



Grossesses et conseil génétique

Lydie Da Costa



Reconnue par le Ministère de la Santé

44 patientes > 18 ans

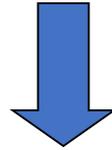


Faivre et al., Haematologica, 91:530-3, 2006

64 grossesses



22 non compliquées (8)



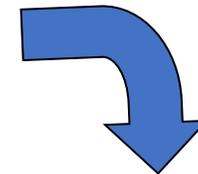
42 avec complications

26 fausses couches / 5 pré-éclampsies / 8 prématurés ou RCIU / 3 MF
(2 MF, 3 préma)



12 naissances (6)

Nx 3 / RCIU 2 / Malformations 4 (3)/3



N : nn ABD

34 naissances pour 64 grossesses

Grossesses et ABD - publications



Free Access

Pregnancy in bone marrow failure syndromes: Diamond-Blackfan anaemia and Shwachman-Diamond syndrome

Blanche P. Alter, Manjusha Kumar, Lillian L. Lockhart, Philippa G. Sprinz, Thomas F. Rowe,

First published: 20 April 2002 | <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01668.x> | Citations: 21

Pediatric Blood & Cancer

RESEARCH ARTICLE

Pregnancy outcomes in mothers of offspring with inherited bone marrow failure syndromes

Neelam Giri , Helen D. Reed, Pamela Stratton, Sharon A. Savage, Blanche P. Alter,

First published: 12 August 2017 | <https://doi.org/10.1002/pbc.26757> | Citations: 2



Correspondence | Free Access

First *de novo* mutation in *RPS19* gene as the cause of hydrops fetalis in Diamond-Blackfan anemia

 Correction(s) for this article 

Lydie Da Costa , Geneviève Chanoz-Poulard, Maud Simansour, Martine French, Raymonde Bouvier, Fabienne Prieur, Nathalie Couque, Anne Lise Delezoide, Thierry Leblanc, ... [See all authors](#) 

First published: 26 November 2012 | <https://doi.org/10.1002/ajh.23366> | Citations: 9



> [Haematologica](#). 2006 Apr;91(4):530-3. Epub 2006 Mar 15.

High-risk pregnancies in Diamond-Blackfan anemia: a survey of 64 pregnancies from the French and German registries

Laurence Faivre ¹, Jörg Meerpohl, Lydie Da Costa, Isabelle Marie, Christian Nouvel, Astrid Gnekow, Christine Bender-Götze, Francis Bauters, Bertand Coiffier, Pierre-Yves Peaud, Patrick Rispal, Alain Berrebi, Claire Berger, Michel Flesch, Paul Sagot, Bruno Varet, Charlotte Niemeyer, Gil Tchernia, Thierry Leblanc

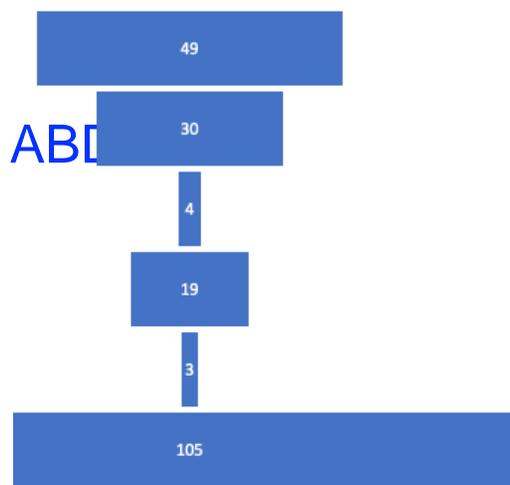
> [Haematologica](#). 2018 Jun;103(6):949-958. doi: 10.3324/haematol.2017.177980. Epub 2018 Mar 29.

Recurring mutations in *RPL15* are linked to hydrops fetalis and treatment independence in Diamond-Blackfan anemia

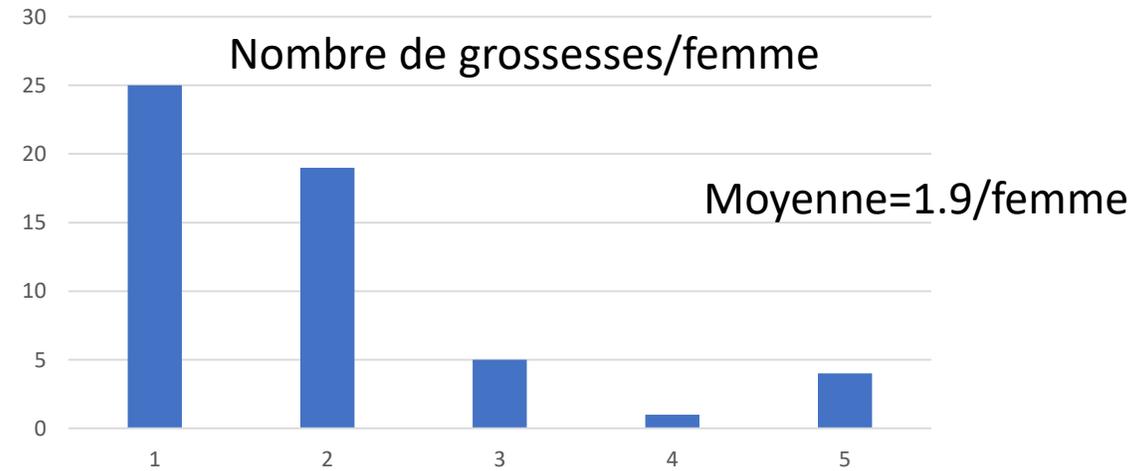
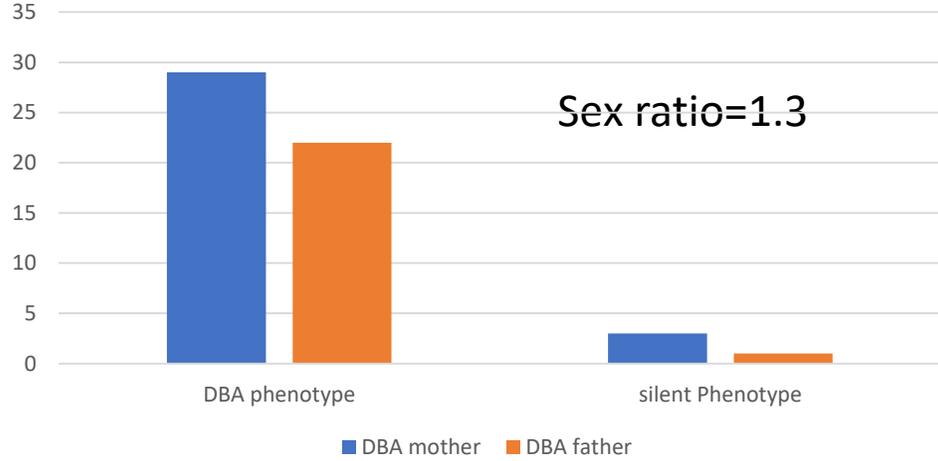
Marcin W Wlodarski ^{1 2}, Lydie Da Costa ^{3 4 5 6}, Marie-Françoise O'Donohue ⁷, Marc Gastou ^{3 4 8}, Narjesse Karboul ^{3 5}, Nathalie Montel-Lehry ⁷, Ina Hainmann ¹, Dominika Danda ^{1 9}, Amina Szvetnik ¹, Victor Pastor ^{1 10}, Nahuel Paolini ¹¹, Franca M di Summa ¹¹, Hannah Tamary ^{12 13}, Abed Abu Quider ¹⁴, Anna Aspesi ¹⁵, Riekelt H Houtkooper ¹⁶, Thierry Leblanc ¹⁷, Charlotte M Niemeyer ^{1 2}, Pierre-Emmanuel Gleizes ⁷, Alyson W MacInnes ¹⁸

