



Anémie de Blackfan-Diamond: actualités & traitements de référence

Pr. Thierry Leblanc

XXIIème Journée de l'AFMF

Nanchez. 29-31/10/2022

ABD: une maladie rare

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

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

- ☞ Une filière maladies-rares (1/23)

- ☞ Un ERN (1/24)

- ☞ 1 association de pts

L'ABD n'est pas une maladie orpheline!

BNDMR
Banque Nationale de Données
Maladies Rares

BaMaRa

(anciennement CEMARA)

Banque à visée surtout épidémiologique

Si utilisé pour la recherche: données anonymisées

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

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

RIME

Registre des insuffisances médullaires

Base de données du CRMR

Remplit toutes les cases éthiques & légales

☞ permet toutes les études de recherche

Financée

☞ Pérennité +++

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

Activités du CRMR

- Actualisation du PNDS « Aplasies médullaires » avec une Annexe dédiée à l'ABD; en cours

- Fiche ORPHANET: ABD & urgences; finalisée

- Dossier de renouvellement du CRMR; dossier envoyé (réponse en 2023)

- MOOC filière MaRIH

Orphanet urgences

« Bonnes pratiques en cas d'urgence »

Orphanet Urgences est une collection destinée aux médecins urgentistes, sur le lieu de l'urgence (SAMU) ou dans les urgences hospitalières.
Ces recommandations sont élaborées avec les centres de référence maladies rares (CRMR), la Société française de médecine d'urgence (SFMU), l'Agence de biomédecine (ABM) et les associations de malades.
Ces recommandations sont d'ordre général. Chaque malade étant unique, seul le médecin peut juger de leur adaptation à chaque situation particulière.

:: Anémie de Blackfan-Diamond

Mis en ligne: octobre 2022

Publications ABD en 2022

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

☞ **27 articles référencés sur PubMed**

Physiopathologie	**: 4**
Gènes	**: 11**
(dont 2 nouveaux: RPL8 & HEATR3)	
Modèles animaux	**: 1**
Biologie	**: 1**

Clinique	**: 7**
(dont 4 cas cliniques)	
Aspects thérapeutiques	**: 1**
Recommandations	**: 1 (greffe)**
Revues & éditoriaux	**: 1**

PubMed.gov PubMed.gov PubMed.gov PubMed.gov PubMed.gov

Un nouveau gène: *HEATR3*

Transmission AR

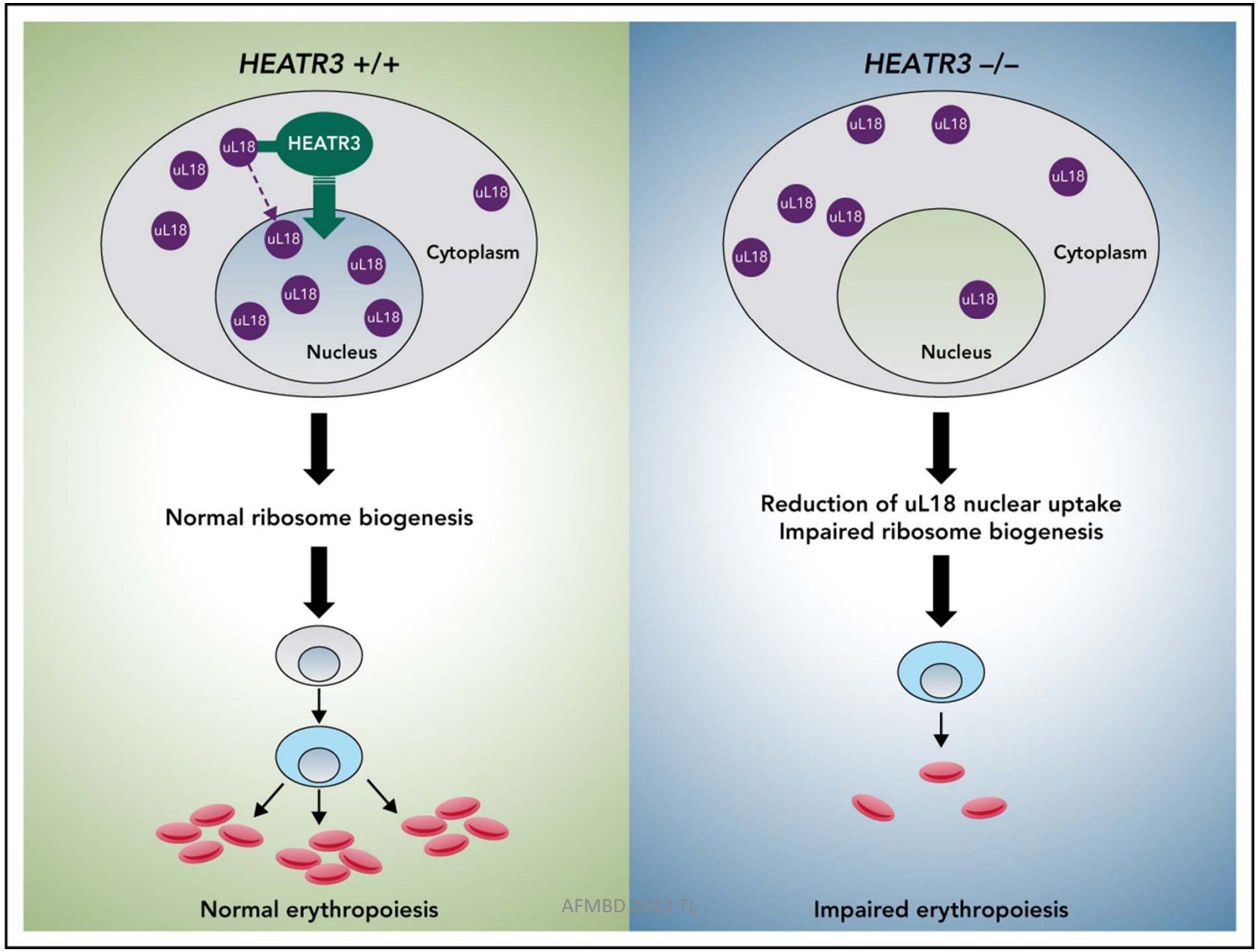
6 pts (F, PB, T): insuffisance médullaire,

aspects dysmorphiques + retard de développement

HEATR3: import nucléaire de RPL5 (uL18)

