Anémie de Blackfan-Diamond: Traitements de référence & modalités de suivi

Pr. Thierry Leblanc
thierry.leblanc@aphp.fr

XXIII[ème] Journée de l'AFMBD
Cabourg

ABD : options thérapeutiques classiques

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

± leucine

ABD : transfusions

Seuil et rythme à adapter à chaque pt

- seuil classique : 7 à 8 g/dL

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

- rythme : 4 à 12 transfusions / an
  - le plus souvent/4 semaines (3 à 5)
  - moins si réticulocytose non nulle

Produits : CGR phénotypés

NB : si 1ère transfusion avant tout phénotype élargi: faire un groupage génétique

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

: surcharge en fer +++

ABD : transfusions (2)

Indications:

- **12 aux 15 premiers mois de vie**
- **Patients corticorésistants ou corticodépendants à une posologie trop élevée**
- **Patients ayant des effets secondaires de la corticothérapie**
- **Préférence du patient…**

ABD & Chélation du fer

Chélation insuffisante

↓

Toxicité du fer sur les organes

Hyperchélation

↓

Toxicité des chélateurs

Surcharge + importante que les autres patients dépendant des transfusions

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

Forme toxique du fer:

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

Bonne nouvelle: contrôle si prise de chélateur

Argument pour donner un traitement tous les jours

ABD : chélation: produits

- déféroxamine (DESFERAL®) : 50 à 60 mg/kg/j (enfants < 3 ans: max: 30 mg/kg)
  - donnée 5 à 7j sur 7
  - perfusion SC sur 8 à 12h voire +
  - problème d'observance…
- 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 (?)
  - toxicite principale : rénale +++ (tubulaire & glomérulaire)
    : rares cas d'atteintes hépatique sévères

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

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 ⇨ si ferritine basse (> 500 sur 2 prélèvements à 1 mois d'intervalle: arrêt transitoire puis reprise à dose <

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 (2023):

Ferritine abaissée à 500 µg/L

IRM normales

Conduite de la chélation

A adapter à chaque patient & tous les 3 à 4 mois

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?

Attention à l'hyperchélation!

« Problème de riches »….

TOUS les chélateurs sont plus toxiques pour des taux bas de ferritine: les posologies sont à adapter régulièrement au degré de surcharge en fer; typiquement: ⇗ ⇨ ⇨ ⇨ ⇘

Situation difficile: ferritine basse mais surcharge tissulaire encore élevée.

Maintien chélateurs si ferritine < 500 mais > 300 µg/l possible mais à dose réduite et sous surveillance rapprochée