55 patients ABD >18 ans depuis 1996
 Avec au moins une grossesse
 105 grossesses

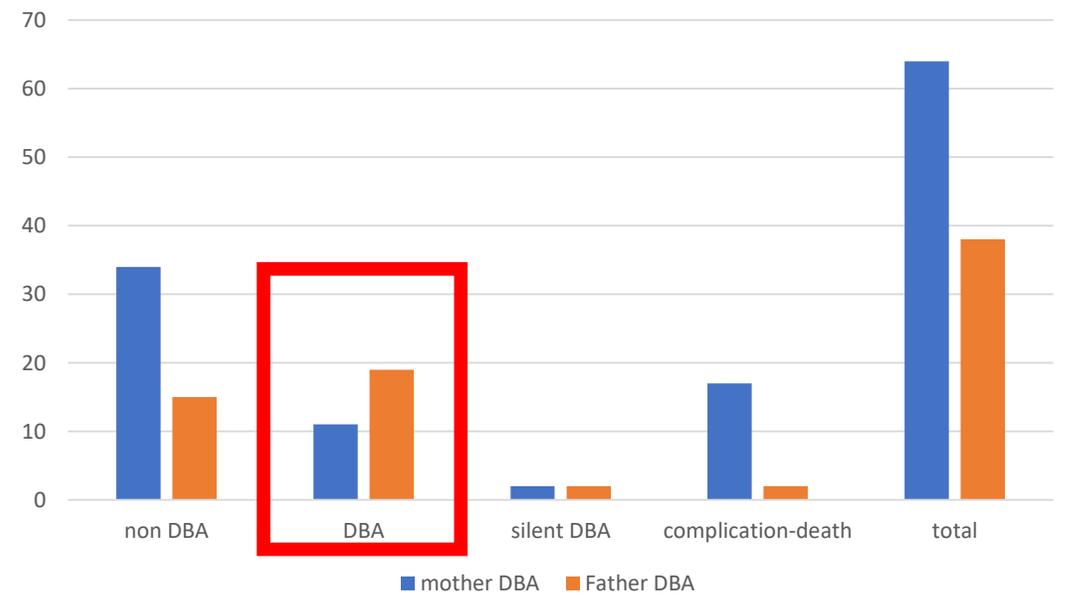
Registre Français ABD



Répartition des grossesses selon sexe et statut ABD/phénotype silencieux



Statut des nouveau-nés selon le sexe du parent ABD



Guidelines ABD, juste publiées printemps 2024

THE LANCET
Haematology

This journal Journals Publish Clinical Global health Multimedia Events About

REVIEW | VOLUME 11, ISSUE 5, E368-E382, MAY 2024

Download Full Issue

Diagnosis, treatment, and surveillance of Diamond-Blackfan anaemia syndrome: international consensus statement

Marcin W Wlodarski, MD PhD * • Prof Adrianna Vlachos, MD * • Jason E Farrar, MD * •

Prof Lydie M Da Costa, MD PhD • Prof Antonis Kattamis, MD • Irma Dianzani, MD PhD • et al. Show all authors •

Show footnotes

Published: May, 2024 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(24\)00063-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00063-2) • Check for updates

Diagnostic criteria

- Pathogenic or likely pathogenic mutation in a Diamond-Blackfan anaemia (DBA) syndrome gene (appendix p 4); or
- Haematological features consistent with DBA syndrome: macrocytic anaemia* with reticulocytopenia and bone marrow erythroblastopenia; absence of dysplasia, dyserythropoiesis†, and sideroblasts; and exclusion of known differential diagnoses (see below)

Typical findings (not mandatory for diagnosis)‡

- Patients are younger than 1 year at onset of disease
- Elevated eADA activity (before first transfusion, in patients who have not received a transfusion, or in parents of patients)
- Elevated HbF (reliably assessed in patients older than 6 months)
- Positive family history or unexplained history of anaemia during infancy or childhood
- Congenital abnormalities (appendix p 5)
- Abnormal rRNA processing in patient cells§

Que disent les guidelines sur les grossesses?