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

O'Donohue & al, Blood 2022



AFMBD 2022 TL

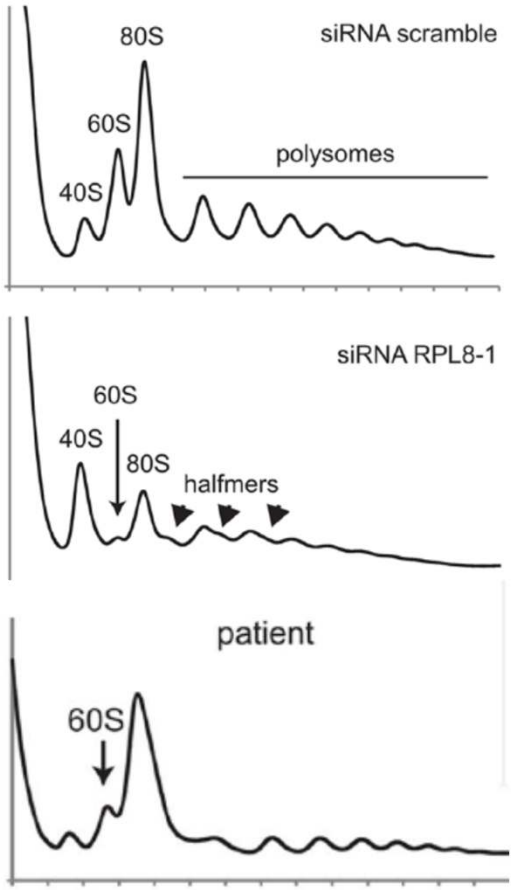
Functionally impaired RPL8 variants associated with DBA and a DBA-like phenotype

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

☞ Nécessité d'études fonctionnelles

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

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



Lebaron & al, Hum Mut 2022

Séquences non codantes d'un gène

ADN codant: 1 à 2 % du génome

Région 5'UTR:
Région NC de l'ARNm situé en amont de l'ARNm

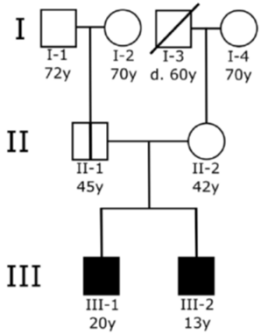
Longueur variable.
Si très longue (plusieurs 100^{aines} de pb) elle est impliquée dans la régulation de l'expression du gène au niveau de la transcription, de l'épissage, de la traduction ou de la stabilité de l'ARN

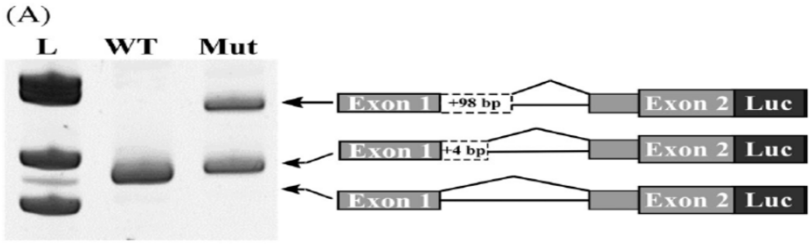
Splice-site variant in the RPS7 5'-UTR leads to a decrease in the mRNA level and development of DBA

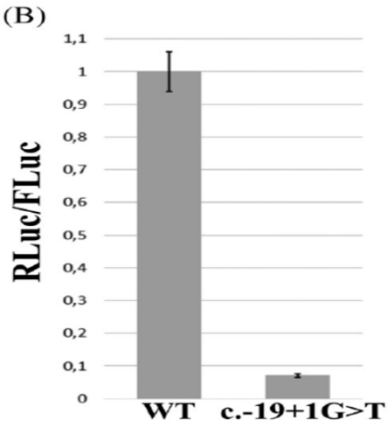
2 enfants atteints + SMD chez le père
Seul variant identifié: région 5'UTR de *RPS7*
Classe 3

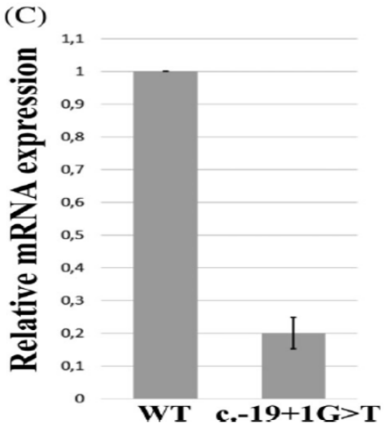
Etudes complémentaires:
- **Activation de 2 sites d'épissage cryptiques (exon 1 + 98 pb et exon 1 + 4 bp)**
- **⍁ quantité d'ARNm**
- **⍁ quantité de RPS7**

