

L'ANEMIE DE DIAMOND-BLACKFAN (ADB)

depuis la découverte du gène
de la protéine ribosomique S19 (RPS 19)

Lydie DA COSTA

Aurore CRETIEN

Isabelle MARIE

Gil TCHERNIA

Thierry LEBLANC

Revue Hématologie, vol 11, n°6, Novembre - Décembre 2005



➤ **Premières descriptions en 1930**

➤ **Anémie congénitale rare :**
en France :

➤ **7 cas par million de naissances vivantes.**

➤ **Le registre français compte 264 cas**

➤ **Sex ratio : homme/femme : 1**

➤ **Fréquence identique dans toutes les ethnies.**

Découverte avant l'âge de 2 ans et le plus souvent autour de 3 mois (pâleur, difficultés à téter, souffle cardiaque...).

Biologie :

- **les réticulocytes (les bébés GR) sont diminués,**
- **les globules rouges sont le plus souvent un peu gros,**
- **il peut exister :**
 - **une neutropénie (diminution du nombre des polynucléaires neutrophiles)**
 - **une augmentation ou une diminution des plaquettes.**


Dans 30 à 40 % des cas, des malformations sont associées :

➤ **Crânio-faciale :**

- Fente palatine
- Microcéphalie
- Nez plat
- Implantation basse des oreilles
- Cou court

➤ **Des extrémités :**

- Pouce triphalangé
- Éminence thenar plate
- Hypoplasie radiale
- Pouces bifides, surnuméraires.



Une hypotrophie ou un retard staturo-pondéral à la naissance sont présents dans 20 à 30 % des cas.

La petite taille fait partie intégrante du syndrome malformatif.

Ces malformations sont isolées ou associées entre elles.

Autres éléments biologiques :

- Persistance de l'antigène i au dépend de l'antigène \dot{I} (système $\dot{I}i$),
- augmentation de l'adénosine désaminase érythrocytaire (eADA), chez 90 % des patients non transfusés.

Diagnostic :

- Hémogramme
- Réticulocytes
- Dosage de eADA
- Étude génétique:

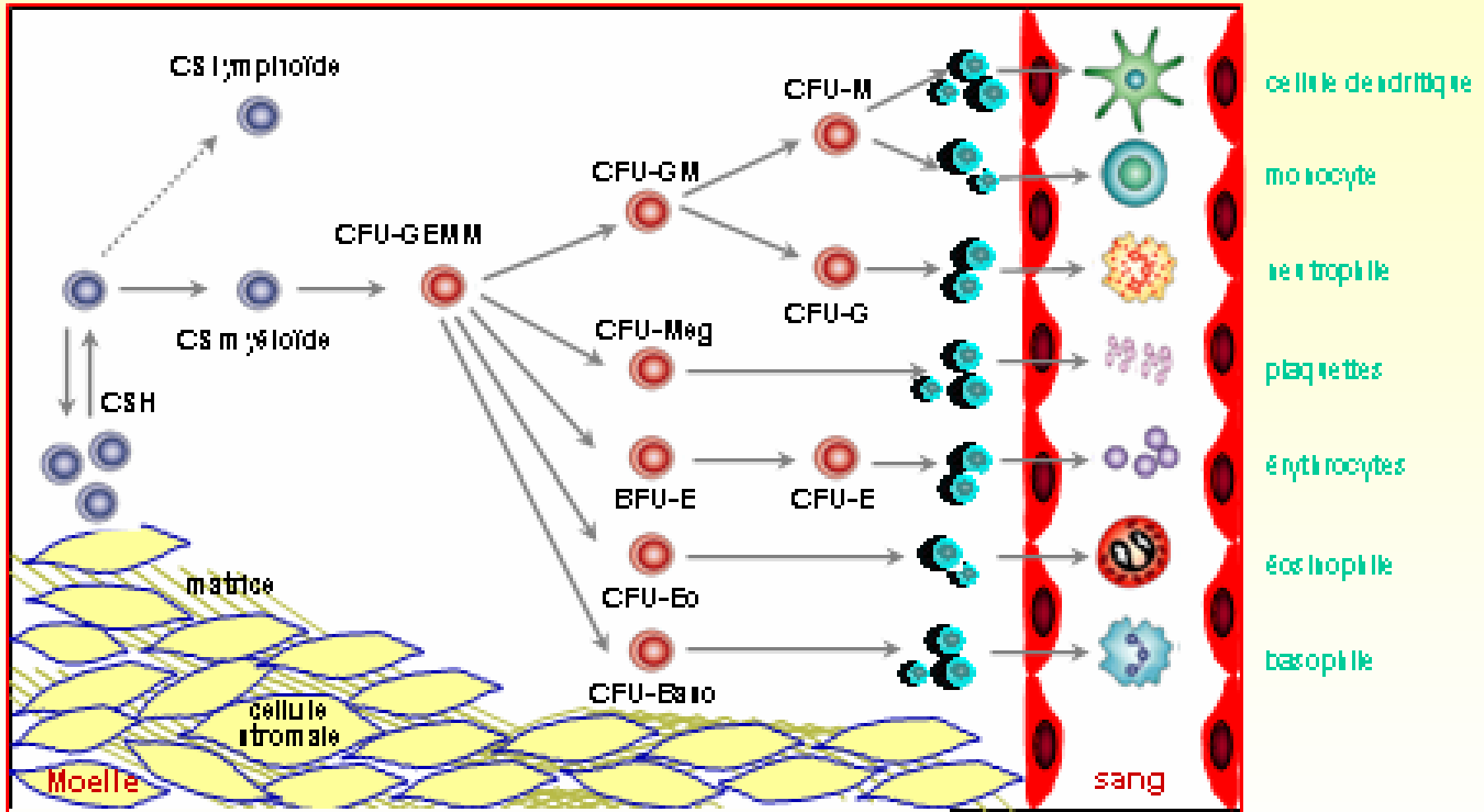
(recherche de la mutation du gène rps 19).

Inclusion dans le registre national du centre de référence des maladies génétiques de l'érythrocyte et de l'érythropoïèse (Bicêtre, Saint-Louis, Necker, Créteil).

Physiopathologie : encore inconnue

Il existe un blocage partiel de la différenciation érythroïde, après le stade BFUe.

Le blocage de la différenciation érythroïde se situe entre la phase d'indépendance à l'érythropoïétine et la phase dépendante à l'EPO; Le taux d'EPO est élevé et l'EPO inefficace.



C. Souche	Progéniteurs	Précurseurs	Cellule mature
Cultures, Immunophénotypage		Myélo, BOM	N.F.S.

Traitement (1):

- **Les corticoïdes par voie orale sont efficaces dans plus de 60 % des cas en première ligne de traitement.**
- **La dose initiale est généralement de 2 mg/kg/j. La réponse des réticulocytes est rapide : 10 à 15 jours. Si la réponse est favorable, la dose doit être diminuée pour tenter d'atteindre 0,5 mg/kg/jour pris un jour sur deux.**

Au cours de la première année de vie, le recours aux transfusions seule semble raisonnable pour assurer une meilleure croissance staturale.

Un sevrage transitoire des corticoïdes peut aussi être proposé avant la puberté pour assurer une croissance pré-pubertaire optimale.

Traitement (2) :

- Des patients qui répondent initialement aux corticoïdes peuvent devenir cortico-résistants et transfusions dépendants, et après une période variable, répondre de nouveau aux corticostéroïdes.
- Des patients initialement cortico-résistants peuvent devenir cortico-sensibles.