“In female patients, pregnancy complications occur, **requiring expert obstetrical care** (for detailed guidelines see *Taher AT, et al., Hemasphere, 2020, 4(4): e446*). **Iron chelation should be optimized** in transfusion-dependent females prior to conception since chelating drugs are contraindicated during pregnancy (although data from pregnant women with thalassemia suggest that chelation with DFO could be considered in severely iron-overloaded women during the last trimester - *Origa R et al., Mediterr J Hematol Infect Dis 2019; 11(1): e2019019*). In a study evaluating 64 pregnancies, vascular-placental complications were noted in 66% of pregnant women with DBA syndrome (*Faivre et al., Haematologica, 2006*). **The panel agreed that the nadir Hb should be maintained at >10.0-10.5g/dL** as recommended for pregnancy in thalassemia (*Vlachos A, et al., Br J Haematol 2008; 142(6): 859-76*). Thus, many patients with DBA syndrome, including those responsive to steroids, will **require transfusions** during pregnancy. **Due to placental vasculopathy, prophylaxis with acetylsalicylic acid may be considered.**

FAMILY PLANNING, PREGNANCY

Genetic risk (transmission)

- Patient education and genetic counselling
- Discuss medically assisted reproduction for individuals asking for prenatal or pre-implantation diagnostics (according to national legal regulations)

Pregnancies in DBA syndrome:
high risk obstetric care required

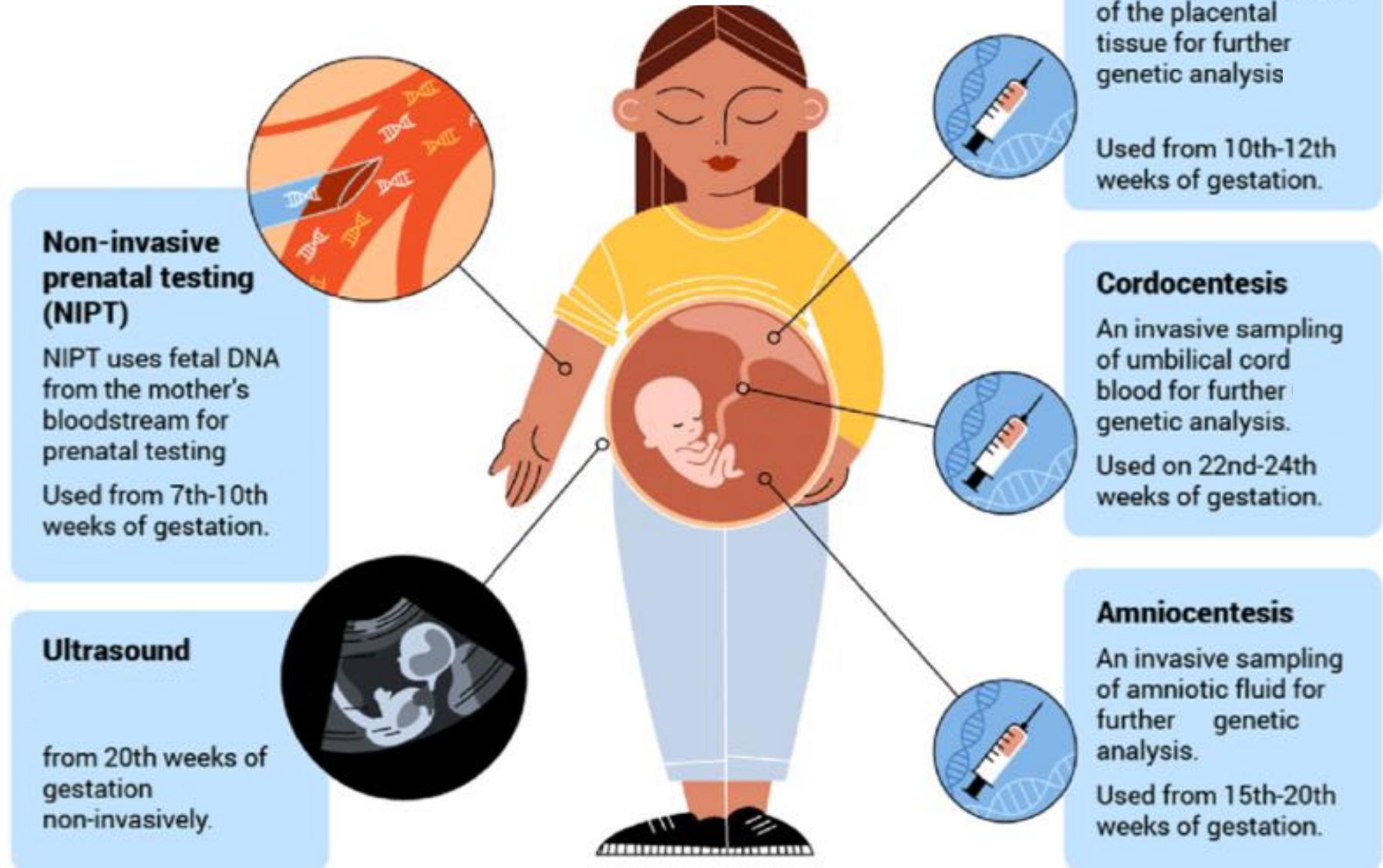
- Intensification of chelation prior planned pregnancy to optimize iron balance
- Blood support frequently needed to maintain Hb >10.0-10.5 g/dL during pregnancy
- Screening for fetal anemia
- Detailed recommendations reviewed in

Faivre L, Meerpohl J, Da Costa L, et al. High-risk pregnancies in Diamond-Blackfan anemia: a survey of 64 pregnancies from the French and German registries. *Haematologica* 2006; **91**(4): 530-3.