☞ **Variant démontré comme pathogène**









Skorodumova & al, Clin Genet 2022

Transcriptome & autres omiques

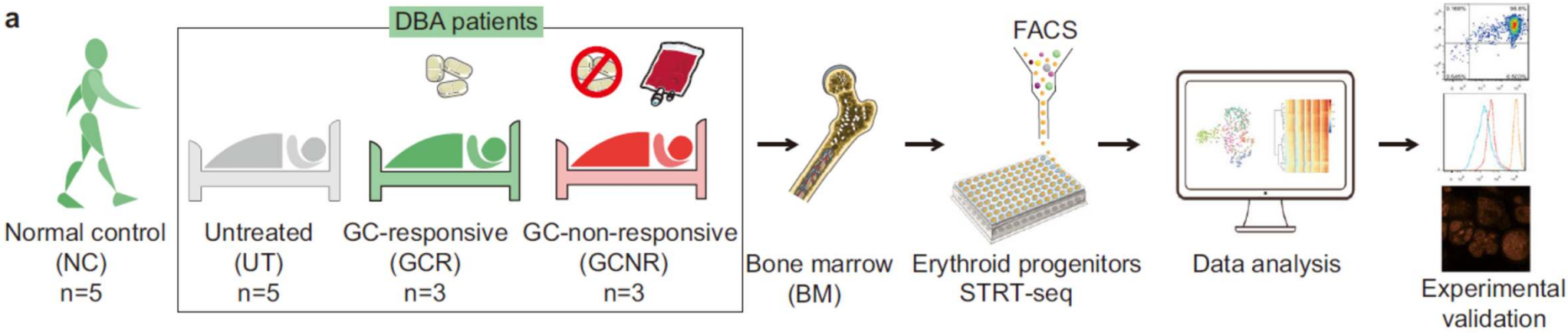
Différentes approches pour comprendre la physio-pathologie d'une maladie

