



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques



Prise en charge de l'anémie de Blackfan-Diamond



2017

01 Juin 2017, Journée annuelle MaRIH



ABD: quelques mots clés

Maladie génétique rare & seule érythroblastopénie de cause génétique

Chef de file des maladies ribosomiques

Transmission classiquement AD mais... pas si simple:

- Problème des phénotypes silencieux
- Et 2 exceptions *GATA1* et *TSR2* : transmission liée à l'X

Grande hétérogénéité clinique et génétique

► *Conseil génétique complexe*

Formes adultes « non classiques » de + en + rapportées

ABD : épidémiologie

Incidence (*registres européens*) :

- 4 à 7 cas / 1.000.000 naissances

France en 2014:

810.000

(hors Mayotte;
données INSEE)

Majorité des cas (> 75%) : sporadiques

(si analyse sur le phénotype clinique/hématologique)

Cas familiaux

ABD : aspects cliniques (1)

Caractéristiques de l'anémie: formes classiques

Précoce : avant l'âge de 2 ans (et +++ < 1 an)

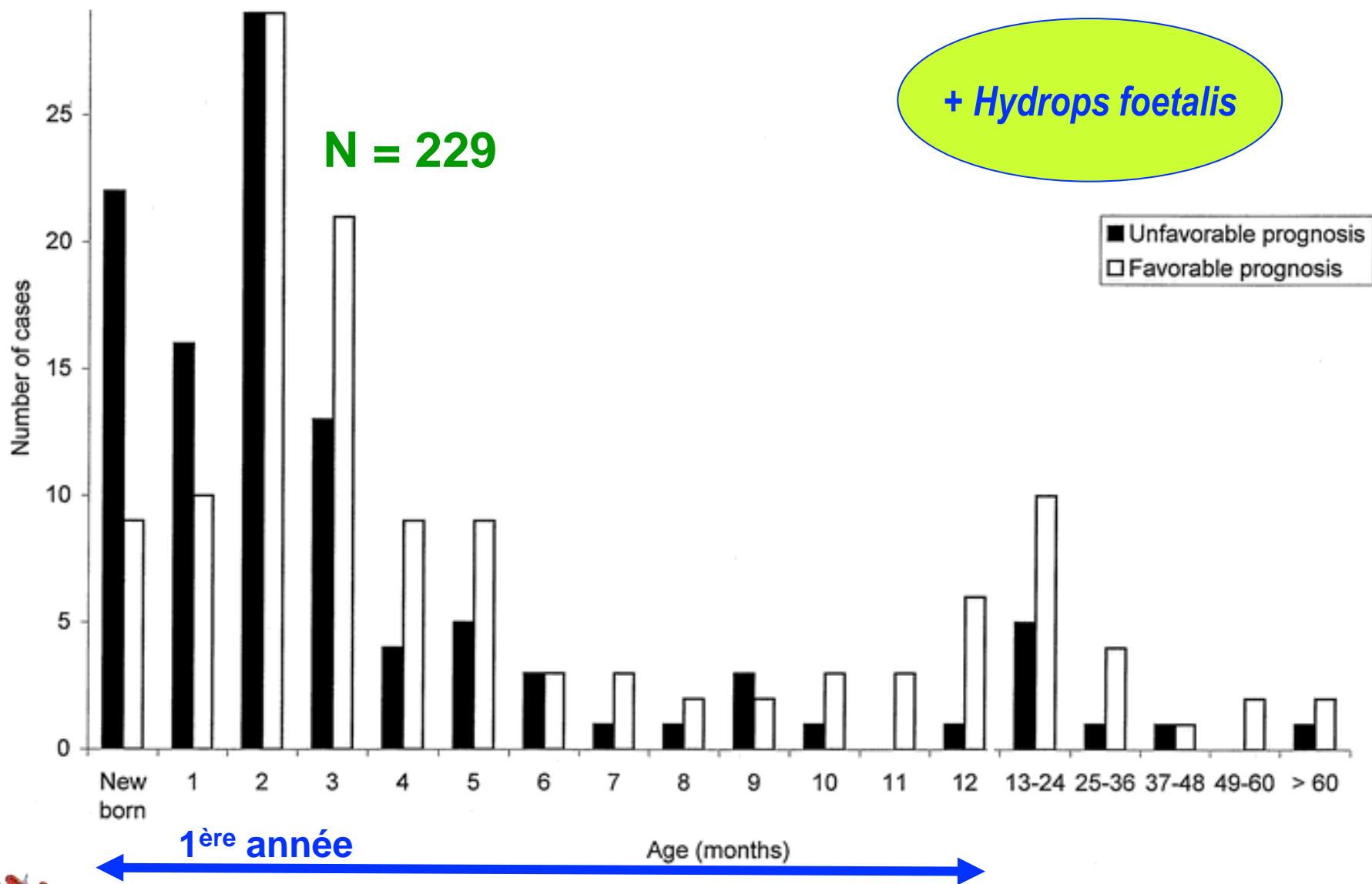
Profonde : indication transfusionnelle quasi systématique