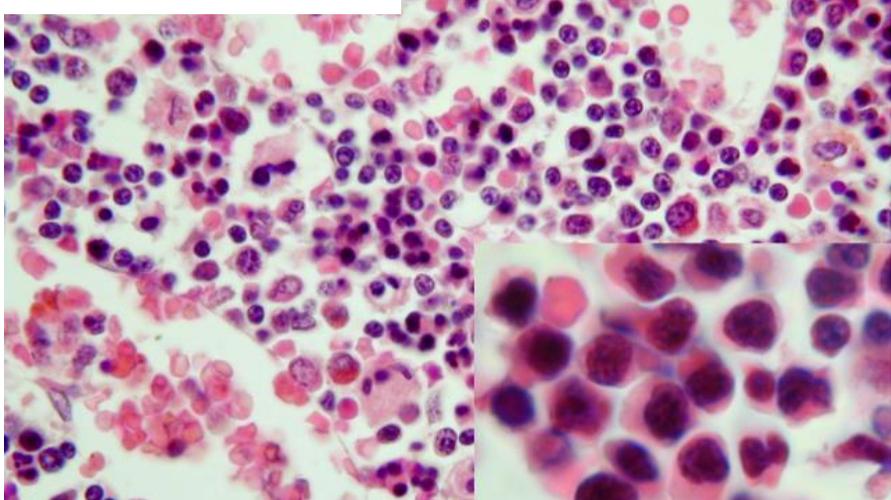
Screening moléculaire pendant la grossesse, chez les foetus, et applications

PRENATAL TESTING

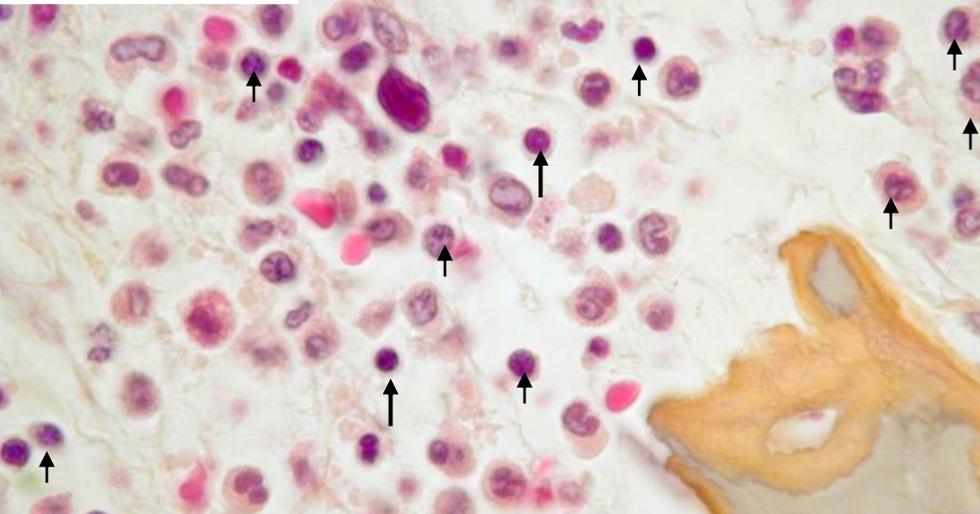
Non invasive and invasive tests used during pregnancy
For the identification of birth anomalies



CONTROLE



FOETUS



Moelle Osseuse

Da Costa et al., Am J Hem, 2013

Cas princeps

Mort foetale *in utero* dans un tableau anasarque foetoplacentaire + érythroblastopénie

-> Anémie de Blackfan Diamond envisagée

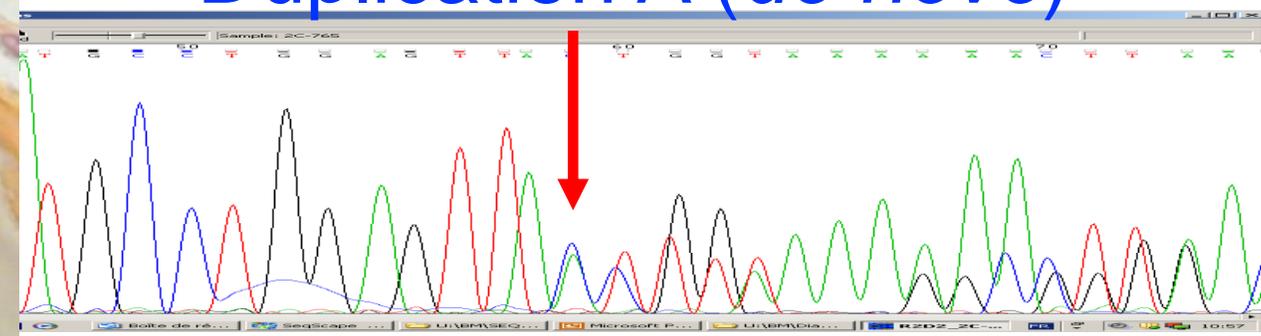
- ADN extrait Thymus foetal
- Mutation dans le gène *RPS19*
c.13dupA ->p.(Thr5Asnfs*46)

=> confirmation du diagnostic d'ABD

=> DPN réalisé sur 2nd foetus négatif

- Premier cas rapporté d'Hydrops fetalis lié à l'ABD avec identification de la mutation responsable Et survenu dans un cas sporadique (sans ATCD familial ABD)

Duplication A (*de novo*)



