costa, MF O'Donohue, B van Dooijeweert, *et al.* Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: the EuroDiamond-Blackfan anaemia experience. *Eur J Med Genet*, 61 (2018), pp. 664-673.
51. D Pospisilova, J Cmejlova, B Ludikova, *et al.* The Czech National Diamond-Blackfan Anemia Registry: clinical data and ribosomal protein mutations update. *Blood Cells Mol Dis*, 48 (2012), pp. 209-218.
52. MF Campagnoli, E Garelli, P Quarello, *et al.* Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: new findings from the Italian registry and a review of the literature. *Haematologica*, 89 (2004), pp. 480-489.
53. M Pali, J Moetter, J Meerpohl, *et al.* Identification of novel mutations in ribosomal genes in patients with Diamond Blackfan anemia (Diamond-Blackfan anaemia) In Germany and

- genotype-phenotype correlation analysis. ASH Annual Meeting Abstracts, 116 (2010), Article 2244.
54. L Doherty, MR Sheen, A Vlachos, *et al.* Ribosomal protein genes RPS10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hum Genet*, 86 (2010), pp. 222-228.
 55. HT Gazda, MR Sheen, A Vlachos, *et al.* Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond-Blackfan anemia patients. *Am J Hum Genet*, 83 (2008), pp. 769-780.
 56. Y Wan, X Gong, S Cheng, *et al.* Short stature in patients with Diamond-Blackfan anemia: a cross-sectional study. *J Pediatr*, 240 (2022), pp. 177-185.
 57. S Bhar, F Zhou, LC Reineke, *et al.* Expansion of germline RPS20 mutation phenotype to include Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat*, 41 (2020), pp. 1918-1930.
 58. M Lezzerini, M Penzo, MF O'Donohue, *et al.* Ribosomal protein gene RPL9 variants can differentially impair ribosome function and cellular metabolism. *Nucleic Acids Res*, 48 (2020), pp. 770-787.
 59. MF O'Donohue, L Da Costa, M Lezzerini, *et al.* HEATR3 variants impair nuclear import of uL18 (RPL5) and drive Diamond-Blackfan anemia. *Blood*, 139 (2022), pp. 3111-3126.
 60. KB Nissen, TN Masmias, RG Nielsen, M Christiansen, M Wlodarski, H Hasle. Congenital pure red cell anemia and idiopathic very early onset of severe colitis cured by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, 70 (2023), Article e30525.
 61. M van den Akker, Y Dror, I Odame. Transient erythroblastopenia of childhood is an underdiagnosed and self-limiting disease. *Acta Paediatr*, 103 (2014), pp. e288-e294.
 62. NS Young, KE Brown. Parvovirus B19. *N Engl J Med*, 350 (2004), pp. 586-597.
 63. BE Glader, K Backer, LK Diamond. Elevated erythrocyte adenosine deaminase activity in congenital hypoplastic anemia. *N Engl J Med*, 309 (1983), pp. 1486-1490.
 64. JH Fargo, CP Kratz, N Giri, *et al.* Erythrocyte adenosine deaminase: diagnostic value for Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol*, 160 (2013), pp. 547-554.
 65. A Narla, NL Davis, C Lavasseur, C Wong, B Glader. Erythrocyte adenosine deaminase levels are elevated in Diamond Blackfan anemia but not in the 5q-syndrome. *Am J Hematol*, 91 (2016), pp. E501-E502.
 66. Bluteau, M Sebert, T Leblanc, *et al.* A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood*, 131 (2018), pp. 717-732.
 67. A Vlachos, JE Farrar, E Atsidaftos, *et al.* Diminutive somatic deletions in the 5q region lead to a phenotype atypical of classical 5q-syndrome. *Blood*, 122 (2013), pp. 2487-2490.
 68. D Liu, A Ahmet, L Ward, *et al.* A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 9 (2013), p. 30.
 69. GM Chaia-Semerena, ME Vargas-Camaño, CD Alonso-Bello, *et al.* The effects of alternate-day corticosteroids in autoimmune disease patients. *Autoimmune Dis*, 2020 (2020), Article 8719284.