Ex de pb: hypophosporémie
& lithiase rénale sous EXJADE

ABD & corticoïdes

Mécanisme d'action reste mal compris

Pas de corrélation génétique formelle établie

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

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

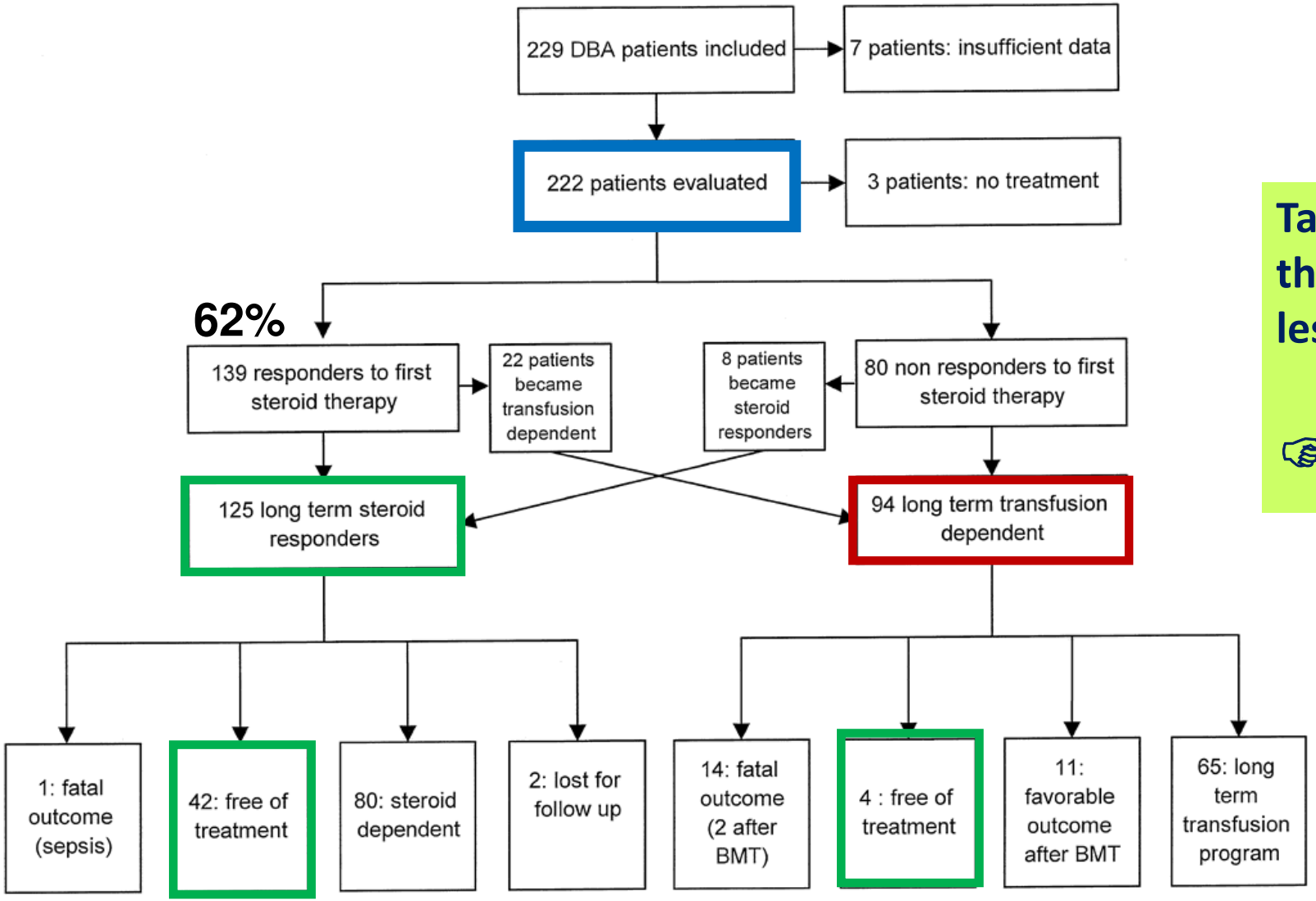
Corticodépendants à dose élevée: NE PAS INSISTER!

Corticorésistants

Au total :

40% des pts sont dépendants des transfusions au long cours

ABD : évolution dans le temps de la corticosensibilité



Taux d'indépendance thérapereutique chez les pts sous corticoïdes:

☞ **30%**

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: 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?

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?

Suivi d'un patient ABD

Un des points qui va être le plus détaillé dans les prochains guidelines

Suivi forcément pluri-disciplinaire (avec un chef d'orchestre…)

Variable principalement selon:

- **Age**
- **Statut hématologique**
- **Traitement en cours ou passé**

Nécessité de consultations dédiées au suivi (pas uniquement HDJ…)

Consensus international

Consensus…

Plutôt maximaliste néanmoins

Suivi global (1)

Rationnel	Surveillance & recommandations
HEMATOLOGIE	
Tout patient (y compris en indépendance thérapeutique) But: suivre les variations des comptes (Hb, autres lignées): infection virale, médicament, SMD/LAM	• NFS & réticulocytes réguliers (au moins 1/an si pt en IT) • Myélogramme si: aggravation inexpliquée de l'anémie, réticulocytose paradoxale, baisse des PNN ou des plaquettes, anomalies au frottis de sang
Patient sous CT Suivi de l'efficacité (Hb & réticulocytes) et toxicité du traitement (cf. Table 8)	• NFS tous les 3 à 4 mois si pt stable • Suivi vitamine D • Vitamine D & calcium comme indiqué • Antiacides ou antisecrétoires si besoin

Suivi global (2)

Rationnel	Surveillance & recommandations
HEMATOLOGIE	

Patients sous corticoïdes
Siuivi endocrinologique
	• **Information sur interaction CT & pilule**
	• **Suivi répété des ES des CT**
	  • **Syndrome métabolique: 1/an**
	  • **OPH: examen du cristalin**
	  • **OS: (densitométrie), discuter bisphosphonates si ostéoporose sévère**
	  • **Explorer les douleurs osseuses en pregnant en compte le risqué d'osténéonécroses (+ OS); IRM Si besoin**

Suivi global (3)