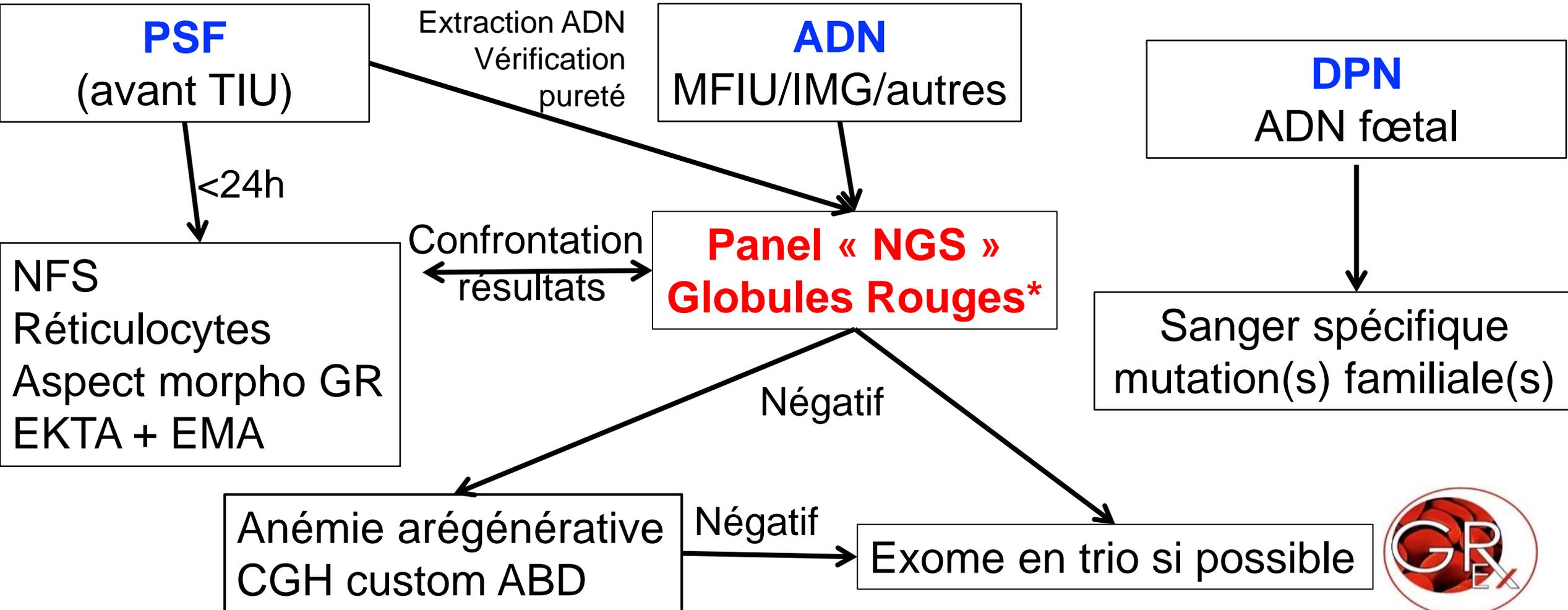
RPS19 gene Exon 2 Muté

Foetus



Prise en charge des prélèvements foetaux

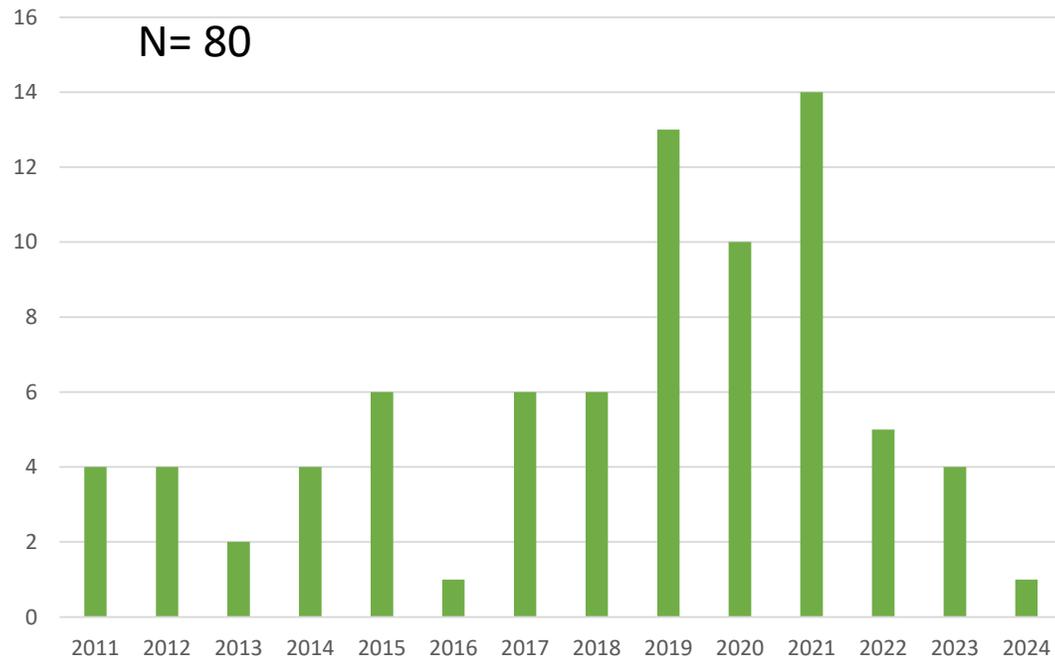
Hydrops fetalis – Contexte anémie foetale inexpliquée