Caractéristiques:

- macrocytaire le + souvent
- arégénérative: réticulocytes effondrés voire absents
- associée à des stigmates d'érythropoïèse fœtale
- autres lignées \pm normales

(neutropénie, thrombopénie ou thrombocytose possibles)

ABD : âge au diagnostic



ABD : aspects cliniques (2)

Caractéristiques de l'anémie: formes atypiques

Formes avec érythropoïèse résiduelle ou restaurée:

- Anémie peu sévère (Hb > 7/8 g/dL), macrocytose +++ (VGM: 100 à 120), réticulocypénie relative
NB: incapacité à faire face à un stress érythropoïétique
- Autres lignées: typiquement: leuconeutropénie \pm lymphopénie, parfois associée à une thrombopénie
- Éléments d'orientation: HbF, eADA & pauvreté lignée EB

Pte née en 1989

ABD dans l'enfance; RC post IL-3: arrêt de toute transfusion à partir de 1995

2013/10: rechute franche de l'anémie (Hb à 4g),
réticulocytopenie modérée, macrocytose,
leuconeutropénie; 25-30% d'Eb au myélogramme

Programme transfusionnel

Bonne réponse actuelle aux CT

ABD : aspects cliniques (2)

Aspects extra-hématologiques

Phénotype associé très variable :

- Absent
- RCIU & RSP
- «Dysmorphie faciale»
- **Éléments malformatifs : jusqu'à 40% des pts**
 - ▶ +++: *fentes labiopalines, malformations du pouce, malformations cardiaques, malformatations rénales,...*
 - ▶ *syndromes polymalformatifs sévères & tableaux: pseudo Turner, Fanconi, Treacher-Collins,...* rapportés

ABD : problèmes cliniques à l'âge pédiatrique

- **Prise en charge des malformations**
- **Support transfusionnel (1^{ère} année de vie, pts CR)**
 - Risques transfusionnels
 - Hémochromatose +++ chez pts ABD
 - Toxicité des chélateurs
- **Toxicité des corticoïdes (*croissance, IS & vaccins,...*)**
- **Croissance +++ 🖐️ consultation endocrinologique**

ABD : problèmes cliniques à l'âge adulte

- **Support transfusionnel au long cours & surcharge en fer +++**
- **Toxicité au long cours des corticoïdes**
- **Développement d'un déficit B de type DCV**
- **Conseil génétique & grossesse**
- **Evolutions hématologiques: « rechute », bi ou tricytopénies & Risque d'évolution vers un SMD ou une TS**



64 grossesses ABD

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

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

We reviewed 64 pregnancies in 26 women with Diamond-Blackfan anemia (DBA) included in the French and German DBA registries. Complications were seen in 42 pregnancies (66%) and included abortion, pre-eclampsia, *in utero* fetal death, intrauterine growth retardation, retroplacental hematoma, pre-term delivery and fetal malformations. Of the 34 children (53%) born alive, 13 had DBA. No correlations were found between pregnancy outcome and features of either maternal or child DBA. Pregnancies in DBA-affected women are at high risk, especially for complications likely to be of vascular-placental origin. Careful monitoring with prevention of severe anemia and early introduction of aspirin is suggested.