Rationnel	Surveillance & recommandations
HEMATOLOGIE	

<u>Patients transfusés/chélatés</u>: Suivi qualité du support transfusionnel (nadir Hb pré-transfusion) & toxicités (Table 9)	• **Avant chaque transfusion: NFS-RT & RAI**
	• **Ferritine & saturation transferrine régulièrement: tous les 1 à 3 mois (avant transfusion) ; pour suivre les tendances**
	• **Suivi biochimique: transaminases, créatinine, électrolytes (phosphore si DFX) sérologies virales (VIH, hépate B/C)**
	• **IRM tous les ans ou moins selon le degré de surcharge:**
	  ○ **Foie: détermination de la CHF**
	  ○ **Myocarde: T2***
	• **Coeur: échocardiographie, ECG & IRM évaluation tous les 1 à 3 ans selon surcharge. Holter si T2* abaissé. NB: si atteinte cardiaque: discuter association de chélateurs dont DFP**
	• **Pancréas/hypophyse/thyroïde/parathyroïde: suivi endocrinologique**
	• **Hormone de croissance si indiqué**
	• **Aide à la procréation si indiqué**

Suivi global (4)

Rationnel	Surveillance & recommandations
HEMATOLOGIE	
Pts avec surcharge non contrôlée	• **Ajuster les doses, combiner 2 chélateurs, promouvoir l'adhésion thérapeutique, interactions avec les associations de patients**
Pts sous DFO: suivi ES: surdité, ostéopenie, lithiases rénales	• **Ostéodensitométrie: 1 tous les 1 à 3 ans** • **Audiogrammes & suivi OPH/ 1/an** • **Echo. rénale** • **Si ferritine basse: risque augmenté de toxicité**
Pts sous DFX: suivi toxicité rénale (glomérulaire, tubulaire), hepatique gastro-intestinale (tolérance)	• **Suivi biologie rénale & hépatique: ++ après adaptation des doses, suivi ECHO rénale,** • **Audiogramme &suivi OPH: 1/an** • **Si ferritine basse: risque augmenté de toxicité**

Suivi global (5)

Rationnel	Surveillance & recommandations
HEMATOLOGIE	
Pts sous DFP: risque de neutropénie/agranulocytose	• **NFS/semaine au début & si fièvre, suivi NFS** • **Education du patient +++ (drug passport for emergencies)**
Pts transplantés:	• **Suivi standard. Tenir compte d'un risque de cancer plus élevé.**
IMMUNOLOGiE / INFECTIONS	
Hypogammaglobulinemie, Lymphopenie, infections récurrentes	• **Ig G, A, M & comptes lymphocytaires: 1/an?** • **Réponses AC, vaccins préventifs, IgIV si indiqué** • **Si lymphopenie T sévère: considérer prophylaxie du pneumocystis jirovecii. Autres prophylaxies si indiqué**
Infections liées aux transfusions	• **Sérologies virales: 1/an : hépatites B/C, VIH**
Vaccinations	• **Pas de CI aux vaccins: Hépatite B +++ si transfusé; vaccins vivants: 1ère dose avant prednisone; autres: à discuter selon dose des CT** • **Si patient avec hypogammaglobulinemie sévère: cf. réponses AC**

Suivi global (6)

Rationnel	Surveillance & recommandations
ONCOLOGIE	
Tumeurs solides, SMD/LAL	• **Education du patient, mesures générales (éviter alcool, tabac, exposition aux toxiques,…)** • **Suivre les mesures recommandées pour la population générale** • **Colonoscopies à partir de 20 ans et plus tôt si ATCD de greffe; tous les 5 ans ou plus si indiqué.** • **Myélogramme si indiqué** • **Exploration des douleurs osseuses; IRM au moindre doute**

Suivi global (7)

Rationnel	Surveillance & recommandations
Reproduction	
Génétique (transmission AD)	• **Education du patient & conseil génétique** • **PMA avec DPI et DPN à proposer si désir d'enfant**
Grossesses: classes HR	• **Intensifier avant la chélation si possible** • **Maintenir aux d'Hb > 105 g/l pendant la grossesse** • **Dépister malformations & hydrops foetalis** • **Suivre recommandations établies**

Conclusion

Suivi complexe, variable au cours du temps & selon les traitements

Guidelines : document opposable dès qu'elles seront publiées

⇩

Fin 2023?

PNDS spécifique?

MEP d'un carnet de suivi pour les patients?

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