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

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

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

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

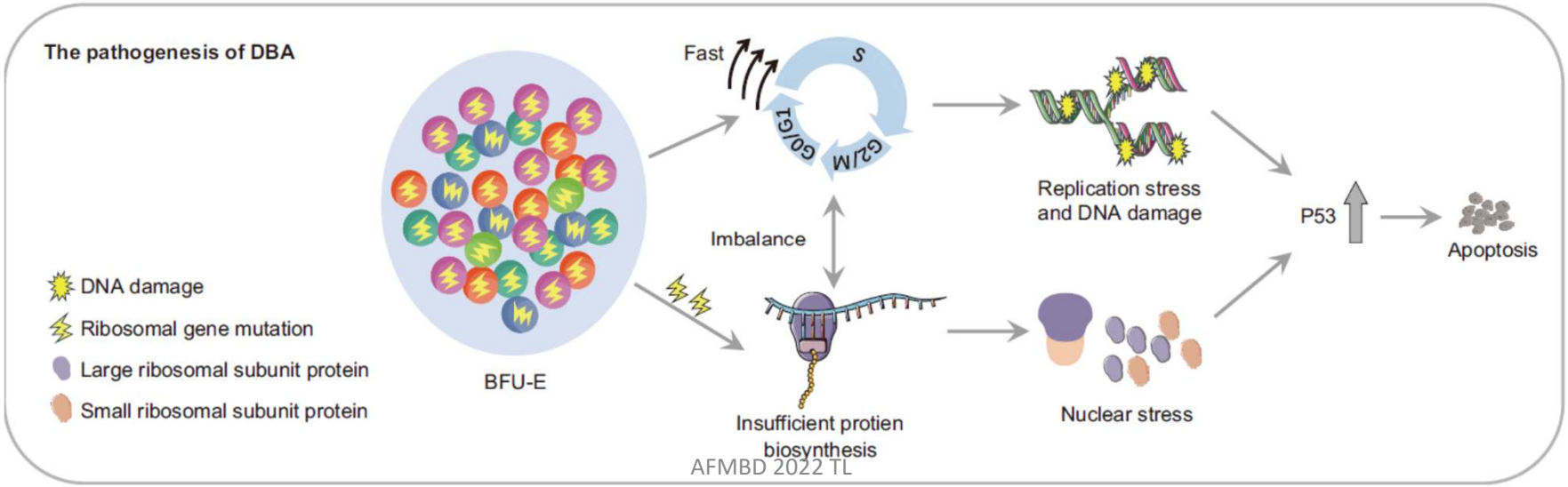


Wang & al, Cell Discovery 2022

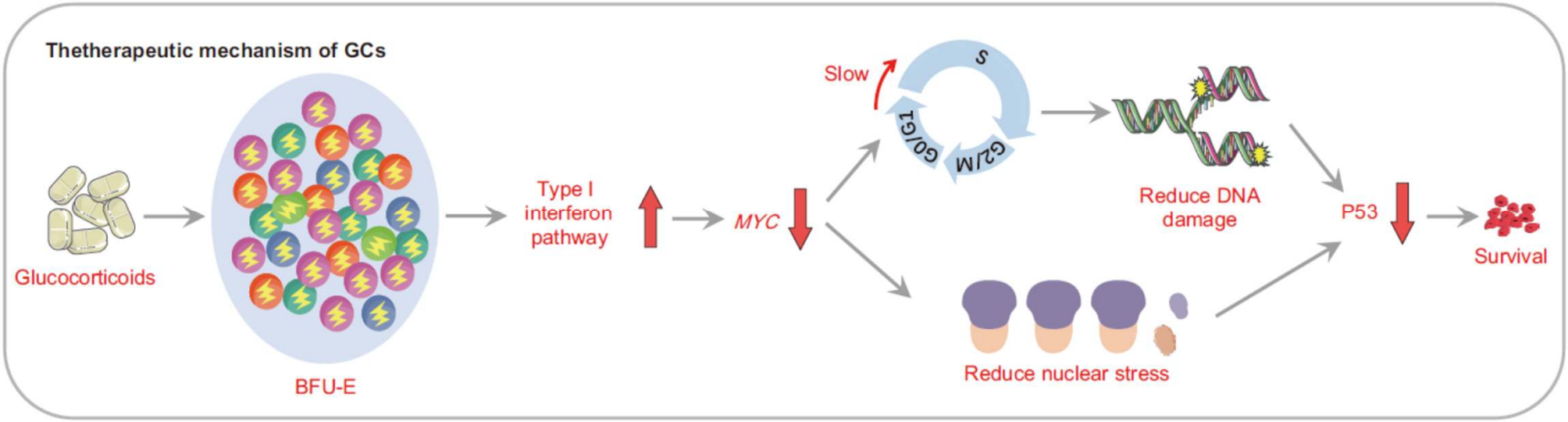
Mode d'action des corticoïdes

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

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



Nouvelle approche thérapeutique?



Traitement par interféron?

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

Erythropoïèse: synthèse coordonnée de l'hème et des chaines de globine α et β

shRNA

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

☞ Permet d'étudier la fonction d'un gène

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



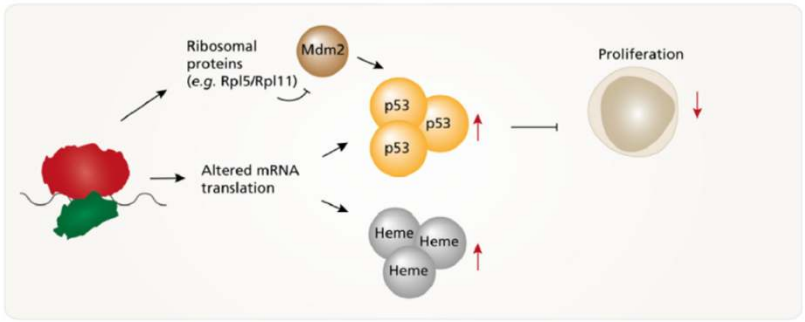
Approche de type screening: quel shRNA *(banque de 3771 shRNA visant 754 gènes pouvant avoir un impact dans l'ABD)* **va avoir un impact sur des précurseurs érythroïdes** *(cellules de foie fœtal souris)* **ABD (*RPS19*)?**

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

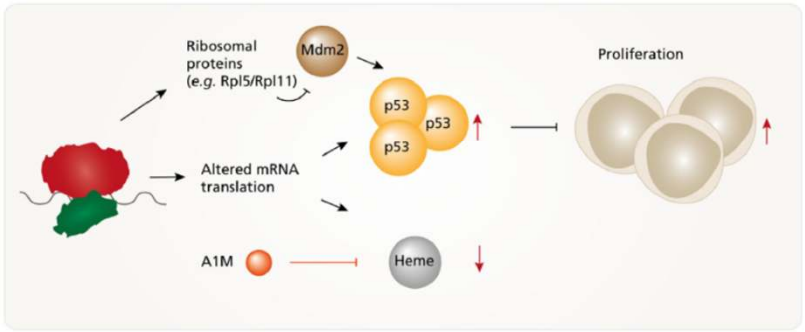
Démonstration:

- **Que les cellules *RPS19* ont un excès d'hème intra-cellulaire**
- **Que les souris *RPS19* croisées avec souris *HRI* -/- ont une meilleure érythropoïèse**
- **Que l'hétérozygotie *HRI* réduit l'hyperactivité TP53**
- **Que l'AIM (α1-microglobuline) améliore l'érythropoïèse y compris pour des précurseurs de 3 pts ABD (*RPS19, RPS26* & *RPL35a*)**

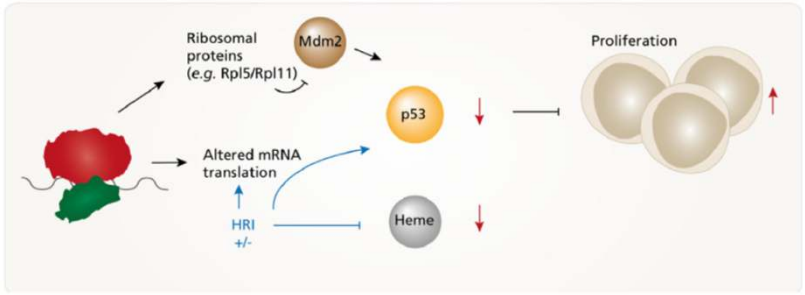
Rps19 deficiency



Rps19 deficiency
+ A1M



Rps19 deficiency
HRI+/-



Nouvelle approche pour une thérapie ciblée?