Key words: Diamond-Blackfan anemia, pregnancies, vascular placental complications.

Haematologica 2006; 91:530-533

©2006 Ferrata Storti Foundation

Mots clés de la prise en charge (*hors aspects génétiques*)

- Anticiper les problèmes de chélation
- Maternité de niveau III
- Maintenir Hb > 10,5 g
- Discuter traitement par aspirine

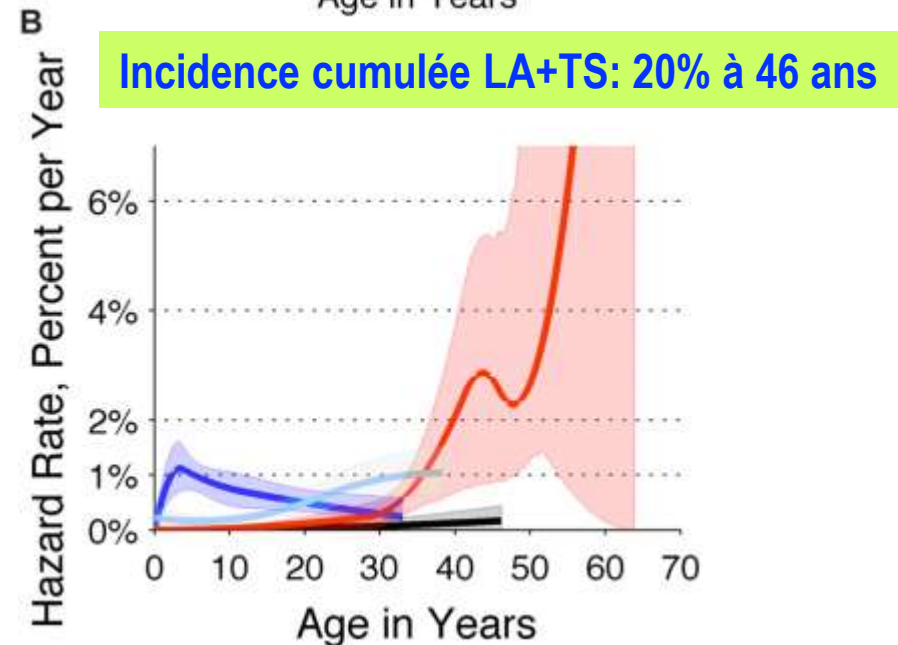
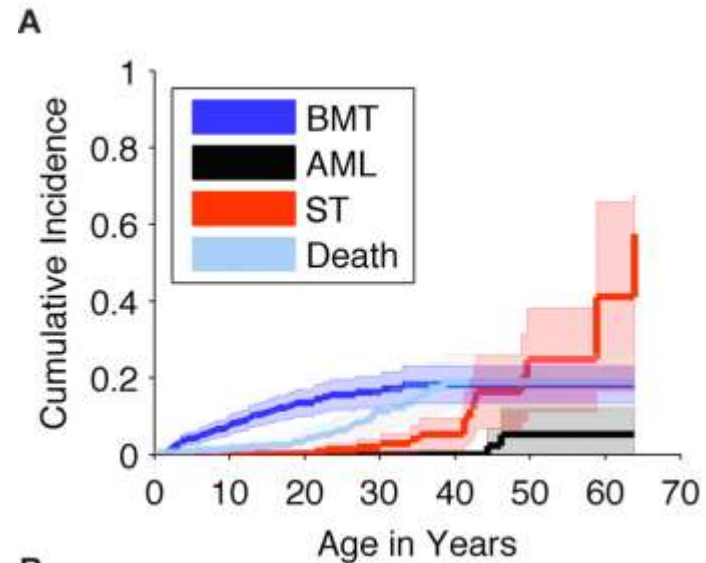
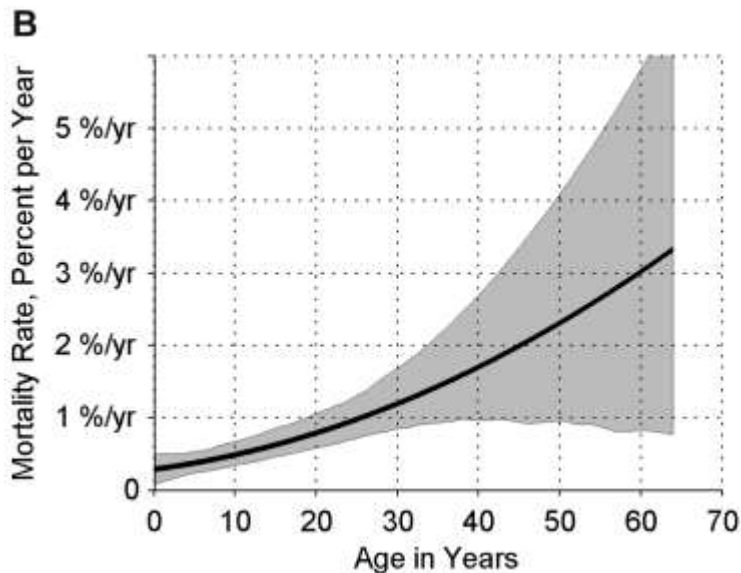
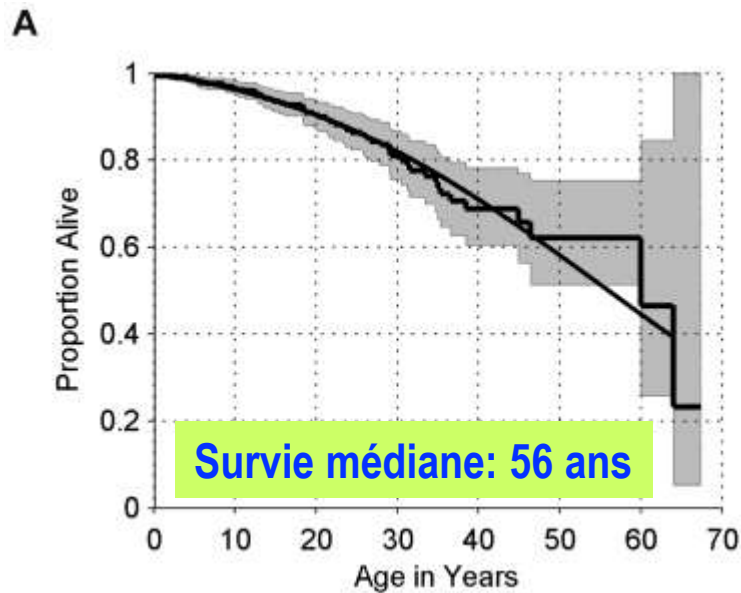
ABD & risque de MDS/LA + TS

