

Anémie de Blackfan-Diamond

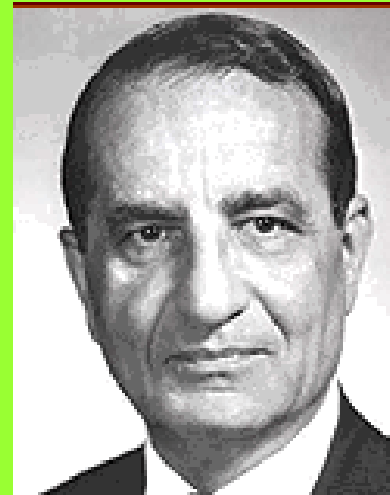
A.F.M.B.D.

Réunion du 16 Septembre 2006

Thierry LEBLANC
thierry.leblanc@sls.aphp.fr



Dr. BLACKFAN



Dr. DIAMOND

Programme de la matinée

Actualités 2006

T. Leblanc

- Biologiques

- Cliniques

La greffe de sang placentaire

R. Traineau

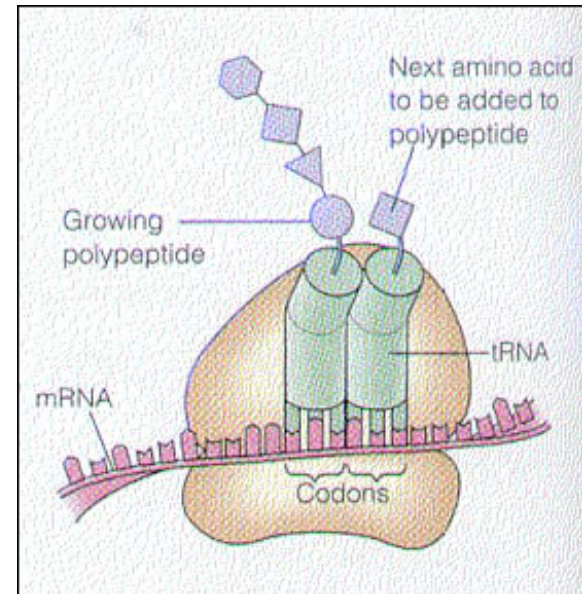
Proposition d'étude clinique

Actualités biologiques

Bibliographie : JUIN 2005 ☞ AOUT 2006 :

36 articles : dont 15 «biologiques»

- Revues & éditoriaux	:	3
- Modèles cellulaires	:	3
- Modèles animaux	:	1
- rps19 & partenaires	:	3
- protéines ribosomales	:	3
- divers	:	2



Disease	Pleiotropy	Gene/genetic heterogeneity	Function	Cancer
DBA	Erythroblastopenia Radial abnormalities Dysmorphic and congenital abnormalities	<i>RPS19</i> , chromosome 8 and other gene(s)	Ribosome protein with ribosomal or extraribosomal functions	AML / MDS Osteogenic sarcoma
DC	Cutaneous Bone marrow failure	<i>DKC1</i> (dyskerin) / <i>TERC</i> (RNA component of telomerase)	DKC1 – pseudouridine synthase of rRNA and snoRNAs TERC – telomerase length maintenance	Squamous carcinoma mainly GI Lymphoma
SDS	Exocrine pancreatic dysfunction BM failure Metaphyseal chondrodysplasia	<i>SBDS</i> / non- <i>SBDS</i> ?	RNA processing (?) – nucleolar localisation	AML / MDS
CHH	Short stature (metaphyseal dysostosis) Hypoplastic anaemia Hypoplastic hair Hirschsprung disease	<i>RMRP</i> (RNA component of RNP ribonuclease)	Cleavage of RNA in mitochondrial DNA synthesis Nucleolar cleaving of pre-rRNA	Lymphoma Basal cell carcinoma

→ 4 maladies génétiques de la moelle osseuse pour lesquelles le gène en cause « intervient » dans le métabolisme des ARN

Globalement :

- lien rps19 / erythropoïèse reste ?
- pas de modèle animal disponible
- pas de nouveau gène identifié

Actualités cliniques

Bibliographie : JUIN 2005  AOUT 2006 :

36 articles : dont 21 «cliniques»

- **Revue & éditoriaux** : **4**
- **Données de registre** : **2**
- **«case reports»** : **9**

4 diagnostiques / 5 thérapeutiques

- **DBA + autres IBMF** : **3**
- **Etudes cliniques** : **3**

Etudes cliniques

- **Grossesse chez les femmes atteintes d'ABD**
- **Croissance des enfants atteints d'ABD**
- **Résultats des greffes dans l'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

DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA AND GROWTH STATUS: THE FRENCH REGISTRY

S. CHEN, MD, J. WARSZAWSKI, MD, B. BADER-MEUNER, MD, G. TOCHERNA, MD, L. DA COSTA, PHD, I. MARIÉ, ART,
AND J. P. DOMMERGUES, MD, ON BEHALF OF THE SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HÉMATOLOGIE ET
D'IMMUNOLOGIE PÉDIATRIQUE (SHIP)

Objectives To study the frequency and risk factors of growth retardation (GR) in patients with Diamond-Blackfan anemia.

Study design A cross-sectional survey including the 95 patients followed by hematologists affiliated with the French Society of Pediatric Hematology and Immunology for whom growth data were available; 43 patients were transfusion dependent, 32 were steroid dependent, and 20 patients were off treatment. GR was defined as height below 2 SD.

Results Growth retardation was observed in 29.5% (28) patients. The proportion of GR increased significantly with age (16% <10, 32% among 10 to 16, 47.6% among 17 to 25, 41.7% among >16 years) and was higher in on-treatment than in off-treatment patients (35% among transfusion-dependent, 37% among steroid-dependent vs 5% among off-treatment). GR was significantly linked to associated malformations (OR, 2.3 [1.1 to 8.0]; $P = .02$) and intrauterine growth retardation (OR, 6.0 [1.1 to 11.6]; $P = .021$). GR remained independently associated with age, malformations, and treatment in a logistic regression.

Conclusions Our study showed that the risk of GR increases with age and is associated with treatment dependence. This result addresses the question of the respective part, in the pathogenesis of GR, of the disease severity, illustrated by treatment dependence on the one hand and of the deleterious effects of long-term treatments on the other hand. (*J Pediatr* 2005;147:669-73)

Anémie de Blackfan-Diamond & croissance

Retard de croissance lié ici :

- à l'atteinte génétique
- \pm à une atteinte endocrinienne
- à l'anémie chronique
- aux corticoïdes +++
- à l'hémochromatose

N = 95 patients

43 Tranfusés ; 32 sous CT ; 20 sans traitement

Taille moyenne : - 0,3_±1,6 DS

Retard de croissance (≤ 2 DS) : 30%

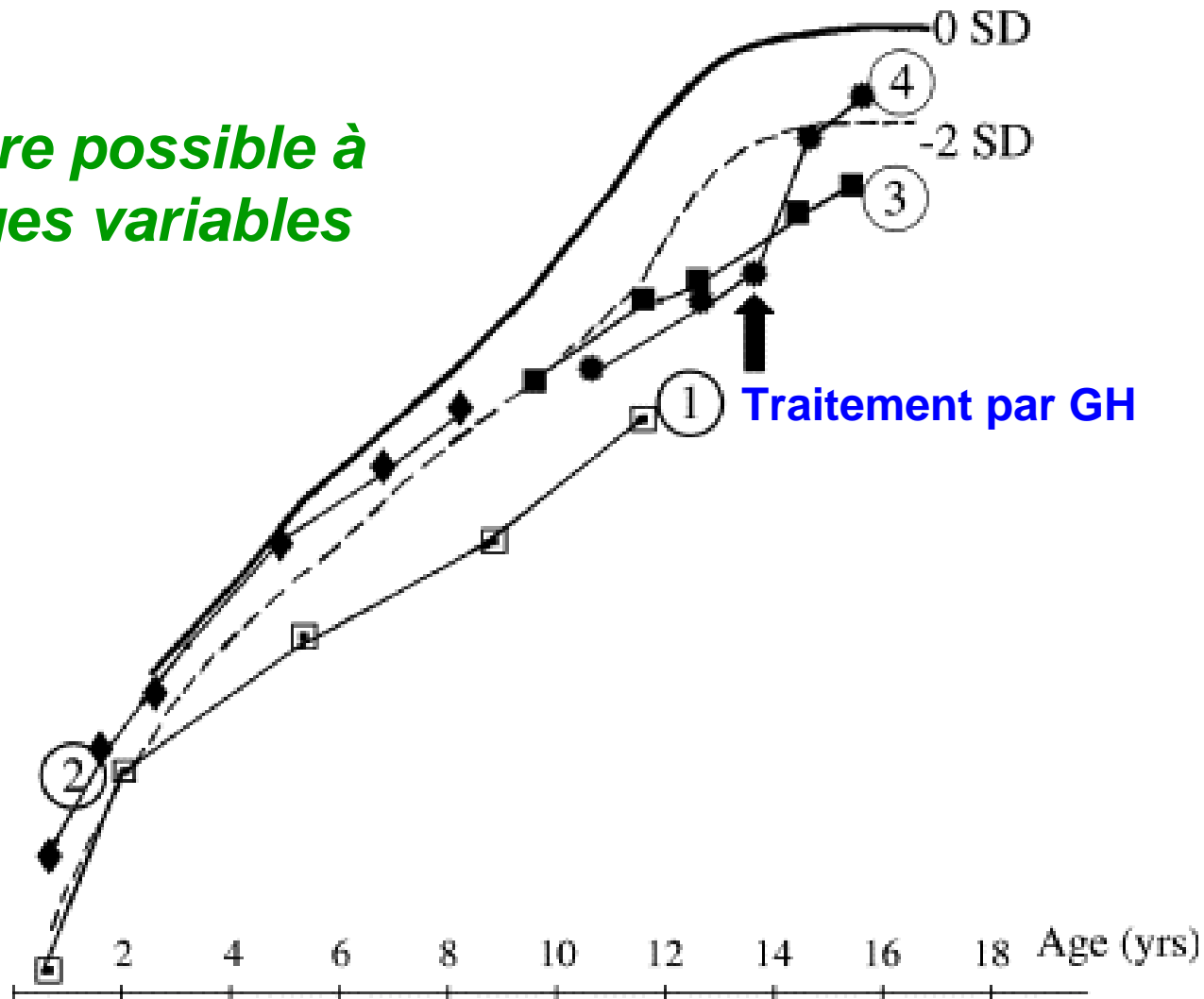
Plus fréquent :

	<u>AUV</u>	<u>AMV</u>
- si RCIU	0,01	
- si présence de malformation	0,02	< 0.01
- chez les + âgés	0,04	< 0,01
- chez les pts traités	0,03	0,02
- si hémochromatose	0,01	

NB : problème du retard pubertaire

Anémie de Blackfan-Diamond : courbes de croissance staturale

*Cassure possible à
des âges variables*



Hormone de croissance (GH) ?

Très peu d'expérience au jour
d'aujourd'hui

Sûrement indiquée si déficit franc :
- sy. d'interruption de la tige →

Si déficit «fonctionnel» ou relatif ?
En l'absence de déficit ?

Pb. majeur : existe-t-il un risque
d'induction d'un cancer ?



IRM de l'hypophyse

Hormone de croissance & cancer

- Nombreuses données fondamentales
- Pas d'excès de rechute chez les enfants avec ATCD de LA ou de TS traités par GH
- MAIS : excès de 2^{ndes} tumeurs dans au moins une étude
- Risque global apparaît faible mais...
- Expérience chez pts ABD : < 5 pour les cas publiés + ceux du registre...?

Indications de l'hormone de croissance chez les pts ABD

Les incertitudes actuelles sur l'innocuité de ce traitement expliquent la prudence des prescripteurs...

Bien peser le bénéfice attendu par rapport au risque

A discuter au cas par cas en attente de données plus précises dans le cadre d'une consultation spécialisée (endocrinologie pédiatrique)

ABD & greffes (IBMTR)

1984-2000 / N = 61 greffes
(registre international)

Age médian: 7 ans [1-32]

Donneur:

fratrie : 41 (67%)

famille: 8 (13%)

non apparenté: 12 (20%)

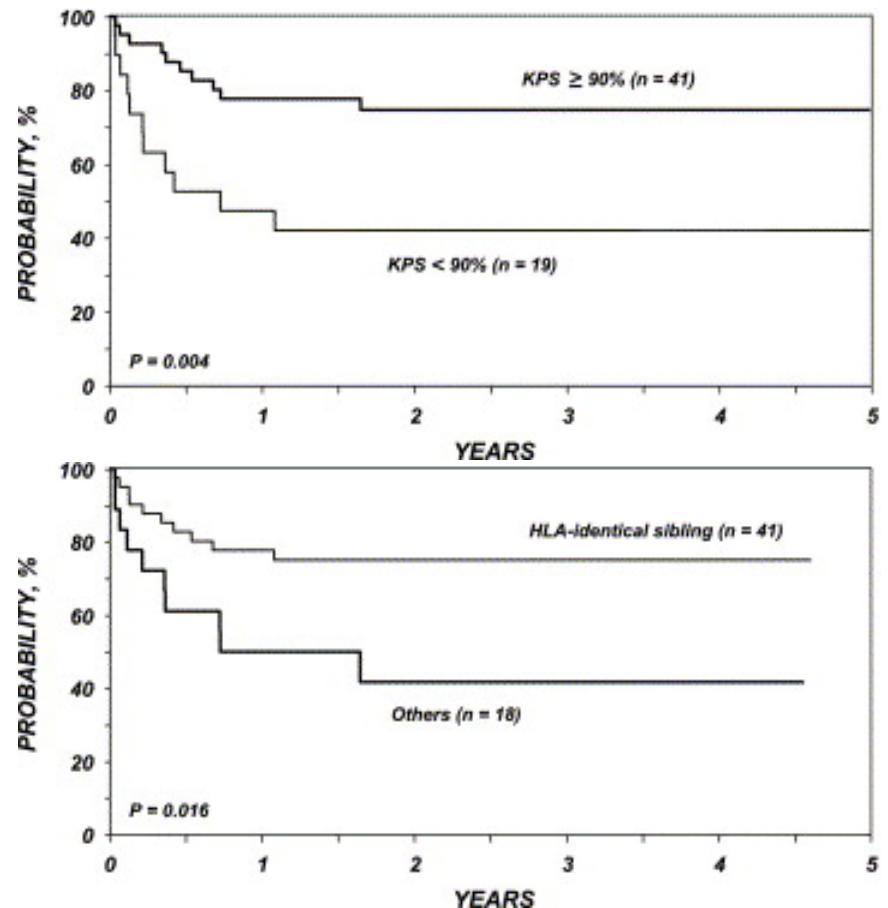
▶ Mortalité à J100 : 18%

▶ Survie à 3 ans : 64%

Analyse univariée :

- état général

- type de donneur



(Roy et al, Biol Blood Marrow Transplant, 2005)

ABD : allogreffe

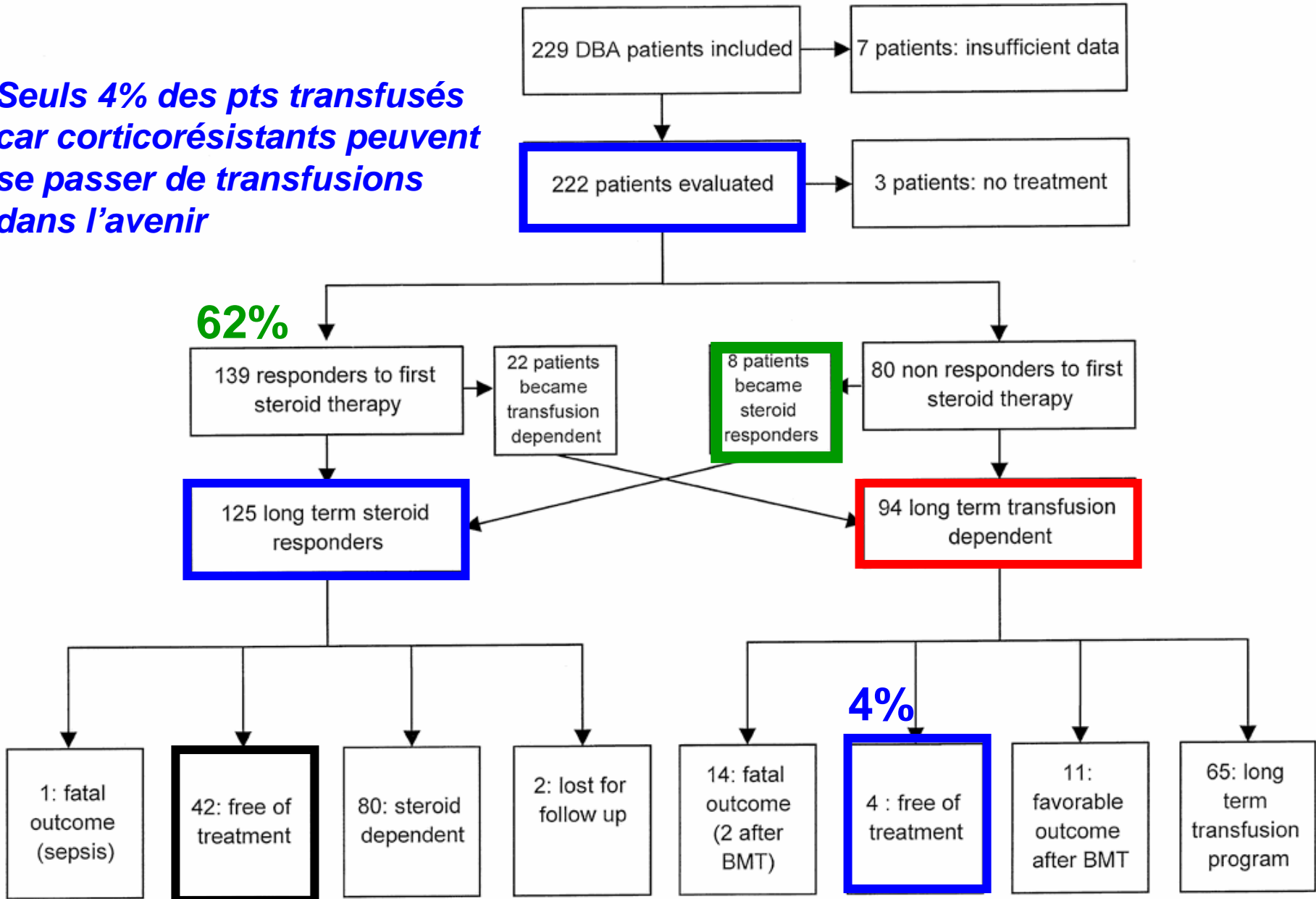
Principale difficulté : poser l'indication :

- risque inhérent à la greffe**
 - possibilité de «guérison» à l'adolescence**
-

**Expérience allemande récente (non publiée)
encourageante avec de bien meilleurs
résultats chez des enfants greffés avant 5 ans**

ABD : évolution clinique des patients

Seuls 4% des pts transfusés car corticorésistants peuvent se passer de transfusions dans l'avenir



ABD & allogreffe

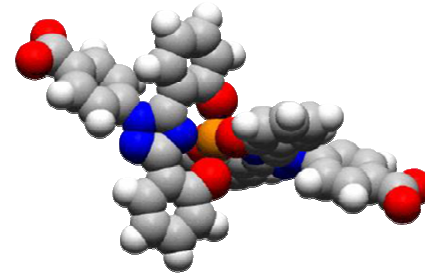
Tendances actuelles

1. Greffe à envisager uniquement pour les pts transfusés car corticorésistants
2. Greffe avec un donneur de la fratrie exclusivement ?
👉 pb. : exclusion de DBA chez un donneur familial +++ : peut être difficile (formes silencieuses)
3. Greffer de préférence avant 5 ans ?

Déférasirox (EXJADE®)



AMM Européenne : 30/08/06



EXJADE est indiqué **1. dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (≥ 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients de 6 ans et plus qui présentent une β -thalassémie majeure**

2. dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants :

- les patients présentant **d'autres anémies**,
- les patients âgés de 2 à 5 ans,
- les patients présentant une β -thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire des transfusions sanguines peu fréquentes (< 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).

A ce jour, Exjade est toujours disponible en ATU nominative dans l'attente de la mise à disposition du conditionnement commercial hôpital définitif (**attendu pour fin 2006**).

Par ailleurs , les conditions de prescription et de délivrance d'Exjade définies par l'Afssaps sont les suivantes :

- médicament soumis à une **prescription initiale hospitalière semestrielle** (y compris les établissements de transfusion sanguine autorisés) ;
- renouvellement non restreint ;
- médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

La commercialisation d'Exjade **s'accompagnera de la mise en place d'un programme de surveillance** (incluant un dossier d'information prescripteur et patient) selon les recommandations de l'agence.



Texte de consensus sur le diagnostic et la prise en charge des pts ABD

***Rédigé par le groupe d'experts
international depuis plusieurs mois...***

***En attente de «formatage» définitif et de
publication...***

Conclusion

La recherche avance... lentement

**Encore trop peu d'études cliniques alors
même que plusieurs registres sont
maintenant fonctionnels**

L'Exjade arrive... lentement lui aussi !

Proposition d'étude clinique

ABD : évolution chez les patients adultes

- Peu ou pas de données publiées
- Très grande hétérogénéité :
 - Clinique
 - Thérapeutique
 - Socio-professionnelle

NB : si vous souhaitez participer à cette étude : contactez l'AFMBD !