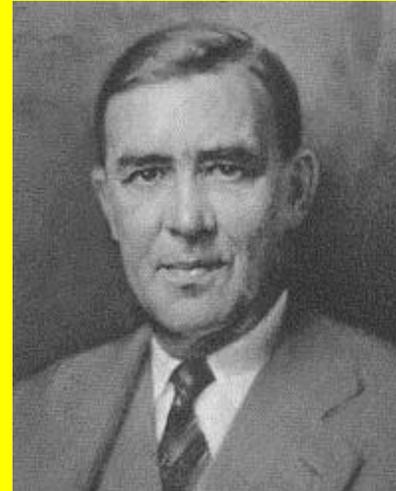


Anémie de Blackfan-Diamond

Traitements de 1^{ère} ligne



Thierry Leblanc
AFMBD 2019



ABD : options thérapeutiques classiques

- 1) Corticothérapie
- 2) Transfusions \pm leucine
- 3) Greffe de CSH: voir actualités

ABD & corticothérapie

Traitement de référence

Posologie initiale : 2 mg/kg/j: dès l'âge de 1 an révolu

Réponse réticulocytaire rapide : au 8^{ème}/10^{ème} jour

Corticosenibilité : 60 à 70% des pts

Décroissance lente ensuite

Objectif : posologie < 0,5 mg/kg/j (*voire < 0,25, < 0,15...*)

Plateau : à passer 1j sur 2

ABD corticothérapie: principes

- . Test systématique dès que l' enfant a > 1 an
- . Traitement poursuivi si efficace & dose tolérable
- . Posologie peut souvent être 2^{dairement} diminuée
- . Faut il arrêter la corticothérapie chez les CS ?
 - ⇒ essais systématiques?
 - ⇒ avant poussée de croissance pubertaire?
- . Nouvel(s) essai(s) chez les CR ?
 - au moins un 2^{ème} essai pour conclure à une CR?
 - autre(s) essai(s) + tardif(s) ? Avant une GMO?
- . Prévention des effets secondaires des CT +++

ABD : 4 profils de réponse à la corticothérapie

Corticosensibles

- « vrais » corticosensibles: doses quasi homéopathiques
- corticosensibles médiocres voire à minima...

Corticodépendants à dose élevée: **NE PAS INSISTER!**

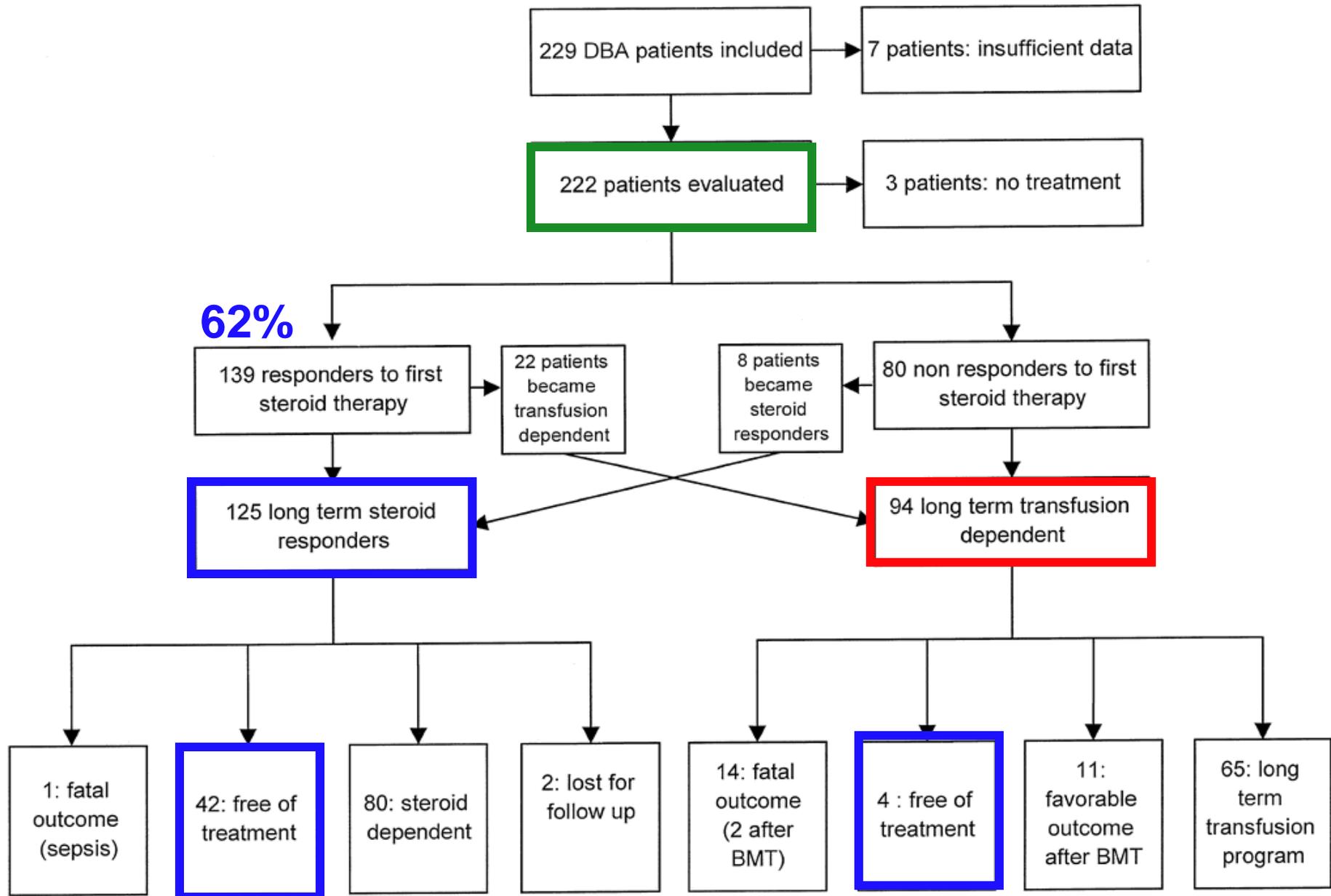
Corticorésistants



Au total :

40% des pts sont dépendants des transfusions au long cours

ABD : évolution clinique des patients



Corticothérapie des pts adultes

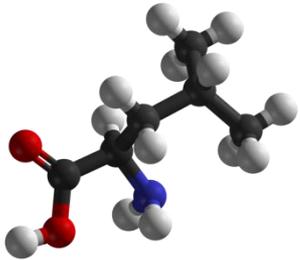
Sensibilité diminuée au cours du temps?

Tolérance varie aussi avec l'âge:

- co-morbidités
- Effets secondaires
- Taux d'Hb deviennent insuffisants

☞ Retour aux transfusions, par choix ou imposé, non exceptionnel

Faut il utiliser la Leucine?



Toujours très peu de données: à ce jour la seule « vraie » publication date de 2008 avec un unique enfant en RP...

Essai US: résultats préliminaires communiqué en congrès

Leucine DBA: Therapeutic use of the amino acid, leucine in the treatment of transfusion-dependent DBA patients

Données présentées en abstract

Très peu de réponse hématologiques (< 10%)

Effet sur la croissance staturo-pondérale des enfants

ASH 2018 *(oral presentation)*

Pts inclus: âge > 2ans ET dépendance transfusionnelle

2014.07/2017.02

55 pts contactés: 12 non inclus; 43 pts évaluables

Age médian: 9 ans [2,5- 46].

CR: arrêt des transfusions & maintien Hb > 9 g/dL

PR: augmentation des Rt et de l' intervalle transfusionnel
mais pas de RC

=

(Vlachos & al)

Résultats

4%...



- Pas d' ES

- **Réponse hématologique**: 2 RC (1 et 3 mois) & 1 "RP" (\uparrow Rt mais sans Hb > 9)

- **Réponses sur l' état général**: 30 enfants avec potentiel de croissance: 10 ont une accélération de la vitesse de croissance notée à M9 (percentile: 27 ± 7.9 vs 35 ± 19.9 ($p < 0.01$); idem pour le poids.

Faut il prendre de la leucine?

En pratique:

Meilleurs candidats: enfants sous corticoïdes (effet synergique?), ++ si Hb limite

Autres:

- Enfants transfusés: effet plus à attendre sur l'état général, l'appétit, la croissance...
- Adultes?

Comment prendre de la leucine?

Préparation magistrale en pharmacie
(pas d'achat internet)

Posologie: $700 \text{ mg/m}^2 \times 3/\text{j}$ (voire plus?)

Faire au moins 3 mois de traitement pour juger d'un effet

ABD : transfusions

Seuil et rythme à adapter à chaque pt

- seuil habituel : 7 à 8 g/dL (↗ avec l'âge)
- NB: seuil maintenant recommandé: 9g
- rythme : 4 à 12 transfusions / an
 - le plus souvent/4 semaines
 - moins si réticulocytose non nulle



Produits : CGR phénotypés

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

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

Transfusions (2)

Adapter rythme & volume:

- À la croissance**
- Pour obtenir une bonne QDV**
- Ponctuellement (voyages...)**

ABD : chélation: produits

- **déféroxamine** (DESFERAL[®]) : 30 à 50 mg/kg/j (< chez NRS)

- donnée 5j sur 7 (210 à 280 mg/kg/semaine à diviser par 5)
- perfusion SC sur 8 à 12h
- problème d'observance...

- **déféripone** (FERRIPROX[®]) : 75 mg/kg/j

- cpm sécable à 500 mg
- à donner tous les j en **3 prises/j**
- toxicité principale: agranulocytose +++

*Pas d'AMM
aux USA*

CI chez ABD?

- **déférasirox** : ex ICL670 de NOVARTIS (EXJADE[®]) : ≥ 20 mg/kg/j

- cpm désormais pélicullés 90 & 360 mg
- prise unique (?)
- toxicité principale: rénale +++ (tubulaire & glomérulaire); rares cas d'atteintes hépatique sévères

NB: polymorphisme décrit pour MRP2 (Lee & al, PLoS One 2013)

	Déféroxamine (DFO) 20-60 mg/kg/j 5-7j/semaine Desféral®	Défériprone (DFP) 50-100 mg/kg/j Ferriprox®	Déférasirox 14 à 28 mg/kg Exjade
Voie d'administration	SC, IV, IM	PO	PO
½ vie	20 minutes	3 heures	8-16 heures
Excrétion	Urines + Selles	Urines	Selles
Action sur les ferritinemies	+++	++	+++
Action sur la CFH	+++	+	+++
Action sur le fer cardiaque et la FES	+	+++ (DFP et DFP+DFO > DFO)	+(doses de 30 à 40 mg/kg/j)
Toxicité	Locale (voie SC) Neurosensorielle Croissance Infections à Yersinia	Agranulocytose Articulaire Digestive Hépatique	Rénale Cutanée Digestive Hépatique
Statut 2008 : indications (AMM)	Surcharge martiale post-TF quelle que soit la pathologie sous-jacente.	Surcharge martiale post-TF des patients thalassémiques âgés de + de 10 ans <u>si</u> DFO contre indiqué ou inadéquat	-Surcharge martiale post-TF des patients thalassémiques polytransfusés >6 ans - Pour les 2 -6 ans, les patients moins transfusés ou souffrant d'autres maladies <u>si</u> DFO contre indiqué ou inadéquat
Derniers développements		-Impact sur la survie -Associations DFP + DFO : traitements combinés et alternés	-Amélioration des T2* cardiaques -Utilisation de plus fortes doses : 30-40 mg/kg/j (actuellement hors AMM)

Chélation : modalités (1)

A débiter pour une ferritine être 500 et 1000 $\mu\text{g/l}$

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 +++; risque toxique > si ferritine basse



Chélation : modalités (2)

Surveillance +++ :

- **efficacité**: taux de ferritine, IRM foie & cœur, bilans endocriniens,...

NB1: 1^{ère} 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

- **toxicité** (selon agent) : NFS, BH, BR avec clairance, OPH, audition,...

Penser à l'adhésion au traitement (AJA +++); AFMBD?

Hémochromatose: suivi en IRM

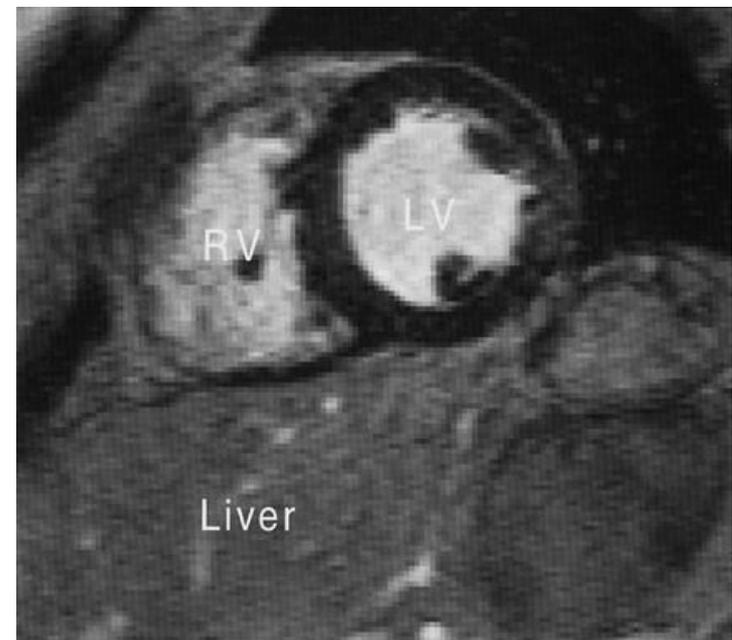
Surcharge débutante:

👉 Foie +++:

Normal	: 20 $\mu\text{M/g}$
Faible surcharge	: 50 $\mu\text{M/g}$
Surcharge marquée	: 120 $\mu\text{M/g}$
Surcharge majeure	: 350 $\mu\text{M/g}$

👉 Cœur: en théorie: atteinte chronologiquement décalée

Grave si $T2^* < 20$ ms



Patients « sur-chélatés » ?

Ferritines < 500 ng/ml:

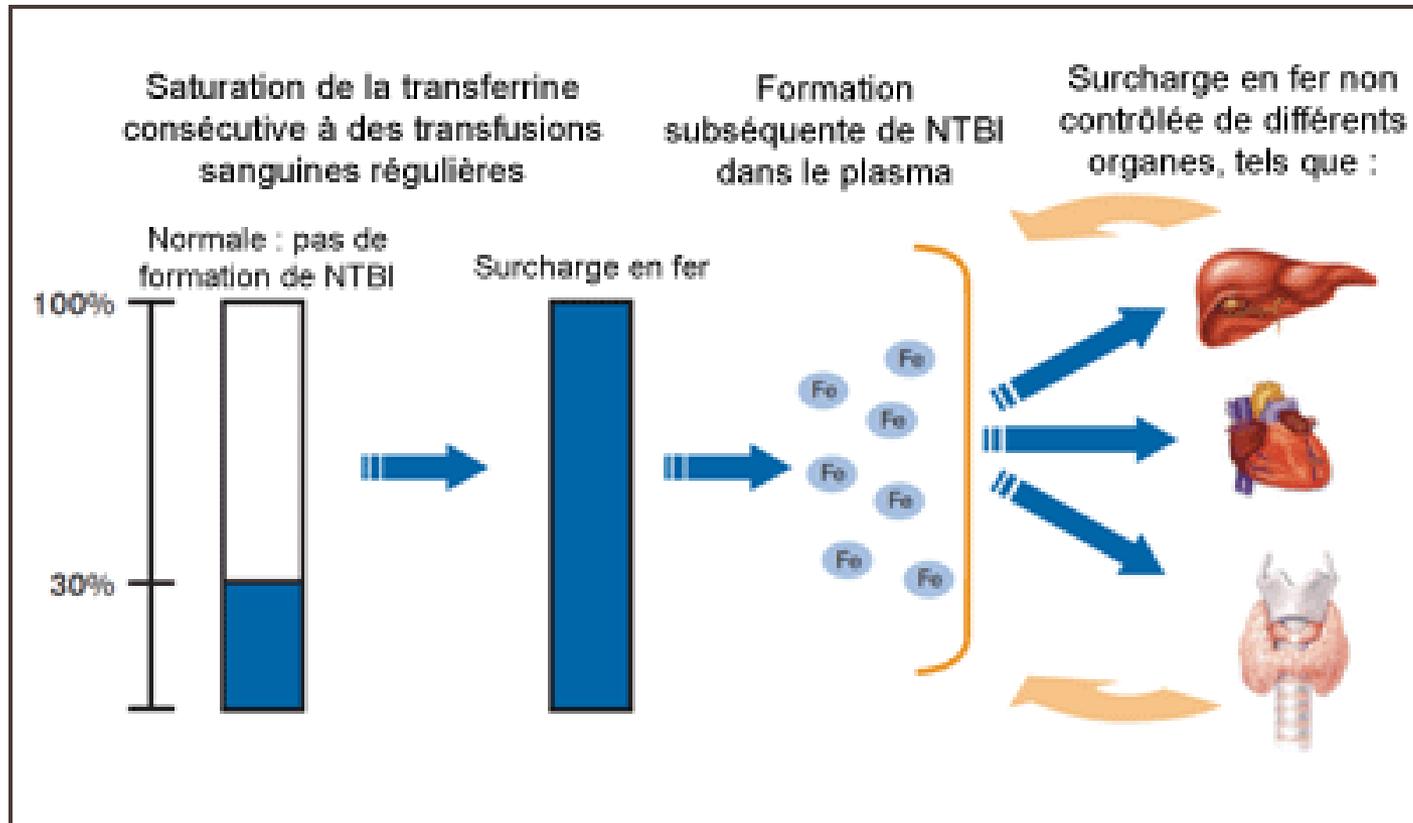
- Surveiller laors le CDS de la transferrine
- Verifier l'IRM

Se méfier:

- Hypophosphorémie
- Lithiases rénales

NTBI (*Non transferrin bound iron*)

Fer non lié à la transferrine



Forme toxique du fer: libérée dès que CDS > 60-70%