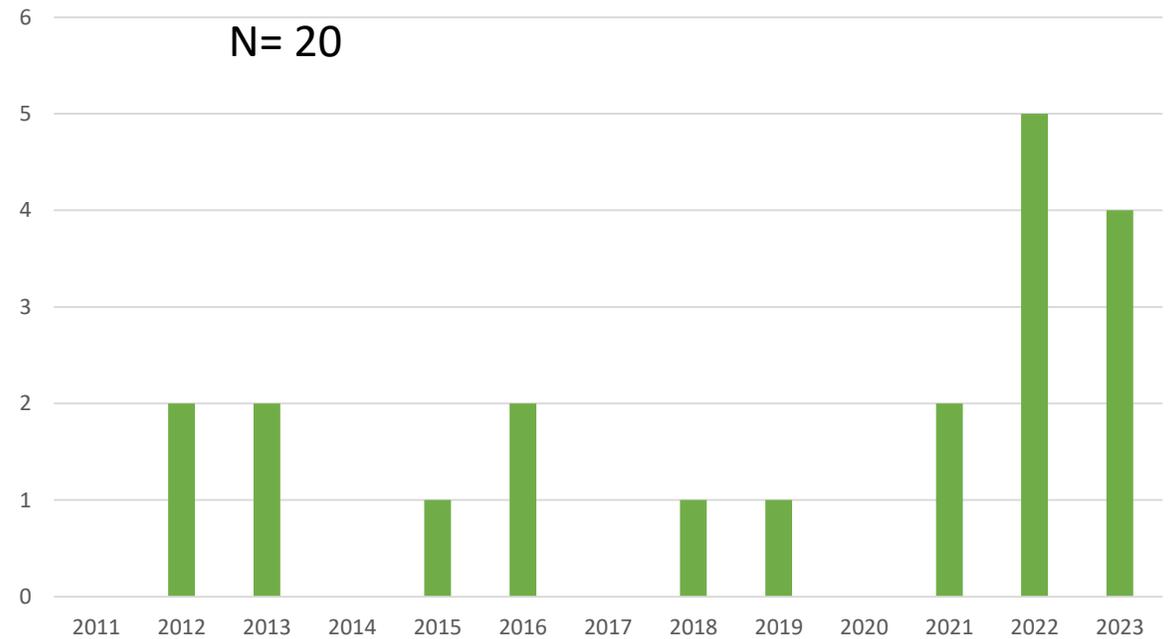
*Sanger avant 2016

Screening moléculaire chez les foetus

Nombre de foetus (propositus)
reçus pour un NGS



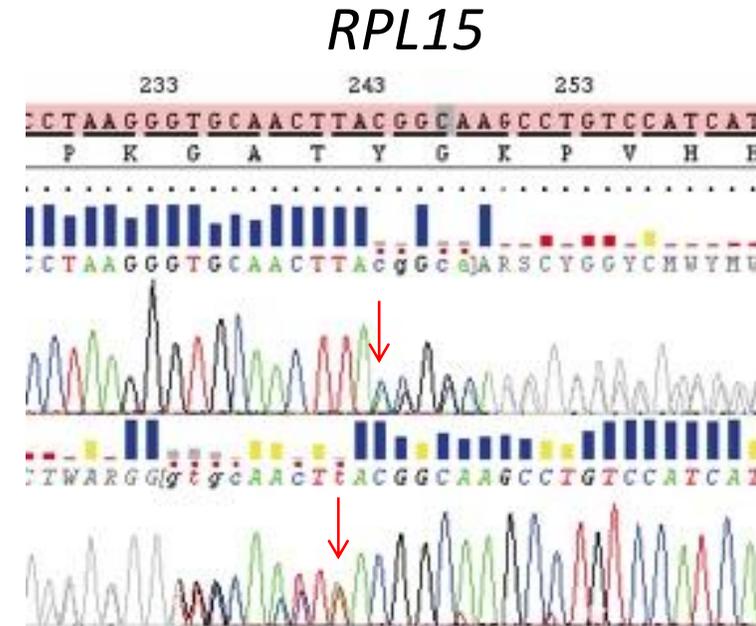
Nombre de diagnostics prénataux
depuis 2011



Diagnostic d'Anémie de Blackfan-Diamond

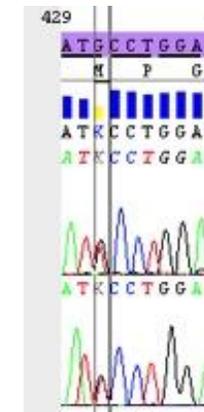
• Mutations de novo :

- RPS19 (cas à l'origine du projet)
 - RPL15 (<1% des cas d'ABD),
 - Associés à des hydrops fœtales (*Wlodarski et al. Haematologica. 2018*)
 - MFIU suite Anasarque, anémie arégénérative
 - Identification mutation RPL15
- c.242dupA -> p.Tyr81X – mutation de novo**
- Variant de classe 5 (Pathogène):
Non-sens, situé dans un domaine fonctionnel,
pathogène *in silico*

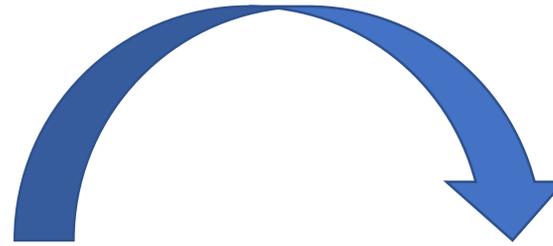


• Mutations familiales :

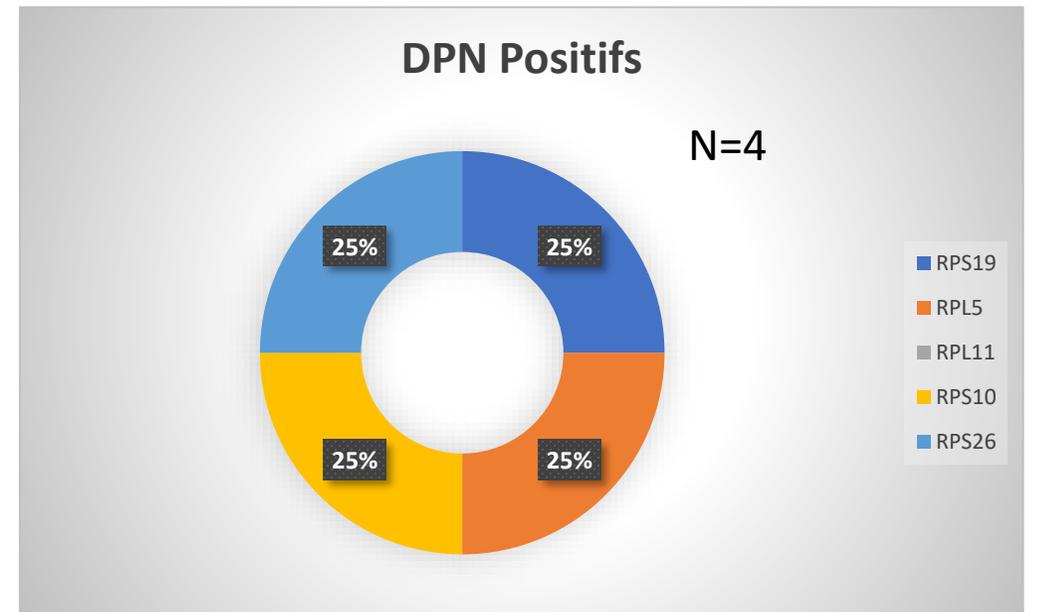
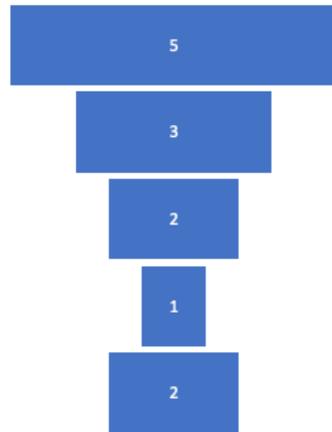
- RPS19 (Père atteint c.3G>T -> p.Met1?)
 - Nouveau-né décédé à 6 jours (avant diagnostic familial)