 70. A Vlachos, E Muir. How I treat Diamond-Blackfan anemia. *Blood*, 116 (2010), pp. 3715-3723.
 71. A Vlachos, L Blanc, JM Lipton. Diamond Blackfan anemia: a model for the translational approach to understanding human disease. *Expert Rev Hematol*, 7 (2014), pp. 359-372.
 72. A Vlachos, PS Rosenberg, E Atsidaftos, *et al.* Increased risk of colon cancer and osteogenic sarcoma in Diamond-Blackfan anemia. *Blood*, 132 (2018), pp. 2205-2208.

73. V Berdoukas, A Nord, S Carson, *et al.* Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age. *Am J Hematol*, 88 (2013), pp. E283-E285.
74. JB Porter, PB Walter, LD Neumayr, *et al.* Mechanisms of plasma non-transferrin bound iron generation: insights from comparing transfused diamond blackfan anaemia with sickle cell and thalassaemia patients. *Br J Haematol*, 167 (2014), pp. 692-696.
75. S Roggero, P Quarello, T Vinciguerra, F Longo, A Piga, U Ramenghi. Severe iron overload in Blackfan-Diamond anemia: a case-control study. *Am J Hematol*, 84 (2009), pp. 729-732.
76. CD Pfeifer, BP Schoennagel, R Grosse, *et al.* Pancreatic iron and fat assessment by MRI-R2* in patients with iron overload diseases. *J Magn Reson Imaging*, 42 (2015), pp. 196-203.
77. M Puliyl, R Sposto, VA Berdoukas, *et al.* Ferritin trends do not predict changes in total body iron in patients with transfusional iron overload. *Am J Hematol*, 89 (2014), pp. 391-394.
78. JC Wood, C Enriquez, N Ghugre, *et al.* MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*, 106 (2005), pp. 1460-1465.
79. TD Coates. Iron overload in transfusion-dependent patients. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 2019 (2019), pp. 337-344.
80. JP Carpenter, T He, P Kirk, *et al.* On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*, 123 (2011), pp. 1519-1528.
81. AS Lota, PD Gatehouse, RH Mohiaddin. T2 mapping and T2* imaging in heart failure. *Heart Fail Rev*, 22 (2017), pp. 431-440.
82. N Patton, G Brown, M Leung, *et al.* Observational study of iron overload as assessed by magnetic resonance imaging in an adult population of transfusion-dependent patients with beta thalassaemia: significant association between low cardiac T2* < 10 ms and cardiac events. *Intern Med J*, 40 (2010), pp. 419-426.
83. V Kamperidis, M Vlachou, Z Pappa, *et al.* Prediction of long-term survival in patients with transfusion-dependent hemoglobinopathies: Insights from cardiac imaging and ferritin. *Hellenic J Cardiol*, 62 (2021), pp. 429-438.
84. MJ Bonios, E Fountas, P Delaporta, *et al.* Left ventricular deformation mechanics over time in patients with thalassemia major with and without iron overload. *BMC Cardiovasc Disord*, 21 (2021), p. 81.
85. LA Styles, EP Vichinsky. Ototoxicity in hemoglobinopathy patients chelated with desferrioxamine. *J Pediatr Hematol Oncol*, 18 (1996), pp. 42-45.
86. MD Cappellini, A El-Beshlawy, A Kattamis, *et al.* Efficacy and safety of deferasirox (Exjade®) in patients with transfusion-dependent anemias: 1-year results from the large, prospective, multicenter EPIC study. *Blood*, 112 (2008), Article 3875.
87. CM Dee, DK Cheuk, SY Ha, AK Chiang, GC Chan. Incidence of deferasirox-associated renal tubular dysfunction in children and young adults with beta-thalassaemia. *Br J Haematol*, 167 (2014), pp. 434-436.
88. N Menaker, K Halligan, N Shur, *et al.* Acute liver failure during deferasirox chelation: a toxicity worth considering. *J Pediatr Hematol Oncol*, 39 (2017), pp. 217-222.
89. AR Cohen, R Galanello, A Piga, A Dipalma, C Vullo, F Tricta. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol*, 108 (2000), pp. 305-312.
90. F Tricta, J Uetrecht, R Galanello, *et al.* Deferiprone-induced agranulocytosis: 20 years of clinical observations. *Am J Hematol*, 91 (2016), pp. 1026-1031.
91. N Lecornec, MP Castex, Y Reguerre, *et al.* Agranulocytosis in patients with Diamond-Blackfan anemia treated with deferiprone for post-transfusion iron overload: a

- retrospective study of the French Diamond-Blackfan anaemia cohort. *Br J Haematol*, 199 (2022), pp. 285-288.
92. JB Porter, J Wood, N Olivieri, *et al.* Treatment of heart failure in adults with thalassemia major: response in patients randomised to deferoxamine with or without deferiprone. *J Cardiovasc Magn Reson*, 15 (2013), p. 38.
 93. F Fagioli, P Quarello, M Zecca, *et al.* Haematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anaemia: a report from the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology Registry. *Br J Haematol*, 165 (2014), pp. 673-681.
 94. B Strahm, F Loewecke, CM Niemeyer, *et al.* Favorable outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with Diamond-Blackfan anemia. *Blood Adv*, 4 (2020), pp. 1760-1769.
 95. Q Li, C Luo, C Luo, *et al.* Disease-specific hematopoietic stem cell transplantation in children with inherited bone marrow failure syndromes. *Ann Hematol*, 96 (2017), pp. 1389-1397.
 96. R Crazzolaro, G Kropshofer, OA Haas, S Matthes-Martin, L Kager. Reduced-intensity conditioning and stem cell transplantation in infants with Diamond Blackfan anemia. *Haematologica*, 102 (2017), pp. e73-e75.
 97. R Peffault de Latour, C Peters, B Gibson, *et al.* Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Bone Marrow Transplant*, 50 (2015), pp. 1168-1172.
 98. E Angelucci, S Matthes-Martin, D Baronciani, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*, 99 (2014), pp. 811-820.
 99. M Miano, DJ Eikema, J de la Fuente, *et al.* Stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia. A retrospective study on behalf of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT). *Transplant Cell Ther*, 27 (2021), p. 274.
 100. A Vlachos, E Atsidaftos, ML Lababidi, *et al.* 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. *Pediatr Blood Cancer*, 67 (2020), Article e28748.
 101. JS Wasser, R Yolken, DR Miller, L Diamond. Congenital hypoplastic anemia (Diamond-Blackfan syndrome) terminating in acute myelogenous leukemia. *Blood*, 51 (1978), pp. 991-995.
 102. JM Lipton, N Federman, Y Khabbaze, *et al.* Osteogenic sarcoma associated with Diamond-Blackfan anemia: a report from the Diamond-Blackfan Anemia Registry. *J Pediatr Hematol Oncol*, 23 (2001), pp. 39-44.
 103. A Vlachos, PS Rosenberg, E Atsidaftos, BP Alter, JM Lipton. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood*, 119 (2012), pp. 3815-3819.
 104. JM Lipton, CLS Molmenti, P Desai, A Lipton, SR Ellis, A Vlachos. Early onset colorectal cancer: an emerging cancer risk in patients with Diamond Blackfan anemia. *Genes (Basel)*, 13 (2021), p. 56.
 105. JM Lipton, CLS Molmenti, M Hussain, *et al.* Colorectal cancer screening and surveillance strategy for patients with Diamond Blackfan anemia: preliminary recommendations from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Pediatr Blood Cancer*, 68 (2021), Article e28984.

106. National Comprehensive Cancer Network, NCCN colorectal cancer screening practice guidelines. *Oncology (Williston Park)*, 13 (1999), pp. 152-179.