Cancer type	No. of observed cancers	O/E Ratio	95% CI
<i>Events with significant O/E ratios</i>			
All cancers	18	5.4	3.2 - 8.6
Colon (adenocarcinoma)	3	36.2	7.5 - 105.8
Bones (osteogenic)	2	32.6	4.0 - 117.7
Female genital	3	12.0	2.5 - 35.1
AML	2	27.9	3.4 - 100.9
MDS	4	287.0	77.2 - 734.7
<i>Events with non significant O/E ratios</i>			
Oral cavity	1	15.9	0.4 - 88.3
Soft tissue sarcoma	1	9.8	0.3 - 54.8
Lung	1	8.3	0.2 - 46.4
Testis	1	8.3	0.2 - 46.1
Non-Hodgkin lymphoma	1	5.7	0.1 - 31.7
Melanoma	1	4.5	0.1 - 25.3
Breast	2	4.1	0.5 - 14.9

Données du registre US: N = 608

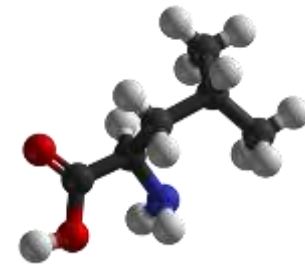
(Vlachos & al, Blood 2012)

ABD: espérance de vie & risques compétitifs



ABD : options thérapeutiques

- 1) Corticothérapie
- 2) Transfusions
- 3) Traitements alternatifs et expérimentaux
- 4) Greffe de CSH



Et la leucine...?

ABD: conférence de consensus

bjh review

Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference

Adrianna Vlachos,^{1,2} Sarah Ball,³ Niklas Dahl,⁴ Blanche P. Alter,⁵ Sujit Sheth,⁶ Ugo Ramenghi,⁷ Joerg Meerpohl,⁸ Stefan Karlsson,⁹ Johnson M. Liu,^{1,2} Thierry Leblanc,¹⁰ Carole Paley,¹¹ Elizabeth M. Kang,¹² Eva Judmann Leder,¹ Eva Atsidaftos,² Akiko Shimamura,¹³ Monica Bessler,¹⁴ Bertil Glader¹⁵ and Jeffrey M. Lipton,^{1,2} on behalf of the participants of the Sixth Annual Daniella Maria Arturi International Consensus Conference

(Br J Haematol. 2008 Sep;142(6):859-76)

Une mise au point récente...

Revue d'oncologie hématologique pédiatrique (2014) 2, 195–204



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em|consulte.com



MISE AU POINT

Anémie de Blackfan-Diamond : actualités



Diamond-Blackfan Anemia: News

T. Leblanc^{a,*}, L. da Costa^b

^a Service d'hématologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, 75019 Paris, France

^b Laboratoire d'hématologie, hôpital Robert-Debré, 75019 Paris, France

Reçu le 1^{er} septembre 2014 ; accepté le 24 septembre 2014

Disponible sur Internet le 18 octobre 2014



MOTS CLÉS

Anémie de
Blackfan-Diamond ;
Erythroblastopénie ;
Maladie ribosomale

Résumé L'anémie de Blackfan-Diamond est devenue, suite à la découverte des gènes impliqués, le chef de file des maladies ribosomiques et cela a ouvert la voie à de nombreuses recherches fondamentales sur l'érythropoïèse. La prise en charge globale, si elle est restée classique, doit être optimisée au cas par cas et le clinicien peut être aidé pour cela par une conférence de consensus récente. En pratique, les dangers de la corticothérapie, exceptionnellement prolongée dans cette maladie, ont été soulignés et conduisent à ne pas tester cette approche avant 12 mois révolus et à ne plus tolérer des corticothérapies aussi lourdes qu'autrefois. Chez les enfants transfusés, la chélation doit être précoce et intensive avec pour objectif de supprimer les manifestations liées à la surcharge en fer. Le bénéfice d'une allogreffe précoce est aussi souligné et celle-ci doit être proposée à tout enfant dépendant des transfusions et ayant un donneur dans sa fratrie. De nouvelles approches thérapeutiques sont actuellement en cours d'évaluation. Enfin, l'identification des gènes impliqués permet maintenant un conseil génétique facilité pour une majorité des familles.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

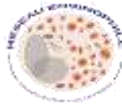


MINISTÈRE
DES AFFAIRES SOCIALES
ET DE LA SANTÉ



REMERCIEMENTS

- Pr. Lydie DA COSTA & Julie GALLIMAND
- Isabelle Marie
- Collaborateurs nationaux et internationaux
- AFMBD



Centre de référence des neutropénies chroniques
Centre de référence de la maladie de Castleman
Centre de référence des angioedèmes à kinines



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques



www.marih.fr - contact@marih.fr