DPN dans le registre Français d'ABD



PS19
RPL5
PL11
PS10
PS26

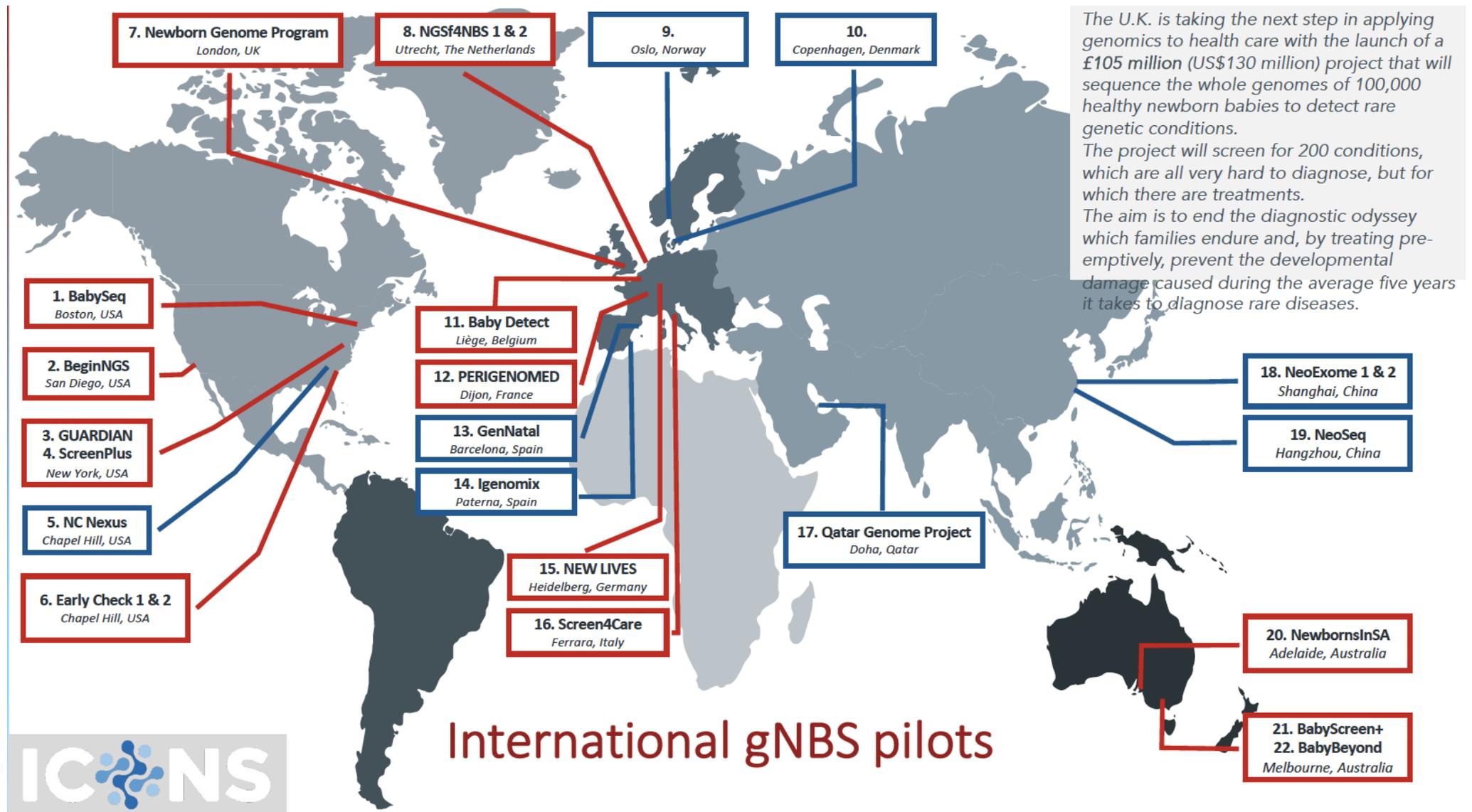


Séquençage de génome chez les nouveaux-nés - Perigenomed

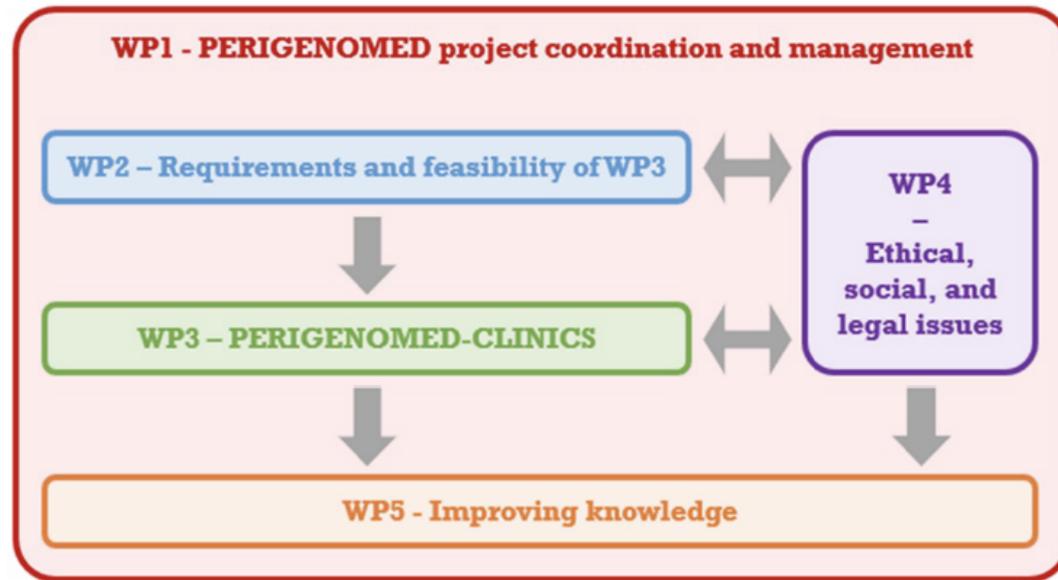
Project séquençage de génome en France” =