AIM:

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

Sjögren & al, Exp Hematol 2022

Récepteur aux corticoïdes

***NR3C1*: gène codant le récepteur au cortisol & autre corticoïdes**
Expression ubiquitaire
Le complexe corticoïdes/récepteur: régulateur négatif de la transcription de nombreux gènes

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

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

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

Résultats:

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



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

Lonetti & al, Frontiers in Physiology 2022

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

Famille ABD avec cas sur 4 générations:

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



Cole & al, Frontiers in Genetics, 2022

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

Corrélation génotype /phénotype

Non fiables pour l'ABD

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

☞ Le conseil génétique doit rester très prudent…

De novo TP53 germline activating mutations in two patients with the phénotype mimicking DBA



Mutations hétérozygotes & activatrices de TP53 (2ème report; en tout 4 pts connus)

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

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

NB: bonne réponse hématologique à la leucine

Fedorova & al, Pediatr Blood Cancer 2022

ARTICLE IN PRESS
THE JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com
ORIGINAL ARTICLES



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

Etude monocentrique

N = 129

RS: 38%

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

Yan & al, J Pediatr 2022

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

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

AHMED 2022 TL

Retard statural associé (RSP) de façon indépendante:

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

Pour les patients sous corticoïdes le RSP est associé:

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

ABD & croissance

Nécessité d'un suivi systématique

Discuter un arrêt des CT: ☞ juste avant la puberté

Intérêt de la LEUCINE?

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

Femme, 35 ans

ATCD: *spina bifida* avec paraplégie

152 cm, 117 kg

Histoire récente d'anémie non régénérative

Diagnostic final: ABD avec mutation *RPL11*



Mors-Halt & al, Am J Case Rep 2022

genes

Review

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

Jeffrey M. Lipton [1,2,3,*], Christine L. S. Molmenti [2,3,4], Pooja Desai [1,3], Alexander Lipton [2], Steven R. Ellis [5] and Adrianna Vlachos [1,2,3]

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

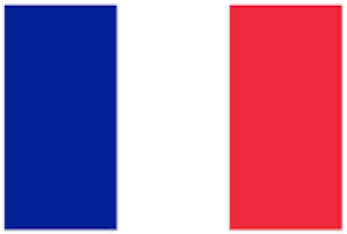
O/E: 45; âge médian: 41 ans [20-51] ; 2 cas survenus après greffe

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

<u>Recommandations</u>:

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

Genes, 2022



Diamond-Blackfan anemia

Lydie M. Da Costa,[1–4] Isabelle Marie,[1,5] and Thierry M. Leblanc[5]

[1]Service d'Hématologie Biologique (Hematology Diagnostic Lab), AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris, France; [2]University of Paris, Paris, France; [3]HEMATIM EA4666, Amiens, France; [4]Laboratory of Excellence for Red Cells, LABEX GR-Ex, Paris, France; and [5]Immuno-Hematology Department, AP-HP, Hôpital Robert-Debré, Paris, France

Educational, ASH 2021

Nouvelles approches thérapeutiques en cours?

Essais cliniques?

57 études enregistrées à cette date:

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

Etudes cliniques évaluant un traitement hors greffe:

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

NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

Thérapie génique

Collaboration en cours avec le groupe de

Juan A. Buren (Madrid)

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

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

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

Thérapie génique pour l'ABD

EN FAVEUR

Bonne évolution hématologique de rares patients révertants

Si absence de conditionnement +++:

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

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

CONTRE

Approche encore expérimentale

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

Probabilité élevée qu'un conditionnement soit nécessaire:

☞ **Risque toxique, ± augmentation du risque de cancer**

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

Thérapie génique: actualités



Mise en place d'un consortium EU

- ☞ **Projet DBAGeneCure: études pré-cliniques nécessaires à un projet d'étude clinique de thérapie génique**

- ☞ **Projet financé par l'EU!**

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

ABD: traitements consensuels

ABD : options thérapeutiques classiques

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

± leucine

ABD : transfusions (2)

Indications:

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

ABD & Chélation du fer

Chélation insuffisante

↓

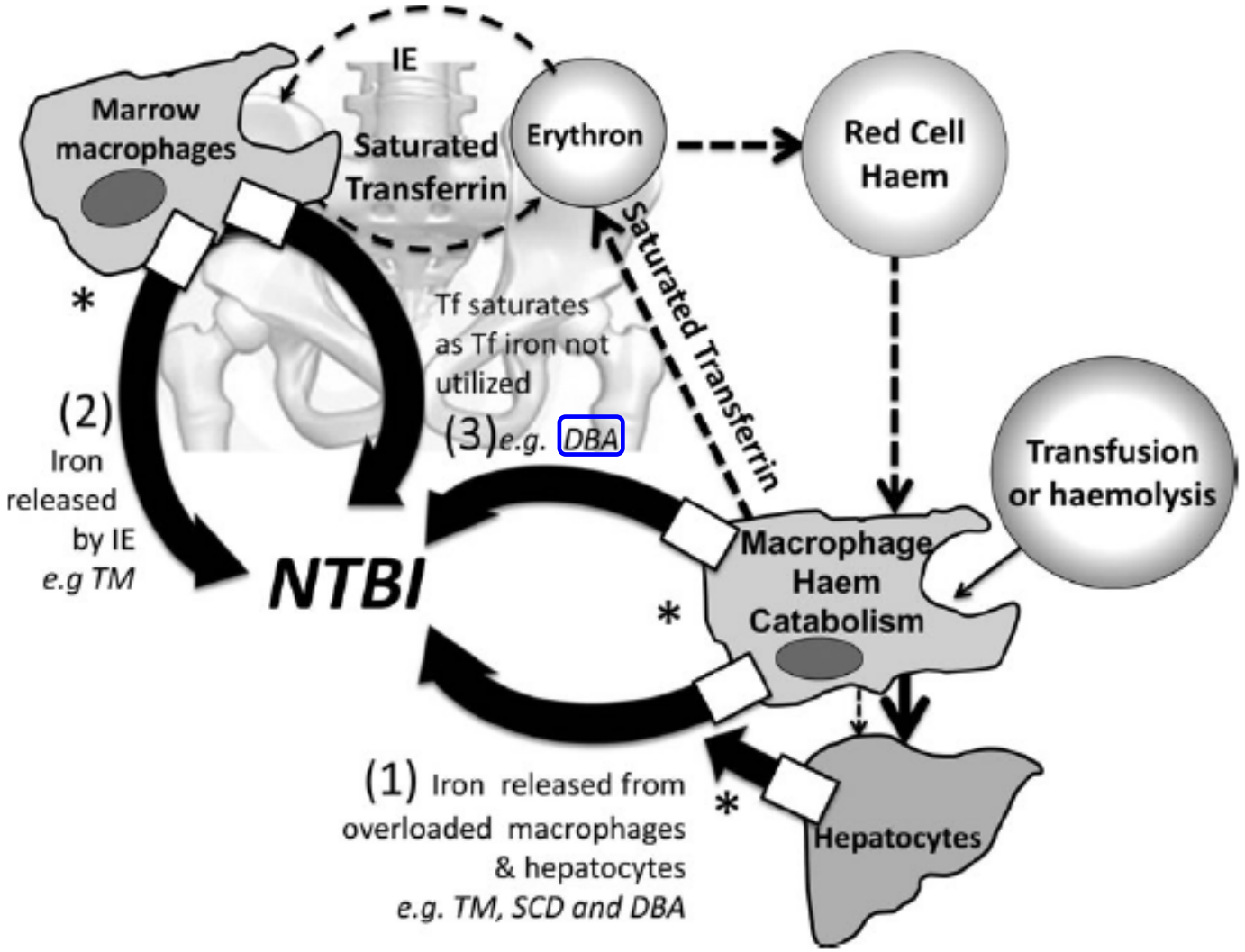
Toxicité du fer sur les organes

Hyperchélation

↓

Toxicité des chélateurs

Surcharge + importante que les autres patients dépendant des transfusions


IE
Marrow macrophages
Saturated Transferrin
Erythron
Red Cell Haem
Saturated Transferrin
Tf saturates as Tf iron not utilized
(3) e.g. DBA
(2) Iron released by IE e.g TM
NTBI
Macrophage Haem Catabolism
Transfusion or haemolysis
(1) Iron released from overloaded macrophages & hepatocytes e.g. TM, SCD and DBA
Hepatocytes

Porter & al

NTBI *(Non transferrin bound iron)*
Fer non lié à la transferrine

Forme toxique du fer:

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

Bonne nouvelle: contrôle si prise de chélateur

Argument pour donner un traitement tous les jours

ABD : chélation: produits

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

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

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

23 pts ABD, enfants & adultes

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

☞2,56 cas pour 100 patient/années

Délai médian: 133 jours

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

Lecornec & al, Br J Haematol 2022

Chélation : modalités (1)

A débuter pour une ferritine entre 500 et 1000 µg/l

ABD: problème spécifique des tout-petits:

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

Adaptation des doses:

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



Chélation : modalités (2)

Surveillance +++ :

- **efficacité: taux de ferritine, IRM foie & cœur**

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

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

- **retentissement de l'hémochromatose: endocrinologique surtout**

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

Penser à l'adhésion au traitement du pt

Adhésion thérapeutique

Vrai problème lors de la PEC des pts ABD transfusés

AJA +++

Lourdeur +++ du traitement chélateur:

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

Chélation: suivi de la surcharge en fer

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

- CDS: surtout utile en début de programme transfusionnel et chez les patients très bien chélatés

- ferritine: à faire « tous les mois », juste avant une transfusion, dans le même laboratoire

2) IRM:

- hépatique & myocardique

- tous les 12 à 24 mois selon degré de surcharge

Hémochromatose: suivi en IRM

Surcharge débutante:

☞ Foie +++:

FDC avec mg/l
: diviser par 18

Normal	: < 36 µmol/g
Faible surcharge	: < 125 µmol/g
Surcharge marquée	: < 350 µmol/g
Surcharge majeure	: > 350 mol/g

☞ Cœur: en théorie: atteinte chronologiquement décalée

Grave si T2* < 10 à 12 ms

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

Surcharge en fer: objectifs

Thalassémies majeures PNDS 2021	Hémochromatose génétique Reco. internationales 2018.
Chélation: Débuter si ferritine > 1000µg/L Maintenir taux < 1000 µg/L IRM: maintenir: - CHF entre 3 et 7 mg Fe/g foie (soit 53 à 125 µmole/g) - T2* (myocarde) > 20 ms *NB: bi-thérapie DFP+DFP si T2* < 10 ms ou altération fonction VG*	MEP des saignées si: - Ferritine > 200 µg/L (F) ou 300 (H) - CST Tf > 45% Maintenir taux < 50 µg/L

DBA guidelines (2022):

Ferritine entre 300 et 500 µg/L

IRM normales

Conduite de la chélation

A adapter à chaque patient

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

« Alternance » de chélateur possible

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

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

1. Apports transfusionnels: OK?

2. Evaluation de la surcharge en fer?

- ☞ (CDS Tf)
- ☞ Evolution ferritine
- ☞ IRM: de quand date la dernière IRM? Résultat? A contrôler?

3. Chélateur bien toléré?

4. Adhésion thérapeutique?

5. Faut-il adapter la posologie?

- Non contrôle:
- ☞ discuter association +++
- Ferritine basse:
- ☞ attention à l'hyperchélation!

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

ABD & corticoïdes

Mécanisme d'action reste mal compris

Pas de corrélation génétique établie

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

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

ABD corticothérapie: principes

Test systématique dès que l'enfant a > 1 an

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

Corticosensibilité INITIALE : 70% à 80% des pts

Décroissance lente ensuite: objectif :

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

Dose minimale définie: passer 1j sur 2 ?