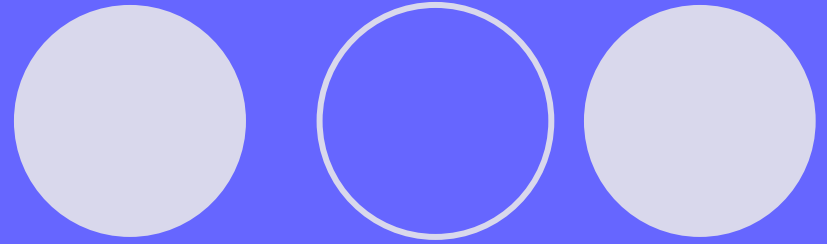
Traitement (3) :

- **L'acquisition secondaire d'une indépendance aux traitements, définitive ou transitoire, est possible sans que l'on puisse en prévoir la survenue et le moment. Elle survient le plus souvent à l'adolescence.**

Mais les patients gardent des signes comme :

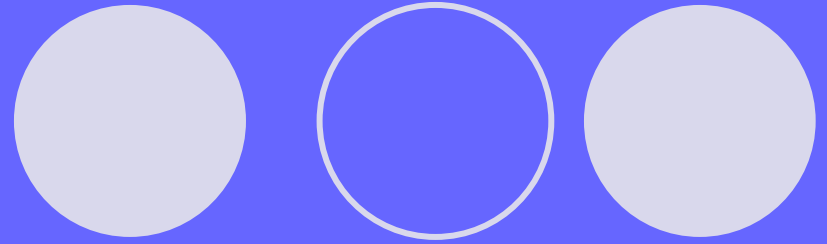
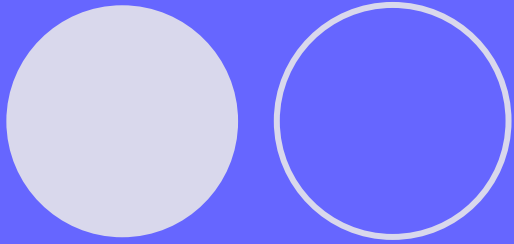
- **Une anémie modérée**
- **Une macrocytose**
- **Une augmentation de l'eADA**

Traitement (4) :



Le mécanisme d'action des corticostéroïdes in vivo, dans l'ADB, est inconnu.

En cas de cortico-résistance initiale ou secondaire, ou de dépendance à des doses trop fortes, ou après survenue de complications, des transfusions sont nécessaires.



Traitement (5) :

En cas de transfusions, dès que la ferritine approche ou dépasse 1000 µg/ml sur plusieurs prélèvements (en général après 20 transfusions), une chélation du fer par Desféral[®] est nécessaire. Elle est souvent associée dès le début des transfusions.

Les nouveaux chélateurs oraux améliorent considérablement la qualité de vie du patient (Exjade).

Traitement (6) :

Le seul traitement curatif de l'ADB reste la greffe de moëlle osseuse allogénique :

- **Patients régulièrement transfusés.**
- **Donneur de la fratrie HLA identique (après avoir vérifié l'absence de signe en faveur du DBA chez le donneur).**

Les meilleurs résultats : greffe dans les premières années de la vie.

Mais l'ADB a une évolution imprévisible et l'indépendance au traitement peut survenir.

2 attitudes :

- **L'équipe allemande (Dr Charlotte Niemeyer) préfère greffer vers l'âge de 2 ans.**
- **En France et ailleurs : discussion au cas par cas, la tendance est de ne greffer que les formes graves et compliquées.**

Traitement (7) :

D'autres traitements ont été efficaces chez un petit nombre de malades.

- **L'interleukine (IL-3) avec 5 bonnes réponses dont 3 définitives.**
- **La cyclosporine associée à la corticothérapie : certains résultats**
- **Le métopropramide : l'essai national multicentrique n'a montré qu'une efficacité partielle chez moins de 10 % des malades.**

Mais sa bonne tolérance justifie de le proposer aux patients transfusés.

- **L'acide valproïque (Dépakine) et le Rituximab ont été efficaces dans des cas isolés.**

Evolution :

Elle est imprévisible.

- **Les complications sont liées au traitement :**
 - **surcharge martiale, contamination transfusionnelle**
 - **effets secondaires des corticoïdes.**

Leur fréquence diminue grâce

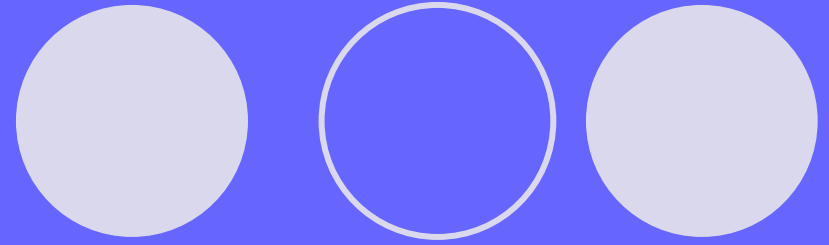
- **À la chélation du fer**
- **L'amélioration de la sécurité transfusionnelle**
- **L'abandon des hautes doses de corticoïdes.**

- **Les complications liées à la maladie elle-même sont plus rares :**

- **aplasie médullaire, affections malignes (risque, selon les auteurs, de 1,7 %, 2,5 % et 3,7 % - son augmentation est probablement liée à la durée de vie des patients).**

Le risque d'ostéosarcome doit rendre prudent la prescription d'hormone de croissance en cas de retard statural, la relation de cause à effet n'étant pas établie avec certitude.

Evolution(2) :



➤ Les complications des grossesses sont fréquentes chez les femmes atteintes de la maladie (fausses couches, morts-nés, pré-éclampsie) et 20 % des naissances sont prématurées.

Toute grossesse chez une femme atteinte de la maladie nécessite une prise en charge obstétricale et hématologique rigoureuse (maternité de niveau 4).

Génétique :

- **L'ADB est dans 75 % des cas sporadiques.**
- **Dans les formes familiales, la transmission est le plus souvent dominante.**
- **Le premier gène impliqué dans la maladie est le gène RPS 19 (DBA1), situé sur le chromosome 19 et codant pour une protéine ribosomique (les ribosomes servent à la fabrication des protéines dans les cellules).**
- **La mutation de ce gène n'existe que chez 25 % des patients.**
- **De plus, il existe une grande diversité dans la nature et la localisation des mutations rencontrées.**
- **Aucune corrélation entre le génotype (type de mutation DBA1) et le phénotype (variabilité clinique de la maladie) n'a pu être démontrée.**

Génétique(2) :

➤ ***Les phénotypes silencieux*** sont définis par une élévation de l'eADA et/ou une mutation du gène rps 19 sans qu'il y ait d'anémie.

Il est nécessaire de doser l'activité de l'eADA et d'effectuer une recherche de mutation du gène rps19 chez les frères et sœurs HLA identiques avant la greffe de moëlle.

En effet, un patient greffé avec sa sœur, HLA identique, sans anémie, ni malformation, mais ayant une élévation de l' eADA, n'a pas récupéré une érythropoïèse normale.

Il existerait un ou des effets modulateurs, génétiques ou d'autre nature qui rendraient l'ADB plus ou moins expressive.

Génétique(3) :

Un conseil génétique et diagnostic anténatal est malaisé du fait :

- **du phénotype silencieux**
- **du caractère imprévisible**
 - **de l'expression**
 - **de la réponse**
 - **de l'évolution thérapeutique.**

Un nouveau locus au niveau du chromosome 8 a été trouvé. Un nouveau gène DBA2 reste à identifier. L'anémie de Blacfan-Diamond serait une maladie multigénique.

QUESTIONS EN SUSPENS

Le rôle fonctionnel de RPS19 au cours de l'érythropoïèse a été démontré *in vitro* mais on ignore encore comment cette protéine ribosomique intervient dans l'érythropoïèse normale et pathologique humaine.

Les modèles animaux facilement maniables manquent, et les thérapies sont loin d'être ciblées sur la cause précise de la maladie.

Remerciements :

- *Monique DEHAN*
- *L'AFMBD*
- *La Fondation Maria Daniella Arturi*
- *La DBA Fondation*
- *Le Pr Mohandas NARLA*