Rationnel du projet

Pr L. Faivre,
ANPGM,
December 2023

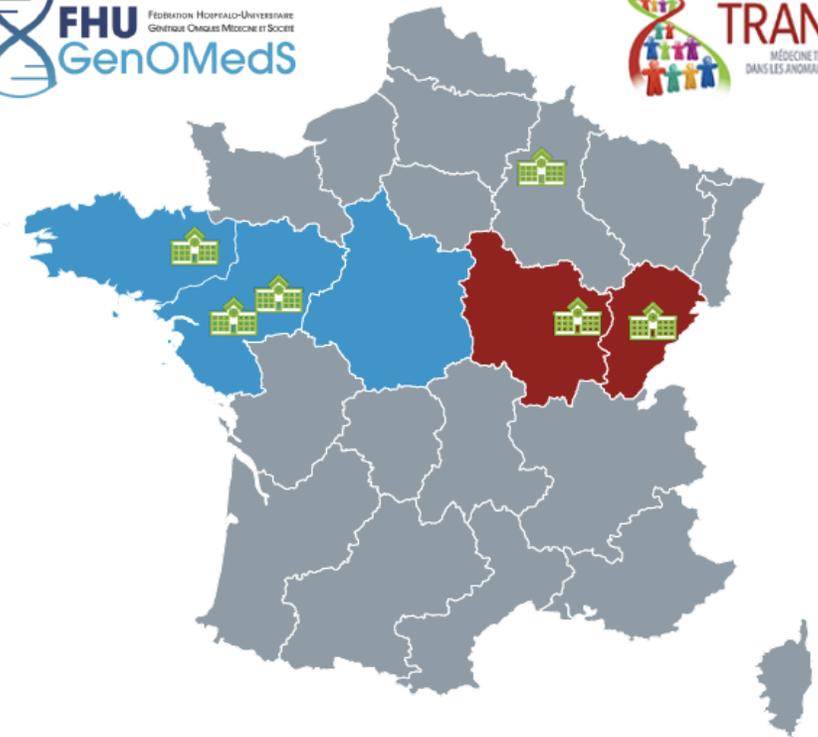


Extension du screening moléculaire des nouveaux-nés en utilisant un WGS dans les maladies rares, qui sont soit “traitables” ou “actionables mais pas traitables” avant l’âge de 5 ans



Objectif

Eléments concrets pour juger de la pertinence du screening moléculaire chez les nouveaux-nés par WGS en France : validation technique et analytique, validation clinique, utilité en clinique et prise en charge, aspect psychosocial, éthique, et issues économiques



Nombreux représentants de sociétés savantes/CHU/asso participant aux GT



Pr L. Faivre, ANPGM, December 2023

En conclusion

- Grossesses au cours de l'ABD sont souvent (66%) compliquées et elles nécessitent un suivi rapproché avec des équipes multidisciplinaires et dans des maternités de niveau 3 minimum.
- Guidelines des grossesses et suivi de l'ABD viennent d'être publiées
- ABD est une cause rare d'hydrops fœtal et/ou d'anémie inexplicée pendant la grossesse, mais il faut penser à l'ABD après avoir éliminé les causes les plus fréquentes d'hydrops/anémie foetale
- Un DPN peut être réalisé dans l'ABD, et dans certains cas peut conduire à l'arrêt de la grossesse
- Extension du screening moléculaire aux séquençages d'exomes/génomomes dans les maladies rares, qui sont soit "traitables" ou "actionables mais pas traitables" avant l'âge de 5 ans - ABD inclus dans perigenomed en France



AP-HP.
Université
Paris-Saclay

Thierry Leblanc
Isabelle Marie
Ludivine David-NGuyen
Dorin David-Ponn

RIBOEurope
DBAGenCure



Pierre-Emmanuel Gleizes, Marie-Françoise O'Donohue
Alyson MacInnes
Marcin Wlodarski
Charlotte Niemeyer, Miriam Erlacher
Hanna Tamary
Paola Quarello, Irma Dianzani, Ugo Ramenghi
Dagmar Pospisilova
Katarzyna Albrecht
Sule Unal, Nurten Akarsu, Arda Cetinkaya
Denis Lafontaine
Kaan Boztugun Leo Krager
Riekelt Houtkooper
Marije Bartels
Susana Navarro, Juan Bueren



Narla Mohandas
Lionel Blanc



Estelle Seif
Virginie Penard-Lacronique
Olivier Bernard



Sandrina Kinet
Naomi Taylor



Jessica Platon
Hakim Ouled-Haddou
Loïc Garçon



Jérôme Larghero
Thomas Domet



Regis Peffault de la Tour

Michael Dussiot
Olivier Hermine
Exome sequencing platform (C. Bole, C. Masson, P. Nitschke)



Merci de votre attention

Merci beaucoup à vous
Vous êtes la raison de tout notre travail
Merci de votre collaboration à notre recherche

Lydie Da Costa
Service d'Hématologie Biologique
Hôpital Bicêtre
Le Kremlin Bicêtre, France
lydie.dacosta@aphp.fr
+33-1-45-21-20-06
+33-1-45-21-20-16/+33-1-45-21-35-94 (secrétaires)