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

Corticosensibles:

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

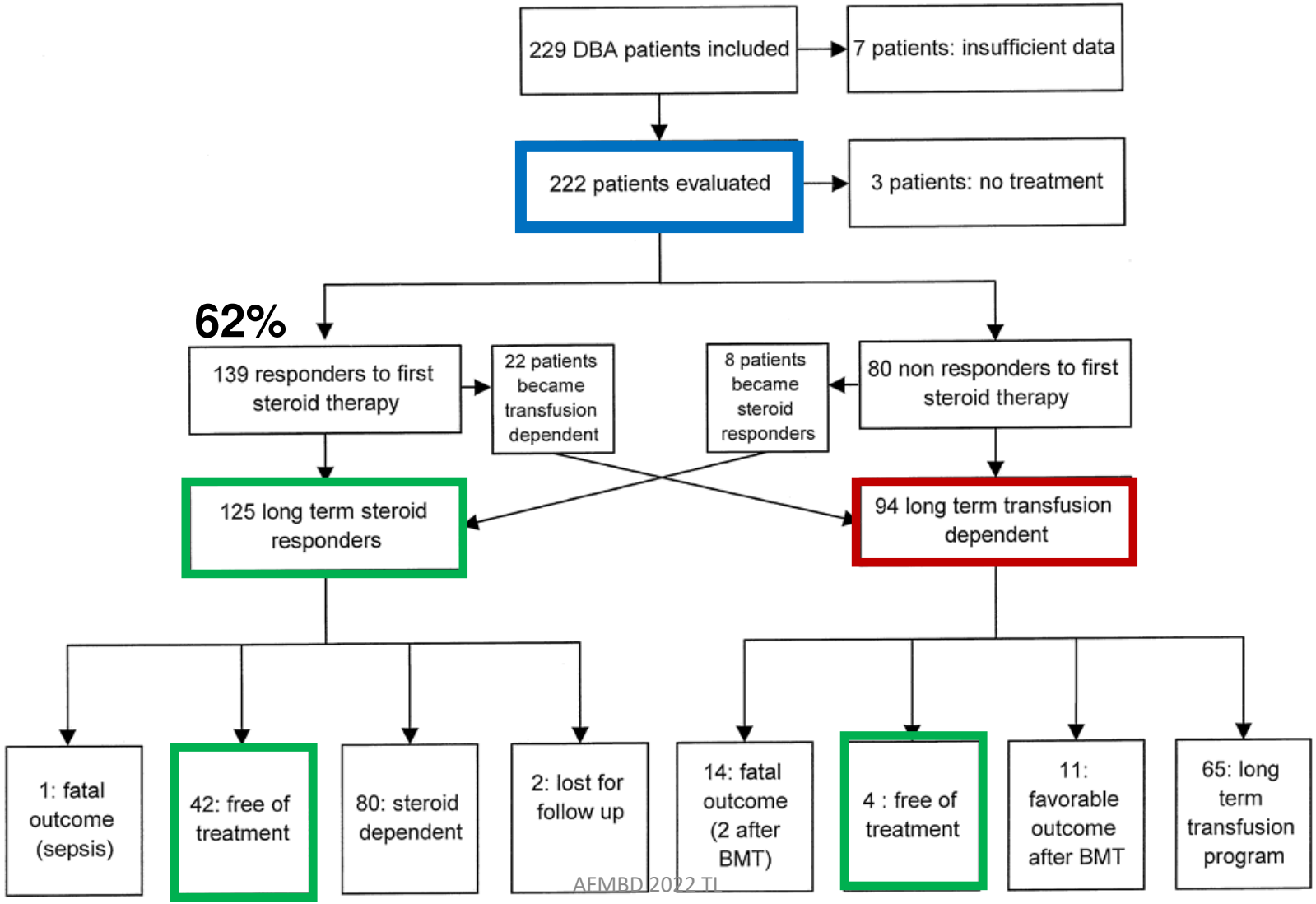
Corticodépendants à dose élevée: NE PAS INSISTER!

Corticorésistants

Au total :

40% des pts sont dépendants des transfusions au long cours

ABD : évolution dans le temps de la corticosensibilité



Corticothérapie des pts adultes

Sensibilité diminuée au cours du temps?

Tolérance varie aussi avec l'âge:

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

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

Corticothérapie: suivi

Apports en calcium & en vitamine D

Suivi des effets secondaires:

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

Corticothérapie: quand l'arrêter?

Patients recevant une très faible dose et avec NFS normale?
(Hb & VGM…)

Certaines périodes de la vie:

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

Perte d'efficacité

Effets secondaires

Choix du patient

Allogreffe de moelle

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

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

REGULAR ARTICLE

blood advances

Check for upda

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



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

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

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

MSD: 64%

☞**cGFS: 87% et 94% après 2000**

☞**Pas de différence MDS et MUD 10/10**

NB: après 2000: aucun décès et aucune GVH sévère

Allogreffe de moelle (2)
Indications

Consensus actuel:

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

Allogreffe de moelle

Bénéfices

Correction de l'anémie

Elimination ensuite facile de la surcharge en fer

Prévention:

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

Risques

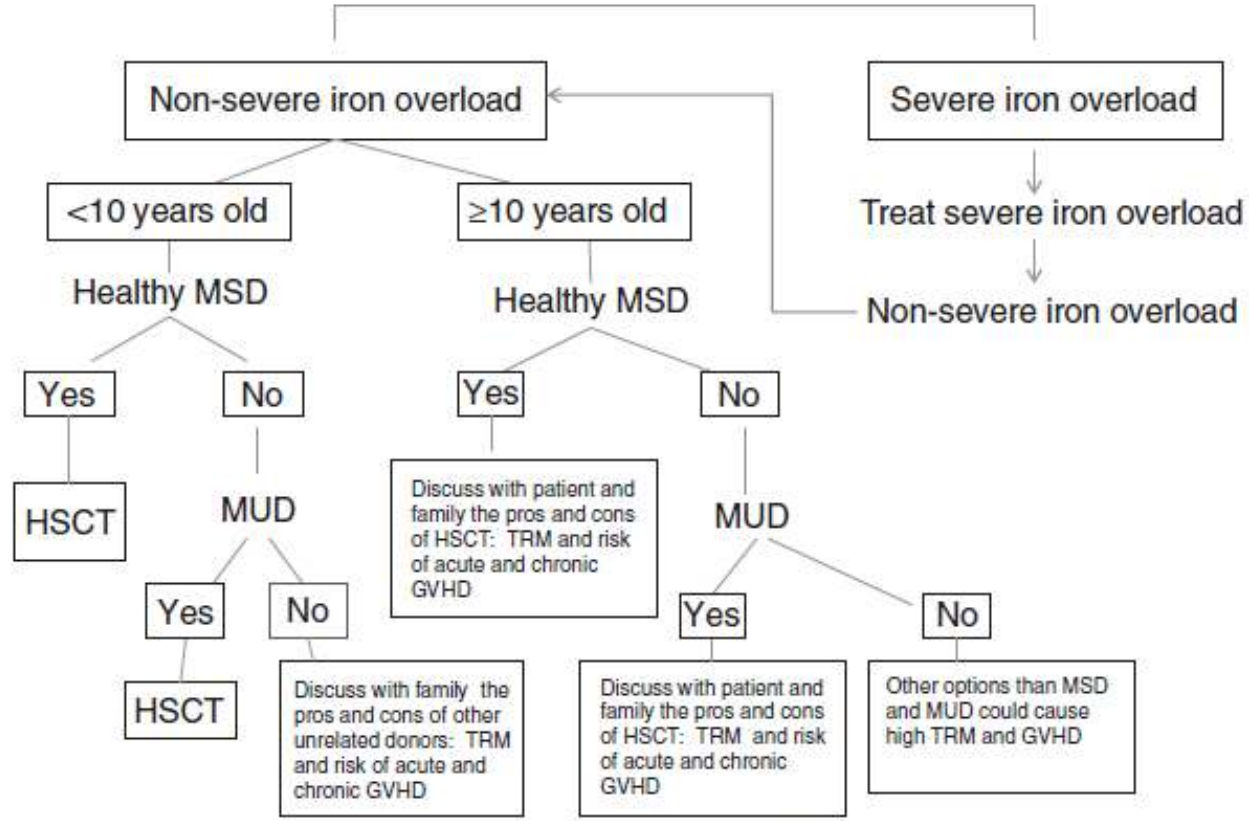
Complications de la greffe:

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

Séquelles de la greffe

Augmentation du risque de cancer?

Algorithme



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

Faut il utiliser la Leucine?

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

Toujours très peu de données cliniques:

- 1ère publication date de 2008 avec un unique enfant en RP…
- 2ème publication en 2020: essai clinique fait aux US

Received: 22 June 2020 | Revised: 17 September 2020 | Accepted: 18 September 2020
DOI: 10.1002/pbc.28748

Pediatric Blood & Cancer
aspho The American Society of Pediatric Hematology/Oncology
WILEY

Check for updates

HEMATOLOGY: RESEARCH ARTICLE

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

N = 55 screening: 43 retenus pour l'étude

Analyse **1) de la réponse hématologique**

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

2) de la croissance P & T

(Vlachos & al)

2 RC (dont 1 muté *RPL35a*)

Garçon 9 ans

TD depuis l'âge de 1 mois

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

3 ans: Hb: 11 à 12 g

Garçon 16 ans

CD puis TD depuis l'âge de 12 ans

M9: Hb: 8,7 à 9,5 g/dL

(RT 0,9 à 1,9%)

5 «RP» (dont 1 muté *RPS17*)

Corticosensibilité: 2 CS, 2 CR & 1?

Age: 2 à 43 ans

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

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

Croissance staturo-pondérale

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

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

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

+ amélioration état général, énergie,…

En conclusion:
faut-il prendre de la leucine?

Très peu de réponse hématologique « vraies »

(+ probables si passé de corticosensibilité?)

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

Bien toléré

Pourquoi pas?

Période pré-pubertaire?

Leucine en pharmacie +++

A discuter: posologie?

Conclusion (1)

Analyse continue des 20% de pts sans mutation identifiée:

- *HEATR3* est un bon exemple de ce que pourrait être les gènes « non encore identifiés » dans l'ABD: gènes ne codant pas pour des protéines de structure du ribosome mais pour des facteurs proétéiques intervenan tdans la biosynthèse des ribosomes

- Autre explication pour les patients sans mutation: séquences non codantes de gènes connus… (ex. de *RPS7*)

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

Conclusion (2)

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

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

☞ approche proposée maintenant systématiquement chez les petits enfants

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

Vrai espoir en termes de thérapie génique!

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

Merci pour votre attention

thierry.leblanc@aphp.fr

MaRIH network: Reference centres for rare Immunological and hematological diseases

Anémie de Blackfan-Diamond en France

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

Patients associations

Reconnue par le Ministère de la Santé

MaRIH
Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques