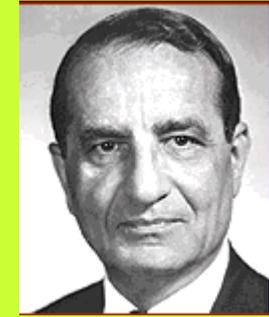




# Anémie de Blackfan-Diamond



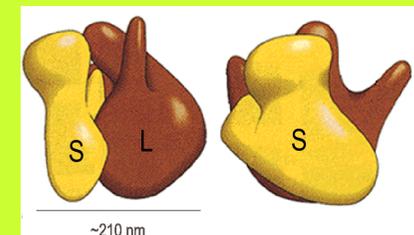
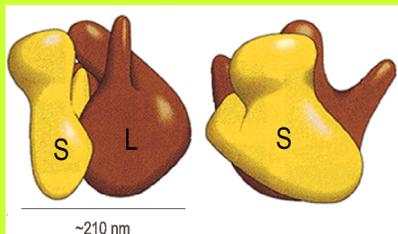
## Actualités

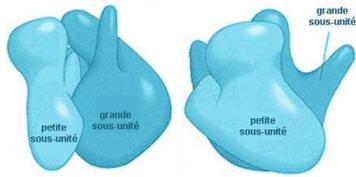
### A.F.M.B.D.

*Réunion du 25 octobre 2008*

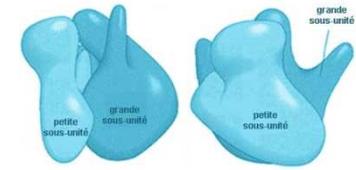
Thierry LEBLANC

[thierry.leblanc@sls.aphp.fr](mailto:thierry.leblanc@sls.aphp.fr)





# Encore des gènes...



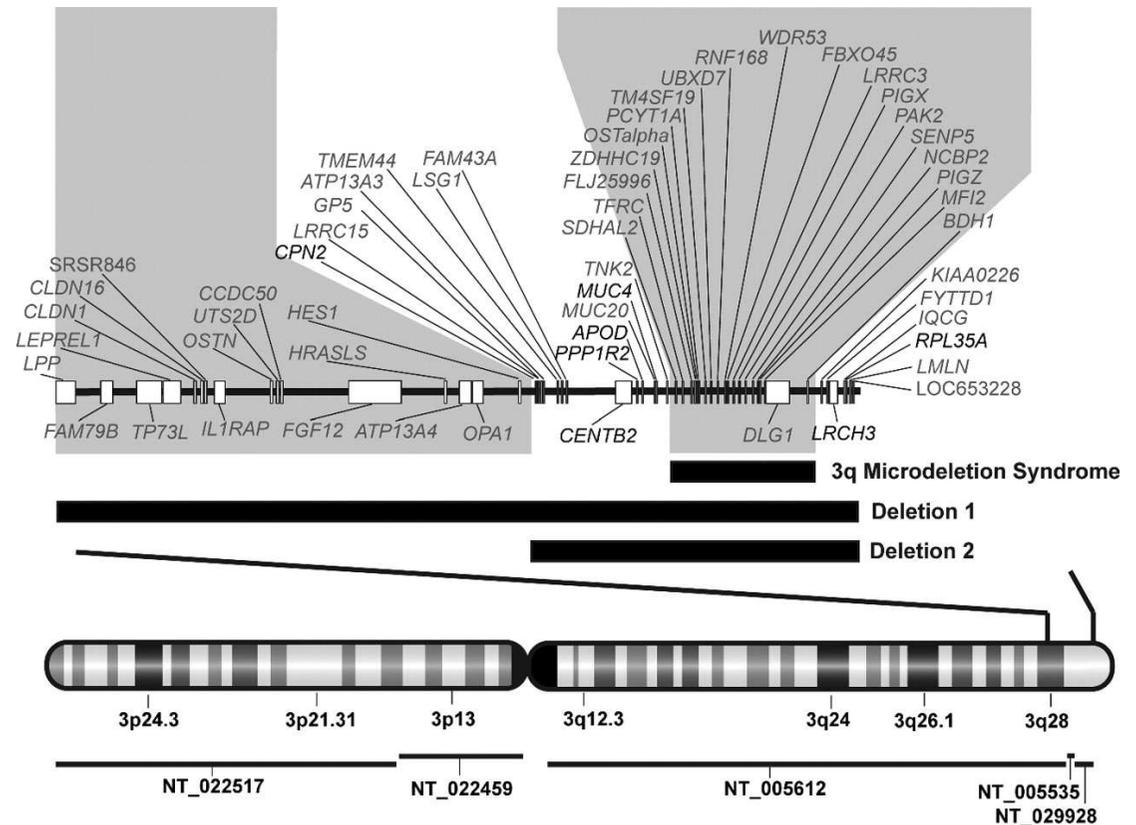
## 1. Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, *Rpl35a*, in DBA. J. Farrar & al, Blood 2008

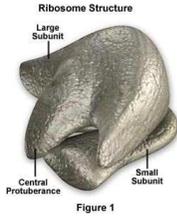
### 2 patients ABD

- Diagnostic précoce
- Malformations associées
- Corticosensibles

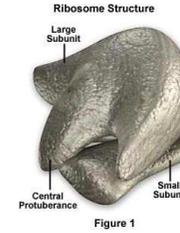


3 autres mutations  
identifiées parmi  
148 pts ► 3,3%





# Encore des gènes...



## 2. Mutations of the Genes for Ribosomal Proteins L5 and L11 Are a Common Cause of DBA. H. Gazda & al, ASH 2007

Etude systématique d'une série de gènes codant pour des protéines ribosomiques chez 96 pts:

- eIF-2/40S : S3A, S13, S16
- CHR19 : L18, L13A, L36, L28, L18A, L40, S5, S9, S11 & S29
- CHR1 : L5, L11, L22, S8 & S27

**RPL5** : 16 mutations / 180

▶ 9%

**RPL11** : 13 mutations / 180

▶ 7%

+ autres gènes  
à une fréquence  
 $\leq 1\%$

# Génétique: en pratique: 10 gènes impliqués à ce jour

*RPS15* ( $\leq 1\%$ )  
*RPS17* ( $\leq 1\%$ )  
**▶ *RPS19*** (25%)  
*RPS24* (2%)  
*RPS27* ( $\leq 1\%$ )  
*RPS27a* ( $\leq 1\%$ )

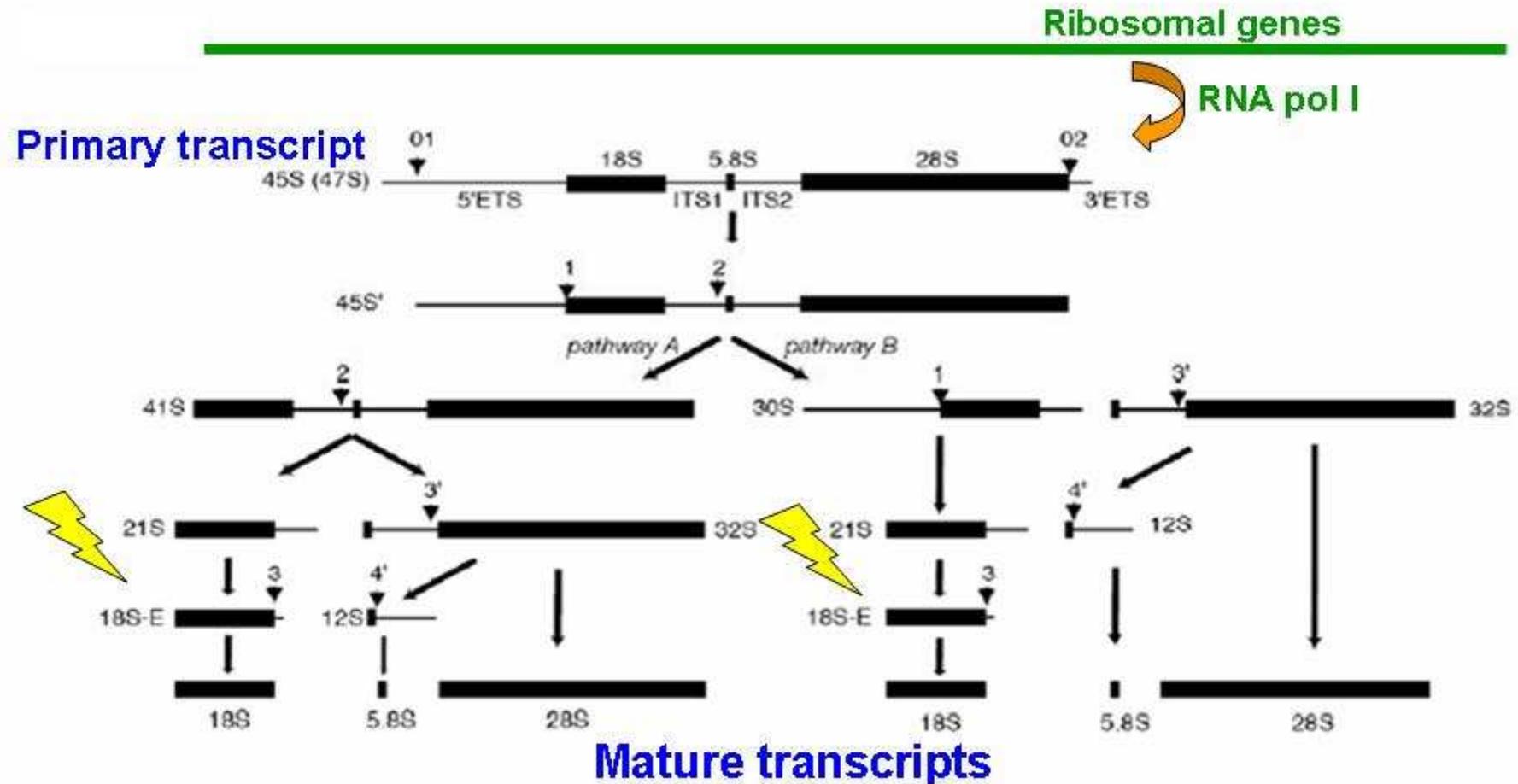
*RPL5* (9%)  
*RPL11* (7%)  
*RPL35a* (3%)  
*RPL36* ( $\leq 1\%$ )

**→ Mutations identifiables chez 40 à 45% des patients ?**

---

**▶ étude de la séquence des nouveaux gènes *RPL5* et *RPL11* dans la cohorte française**

# Etude ARNAB



**DBA : arrêt de maturation des précurseurs de 18SrRNA  
 → défaut de formation de la sous-unité 40S → apoptose**

# Etude ARNAB

**En cours**

**Nécessite 2 tubes de sang (prélèvement sur tubes Paxgen<sup>®</sup>) à adresser à Toulouse**

**Premières analyses satisfaisantes**

** 2<sup>ème</sup> campagne de prélèvements**

# Les guidelines sont parus

Conférence de consensus,  
New-York 2005



**bjh** review

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

Adrianna Vlachos,<sup>1,2</sup> Sarah Ball,<sup>3</sup> Niklas Dahl,<sup>4</sup> Blanche P. Alter,<sup>5</sup> Sujit Sheth,<sup>6</sup> Ugo Ramenghi,<sup>7</sup> Joerg Meerpohl,<sup>8</sup> Stefan Karlsson,<sup>9</sup> Johnson M. Liu,<sup>1,2</sup> Thierry Leblanc,<sup>10</sup> Carole Paley,<sup>11</sup> Elizabeth M. Kang,<sup>1,2</sup> Eva Judmann Leder,<sup>1</sup> Eva Atsidaftos,<sup>2</sup> Akiko Shimamura,<sup>13</sup> Monica Bessler,<sup>14</sup> Bertil Glader<sup>15</sup> and Jeffrey M. Lipton,<sup>1,2</sup> on behalf of the participants of the Sixth Annual Daniella Maria Arturi International Consensus Conference

<sup>1</sup>The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, <sup>2</sup>Schneider Children's Hospital, Albert Einstein College of Medicine, New Hyde Park, NY, USA, <sup>3</sup>St. George's Hospital Medical School, London, UK, <sup>4</sup>Departments of Genetics and Pathology, Uppsala University, Uppsala, Sweden, <sup>5</sup>Clinical Genetics Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Department of Health and Human Services, Bethesda, MD, <sup>6</sup>Columbia University, New York, NY, USA, <sup>7</sup>Università di Torino, Torino, Italy, <sup>8</sup>Zentrum fuer Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitaetsklinikum Freiburg, Freiburg, Germany, <sup>9</sup>Lund University, Lund, Sweden, <sup>10</sup>Hôpital Saint-Louis, Paris, France, <sup>11</sup>Novartis, East Hanover, NJ, <sup>12</sup>National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, <sup>13</sup>Children's Hospital, Boston, MA, <sup>14</sup>Washington University, St. Louis, MO, and <sup>15</sup>Stanford University, Palo Alto, CA, USA

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

# **Chélation: actualités 2008**

**Surcharge cardiaque**

**Mesures associées?**

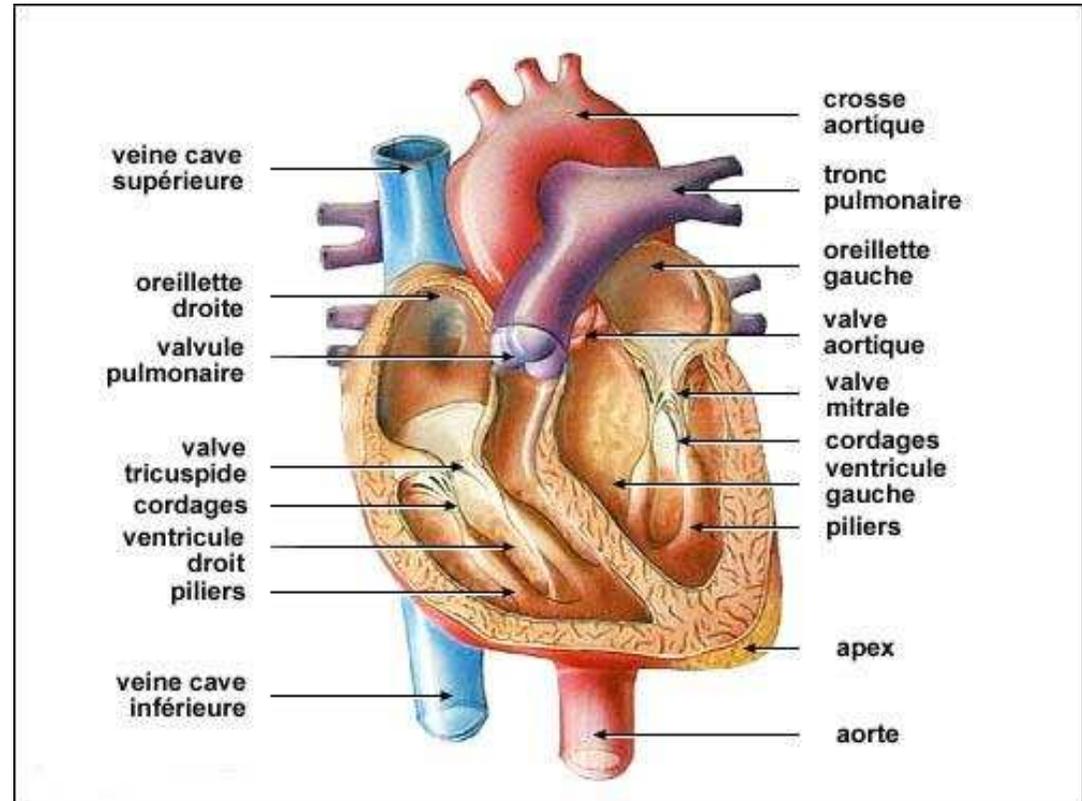
**Modes de chélation: à varier au cours de la vie ?**

# Surcharge en fer myocardique

Cœur = un des organes cibles de la surcharge en Fer

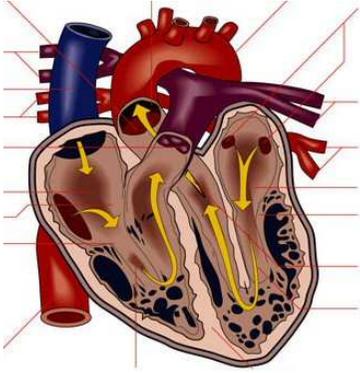
1<sup>ère</sup> cause de mortalité:

- Troubles du rythme cardiaque
- Insuffisance cardiaque

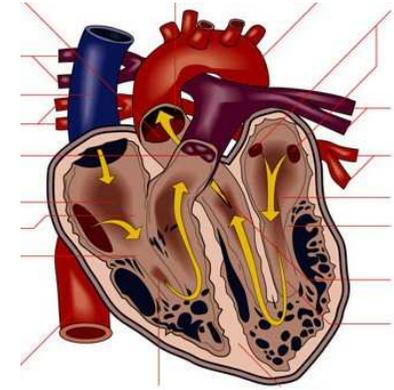


# Données du registre national

- ▶ Sur 277 patients connus: 4 décès d'origine cardiaque (entre 14 et 18 ans)
  - ☞ tous avaient une ferritine très élevée
- ▶ Carence en suivie par IRM de la surcharge cardiaque



# Surcharge en fer & IRM cardiaque



**Possibilité d'évaluer la surcharge en Fe par  
IRM** *(et non par biopsie myocardique...)*

**Protocoles actuellement validés &  
reproductibles → études variées**

**Principe : mesure en IRM d'un temps de  
relaxation : le T2\* : exprimé en mS**

# Surcharge en fer: possibilité de dissociation entre le foie & le coeur

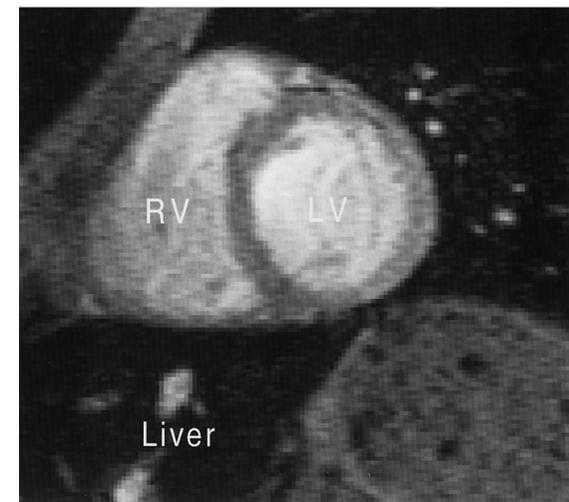
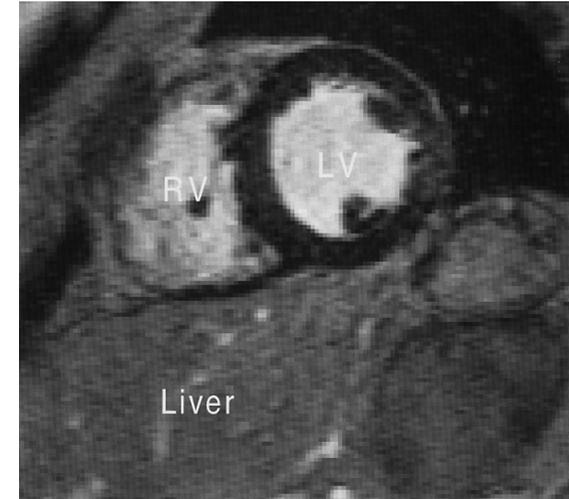
**IRM foie** : validation ancienne

**IRM cœur** : validation + récente

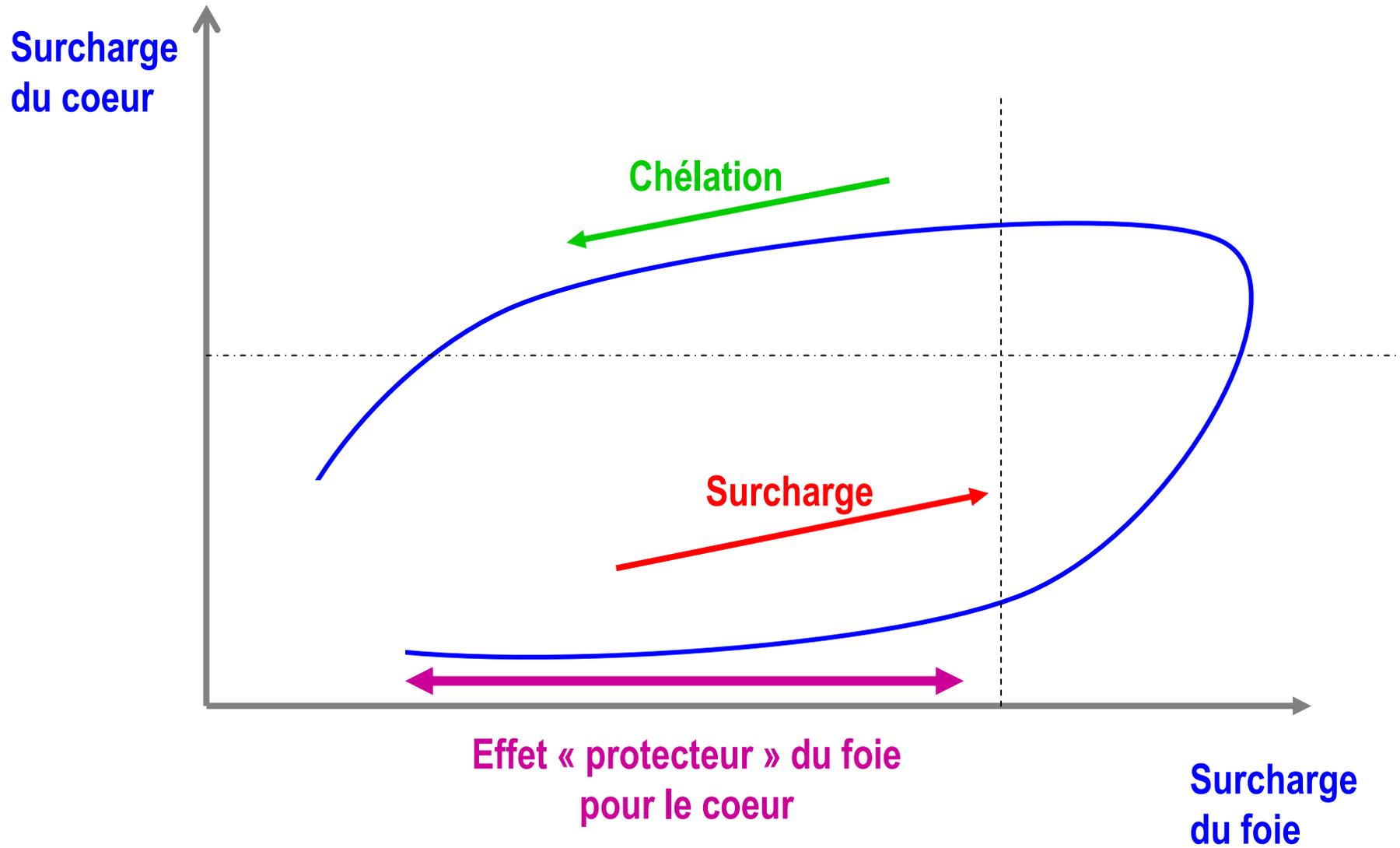
- nombreuses études pour indiquer que la ferritine et l'IRM hépatique ne sont pas prédictives de l'atteinte du ♥

👉 *pourquoi ?*

- cinétique de  $\uparrow$  et de  $\downarrow$   $\neq$
- pénétration des chélateurs  $\neq$
- génotype (ex: *GSTM1 nul phenotype*)



# Surcharge en fer du foie et du coeur



# T2\* & âge

Pts  $\beta$ -thal

N = 77

- 2 à 18 ans

- Ferritine:

$2308 \pm 1569$  ng/ml

► Risque  $\uparrow$  +++

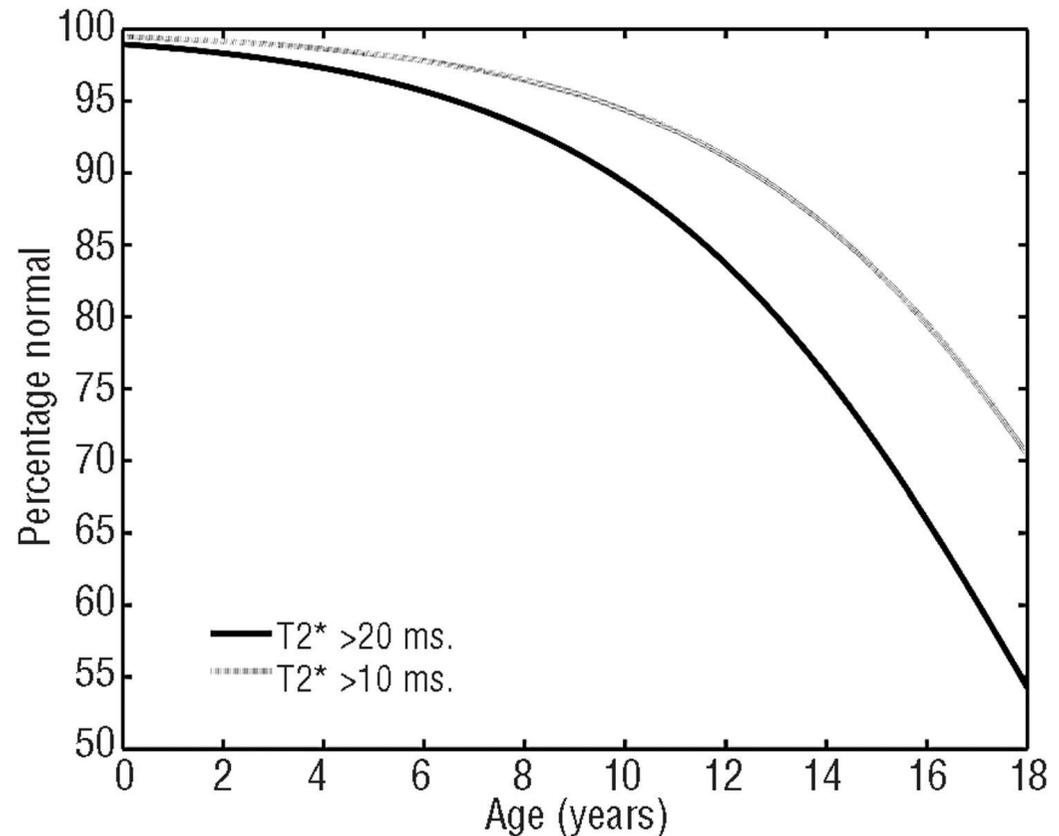
lors de la 2<sup>ème</sup>

décennie

► Non corrélé au fer

hépatique ou à la ferritine

► Aucun cas < 10 ans



**Figure 3.** Probability of having undetectable cardiac iron (T2\* >20, black line) as a function of age. The prevalence of cardiac iron loading increases dramatically in the second decade. Since the risk of cardiac dysfunction increases steeply for T2\* <10 ms, the probability of having T2\* >10 ms is shown for comparison (grey line).

(Wood & al, Haematologica, 2008)

# Corrélation T2\* et risque cardiaque

Risque établi par études récentes :

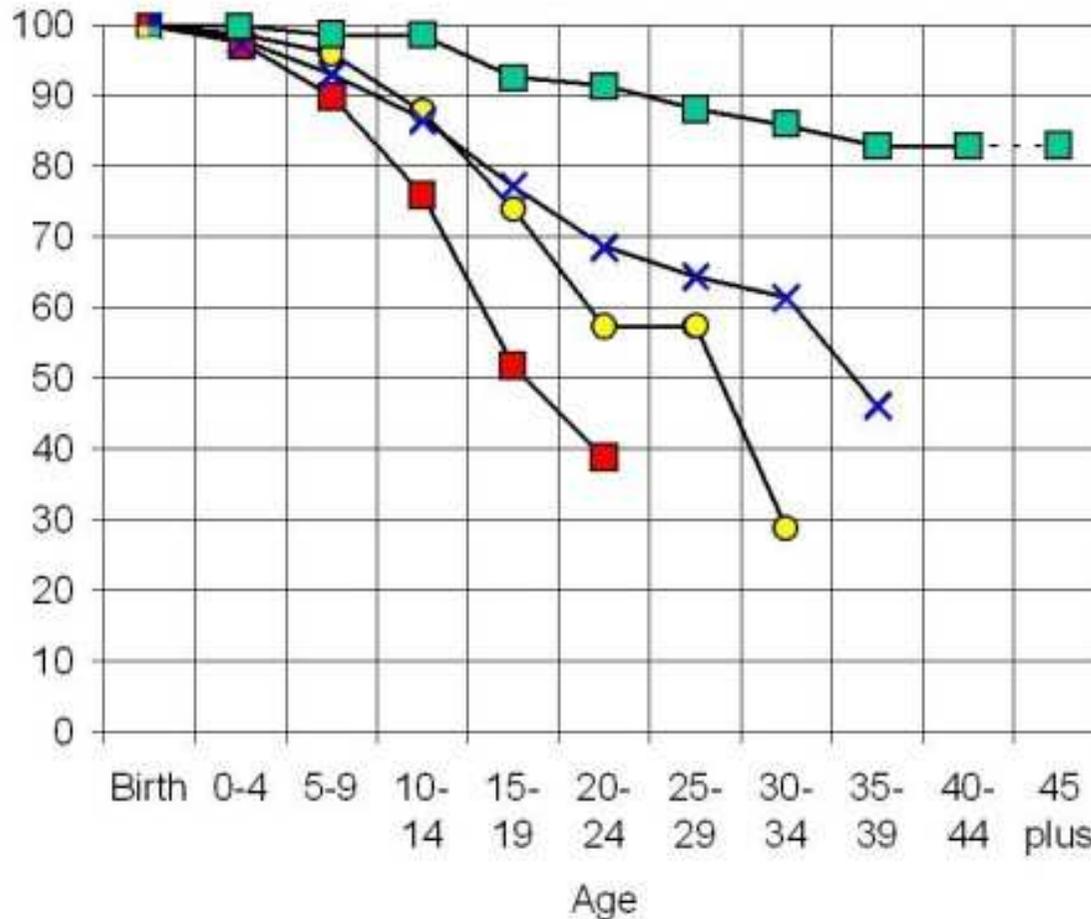
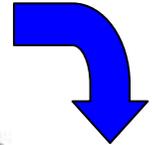
Valeur normale :  $> 20$  mS ; médiane: 40 mS

Groupes de risque :

- Bas :  $T2^* > 20$  mS
- Intermédiaire :  $T2^*$  compris entre 10 & 20 mS
- Elevé :  $T2^* < 10$  mS

# Espérance de vie chez les patients thalassémiques

Espérance de vie moyenne



2000

1990

37

1980

27

1970

17

T2\*:  
1999

DESFERAL:  
1964

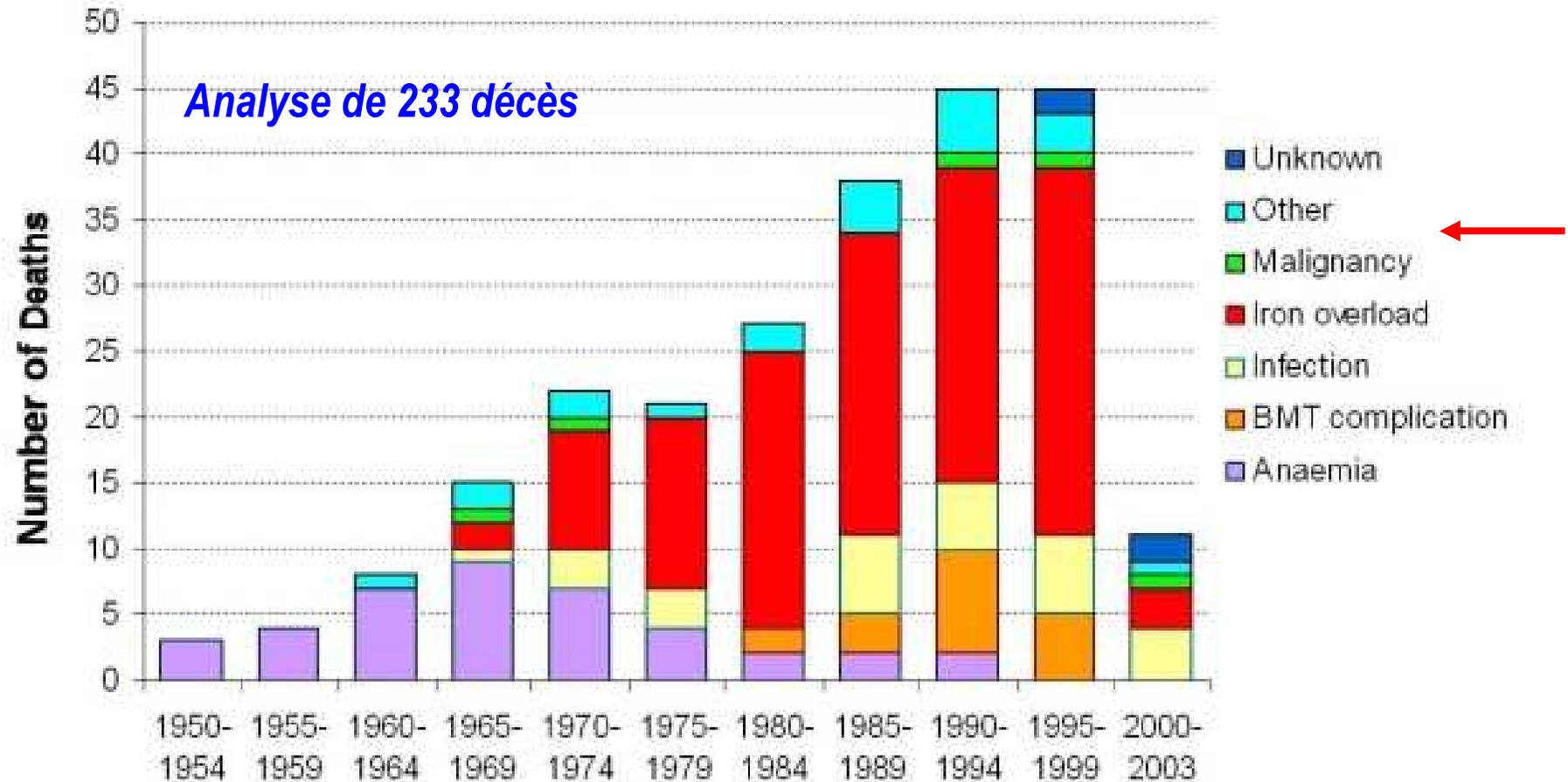
GMO:  
1984

DFP:  
1987

(données du registre UK)

# Réduction de la mortalité cardiaque chez les patients thalassémiques

N = 1089



(données du registre UK)

# Quelles possibilités en cas de T2\* très court ?

**Intensifier la chélation...**

**Efficace +++**

# Même efficacité de tous les chélateurs au niveau du cœur ?

## Etat des connaissances:

- Déféroxamine peut être insuffisant
- DEFERIPRONE efficace
- DEFERASIROX: en cours d'évaluation

*(1ères études: ↓ du T2\* sans encore d'amélioration de la fonction cardiaque)*

---

- ▶ **Traitement de référence si surcharge majeure**  
**constituée : DFO HD** 60 à 80 mg/kg/j) par voie IV, 24/24 & 7/7  
**+ DFP** (75 à 100 mg/kg/j) per os

# Effacité de la chélation au niveau cardiaque

Plusieurs études publiées

► *augmentation du T2\* de 1 à 4% par mois*

Meilleurs résultats = schémas les plus intensifs &  
association DFO+DFP

**Exjade** : résultats encore préliminaires mais  
encourageants : baisse du T2\* sans encore de  
traduction en termes de fonction cardiaque

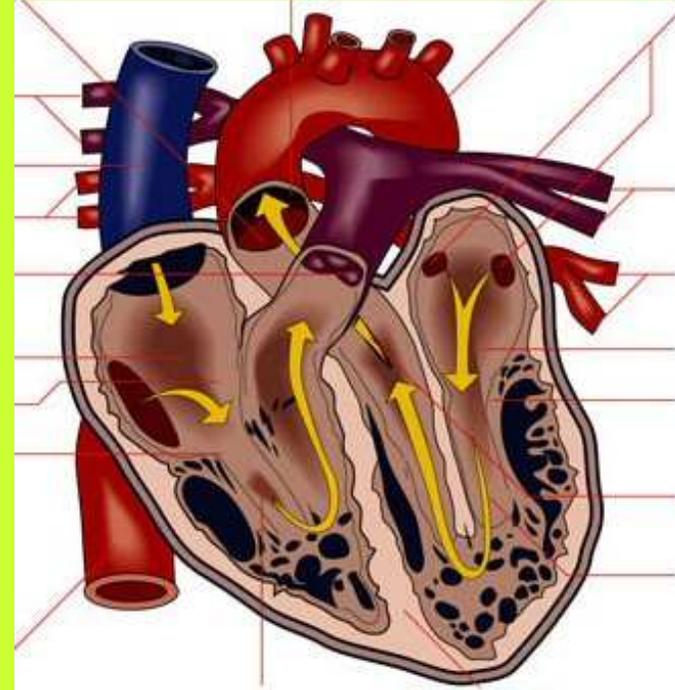
# Bilan cardiologique

Consultation

ECG  $\pm$  Holter

Echographie

IRM T2\*



## *Guidelines:*

*Annual monitoring of cardiac function by echocardiography or MRI, and Holter monitoring has some utility and is recommended*

# Bénéfice de suppléments vitaminiques ou en oligoéléments ?

## 2 pistes d'études:

### 1. Effets antioxydatifs:

- 👉 **Vitamine E, curcumine, FPP** (*Fermented Papaya Preparation: des Laboratoires OSATO*)

### 2. Chélation excessive de métaux non ferreux:

- 👉 **Zinc, Sélénium, Cuivre,...**

# ***Oligoéléments & chélation***

<i><b>Déféroxamine</b></i>	<p>Chélateur des anions trivalents: - Fe<sup>+++</sup> (10<sup>35</sup>) et Al<sup>+++</sup> (10<sup>25</sup>)</p> <p>Affinité faible (&lt; 10<sup>14</sup>) pour les anions divalents: - Fe<sup>++</sup>, Zn<sup>++</sup>, Cu<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup></p>
<i><b>Défériprone</b></i>	<p>Chélateur des anions trivalents</p> <p>Carence en Zinc rapportée (sans signes cliniques): ▶ Surveiller les taux</p>
<i><b>Déférasirox</b></i>	<p>Chélateur du fer trivalent: Fe<sup>+++</sup></p> <p>Faible affinité pour le Zn<sup>++</sup> et le Cu<sup>++</sup></p> <p>Pas de carence rapportée</p>

# Choix d'un chélateur

**DEFEROXAMINE**

Voie SC, IM, IV

Référence

OK chez < 2 ans

(toxicité > si surcharge faible)

Toxicité OPH & ORL

Infections

Dysplasies osseuses

Arthralgies, myalgies

Réactions locales

**DEFERIPRONE**

Voie Orale (3/24h)

Observance

Surcharge cardiaque

Peut être associé

(toxicité > si surcharge majeure)

Agranulocytose

(> chez ABD?)

Arthropathies

Foie, GI

Carence en Zinc

**DEFERASIROX**

Voie Orale (1/24h)

Observance

(toxicité > si surcharge faible)

Toxicité rénale

Foie, GI

Toxicité OPH & ORL

Nouveau médicament

Cœur ?

# Différents chélateurs à différents âges ou périodes de la vie?

0-2 ans : Déféroxamine

> 2-6 ans : Déférasirox

Si T2\* ↓ : Défériprone ou ++ association

# Conclusion

**Nouveaux gènes:**

- bénéfiques cliniques ?

**Guidelines** : texte de référence à diffuser

**Chélation:**

- un combat de toute une vie à optimiser en permanence...