

ABD: recommandations Consensus international & PNDS



Thierry LEBLANC



8^{ème} Journée du CRMR

Aplasies médullaires acquises & constitutionnelles

6 Octobre 2023

ABD: présentation clinique

Anémie:

- Sévère & non régénérative chez un nourrisson (présentation classique: 90% des cas diagnostiqués avant 1an)
- Modérée, macrocytaire avec réticulocytes bas ou macrocytose isolée avec Hb subnormale
- Absente: NFS normale

Malformation ou syndrome
malformatif sévère ± anémie

Grossesses compliquées
Hydrops foetalis

Hypo- γ -globulinémie
& tableau CVD-like

Tumeur solides (± sujet jeune &
présentation agressive)
Toxicité inhabituelle de la
chimiothérapie (anémie ++)



Evolution clonale:
- SMD du sujet « jeune » ++++

Pts asymptomatiques:
- Parent porteur de la mutation
- Fratrie testée avant don de moelle

 **Garder un haut degré de suspicion clinique !**



ABD: critères diagnostiques

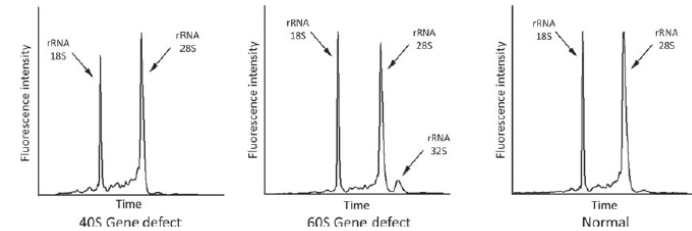
Présentation typique: anémie sévère du nourrisson

Mais de + en + de formes atypiques, sans anémie dont chez l'adulte

Consensus actuel:

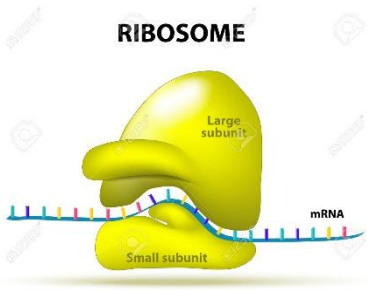
- variant (classe 4 ou 5) d'un gène ABD connu +++
- Myélogramme (chez patients anémiques) : érythroblastopénie isolée / pas de dysplasie / moelle globalement riche
- ADAe ↗, Hb foétale ↗ (> 6 mois)
- ± études de la biosynthèse des ribosomes (rRNA processing studies)

+ Exclure systématique infection chronique à PVB19 et ABD-like dont +++ le syndrome DADA2 ± Exclure autres atteintes constitutionnelles de la moelle



Quarello & al, Br J Haematol 2016



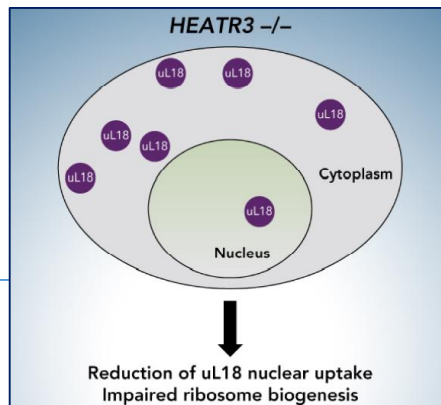


DBA & DBA-other

ABD: gènes impliqués dans la biosynthèse des ribosomes & codant:

- Soit pour une protéine de structure: gènes *RPS* et *RPL*
- Soit pour un facteur protéique impliqué dans la biosynthèse des ribosomes:

ex: *HEATR3*:



Autres érythroblastopénies constitutionnelles (EC):

1) « DBA-other »

- *GATA1*
- *TP53* (mutation GOF)

2) Autres EC /phénocopies

- *TPO*
- Syndrome DADA2 (*ADA2/CECR1*)

NGS

Diagnostic génétique

26 (25?) Gènes identifiés

23 Gènes RP : n = 23 (AD)

RP chaperones: n = 2

- *TSR2* (lié à l'X; *RPS26*)

- *HEATR3* (AR; *RPL5* & *RPL11*)

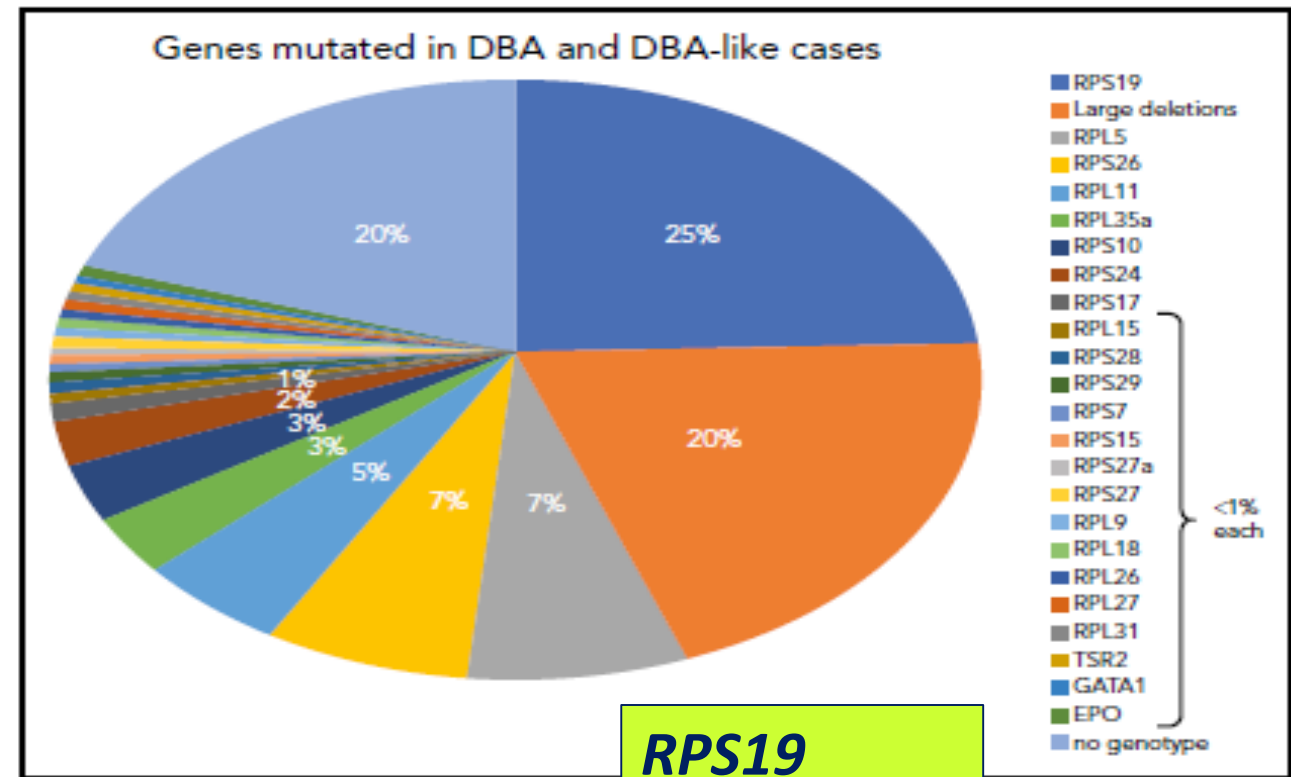
± *GATA1* (X-linked) → DBA-other

+ 7 candidats (gènes RP)

Consensus: dc génétique à faire chez tous

Bénéfices:

- Confirmation du diagnostic & distinction ABD et ABD-autre
- Conseil génétique +++
- Pas de corrélation génotype & phénotype hématologique et oncologique



ABD: traitement (PNDS 2023)

Enfant de moins de 1 an

Transfusion⁽¹⁾

*NB : chélation souvent
nécessaire avant l'âge de
2 ans*

A l'âge d'1 an : test aux
corticoïdes⁽²⁾

Corticosensible
à faible dose⁽³⁾

> 0,3 voire 0,15 mg/kg/j

Poursuivre les
corticoïdes⁽⁴⁾

Greffe de CSH à discuter en
cas d'évolution de type SMD⁽⁷⁾

Corticorésistant
ou
corticodépendant
à une trop forte
dose

Retour aux
transfusions⁽¹⁾

Discuter greffe de CSH si
donneur géno-identique ou
phéno-identique 10/10⁽⁶⁾

Patient à très haut
risque de surcharge
en fer : la chélation
doit être optimale⁽⁵⁾

**Consensus: maintenir
Hb > 90 g/L**

ABD: surcharge en fer & chélation (1)

Particularité de la surcharge en fer:

- Très précoce +++
- > / autres maladies du GR à apports transfusionnels =

Recommandations:

- À débiter pour une ferritinémie > 500 $\mu\text{g/L}$ éventuellement avant 2 ans
- Objectifs:
 - Ferritinémies entre 300 et 500 $\mu\text{g/l}$ (attention au risque de surchélation)
 - Absence de surcharge tissulaire aux IRM foie & myocarde

ABD: surcharge en fer & chélation (2)



Consultations dédiées tous les 3 à 4 mois & adhésion du patient

Suivi mensuel de la ferritine

Suivi tous les 12 à 24 mois des IRM (1^{ère} IRM: vers 5 à 6 ans)

Chélateurs:

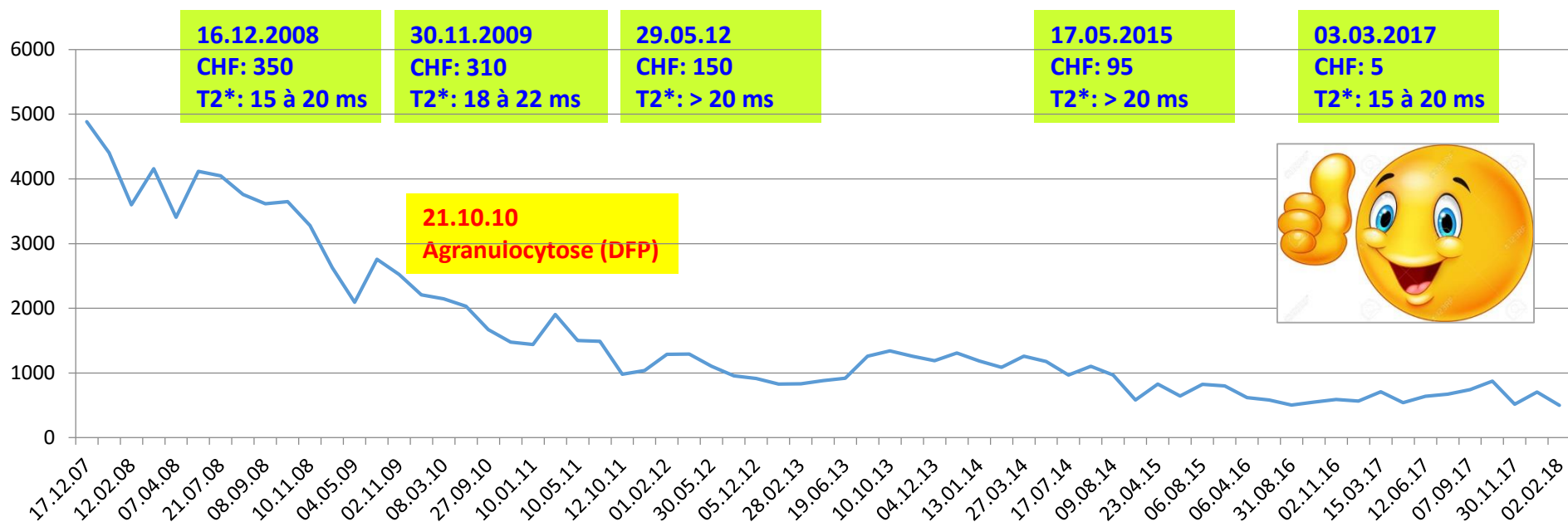
- DFO et DFX (risque spécifique pour la DFP: agranulocytose: 10%)
- Double chélation fréquemment requise
- Adaptation des doses tous les 3 à 4 mois
- Surveillance des ES

Femme, née en 79. ABD dépendante des transfusions. 60 kg. ATCD VHC.

Support transfusionnel: 2 CG/3 semaines puis 3 CG/mois

1^{ère} Cion (25.10.05): ferritine à 5014 µg/L (arrêt chélation pendant plusieurs années);

hémochromatose clinique: hypothyroïdie, diabète & hypogonadisme



Modifications de la chélation (selon efficacité, adhésion, interactions & efficacité):

25.05.07	J1 DFX 1500mg	27.03.13	DFX baissé à 1000 mg
29.08.07	DFX 2000mg	08.01.14	DFX augmenté à 4j 500mg x 2
08.12.08	DFX 2125 mg	14.05.14	DFX augmenté à 5j
02.07.10	DFO + DFP	13.05.15	DFX augmenté à 5j 625 mg x 2
06.10.07	Correction dose DFP	16.09.15	DFO 3j + DFX augmenté à 5j 750 mg x 2
21.10.10	Agranulocytose	14.02.18	DFO+DFX pelliculé: 360mg x2/j
08.06.11	DFO + 2j DFX 1500 mg		

ABD & greffe de moelle

Experience Franco-Allemande



N = 70 (1985-2017)

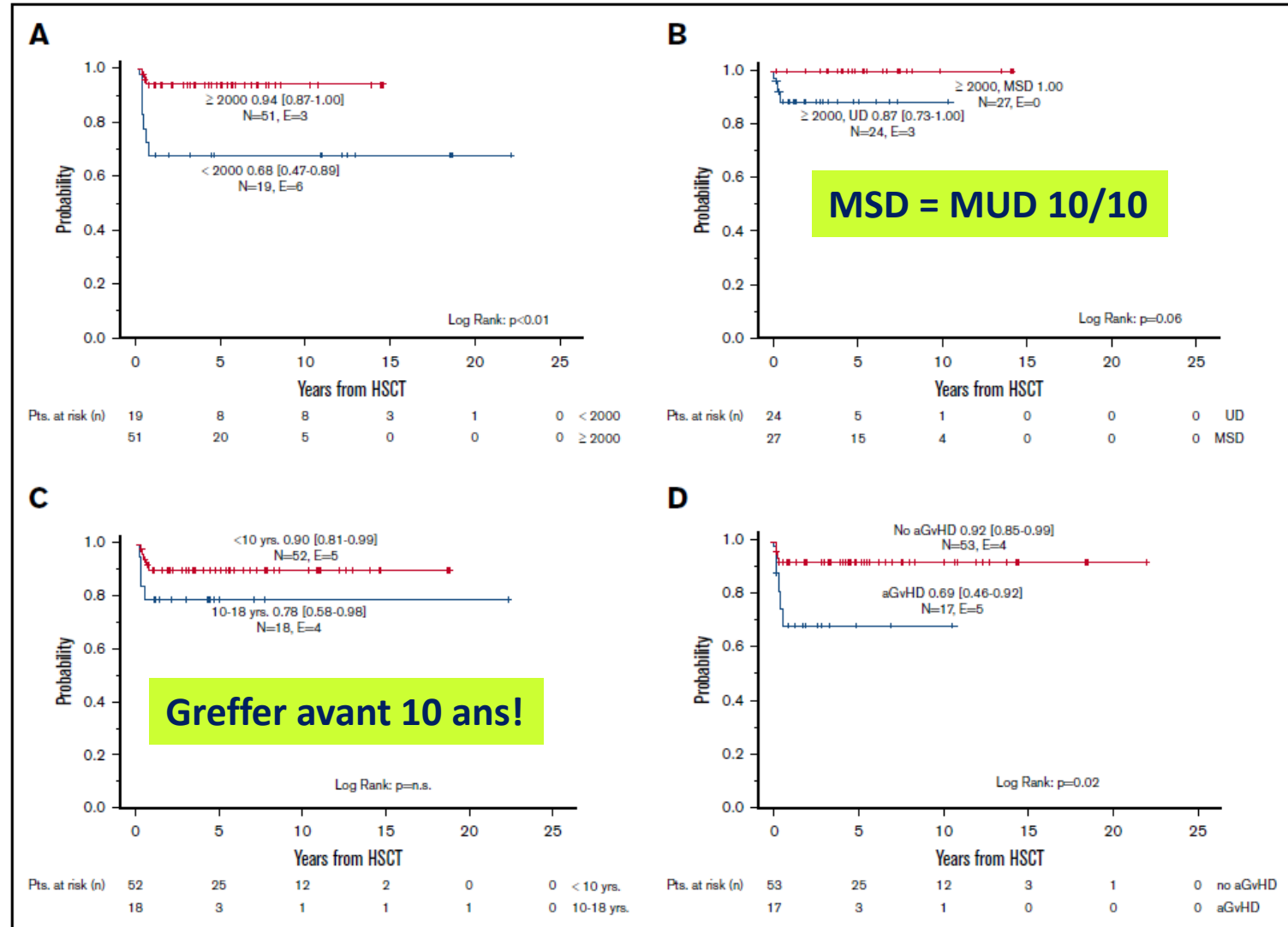
Age médian: 5,5 ans [0,9-17,3]

Donneur: MSD: 64%

☞ cGFS: 87%

NB: transplantations > 2000:

- cGFS: 94%
- Pas de GVH aigüe sévère
- Pas de décès



ABD & greffe de moelle

Consensus actuel

Indication:

- Patient dépendant des transfusions et cliniquement non corticosensible (*corticorésistance primaire ou corticodépendance à dose élevée*)
- Rarement: surcharge en fer non contrôlable

Donneur: géno-identique (exclure ABD) ou phéno-identique: 10/10

Age optimal à la greffe: entre 3 et 5 ans (et avant 10 ans)

Autres types de greffe:

☞ uniquement en cas de complication hématologique (évolution clonale)

NB: impact de la greffe sur le risque de cancer non établi

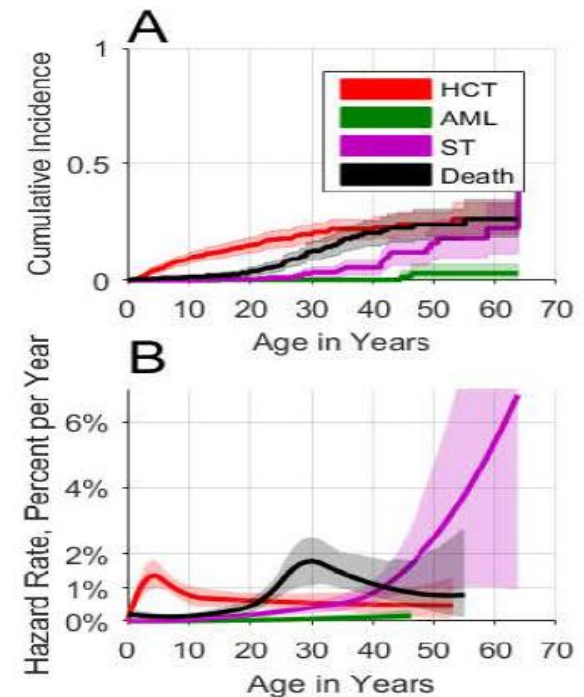
ABD et cancer (1)

Données du registre US:

- O/E ratio pour tout cancer: 5
- +++ cancer colorectal (O/E: 36) & ostéosarcome (O/E: 32)
- Age médian au 1^{er} cancer: 35 ans [11-70]



Etude en cours au niveau “mondial” pour évaluer si sur-risques significatifs pour d’autres types de cancer, oncogénèse, pronostic, difficultés thérapeutiques



Vlachos & al, Blood 2012

Vlachos & al, Blood 2018

Lipton & al, Genes 2021

ABD et cancer (2)

Expérience du registre Français

Enfants: 3 ostéosarcomes (9 à 16 ans)

Adultes:

Tumeurs solides

Colorectal : 6
Sein : 4
Peau : 4
(basocellulaire: 2, mélanome: 2)
Gynécologique : 2
(carcinome utérin, VIN)

Hémopathies malignes

Hémopathies lymphoïdes:

LH: 2
LNH: 1

LLC: 1

Hémopathies myéloïdes:

SMD: 2
LAM: 1

LA indifférenciée: 1

ABD et cancer (3)

Expérience du registre Français (suite)

Oncogenèse différente?

Exemple des cancers du sein

Plus grande toxicité hématologique de la chimiothérapie

Plus mauvais pronostic?

Recommandations

Tumeurs solides:

- Investiguer toute douleur osseuse de l'enfant (adolescent ++)
- Coloscopie tous les 5 ans à partir de 20 ans (+ tôt si greffe?)

Hémopathies myéloïdes:

- NFS tous les 3 mois (quel que soit le statut): investigation si anomalie ou modification de l'hémogramme (connaitre valeurs de base du pt)
- + ? Pas de consensus sur la pratique systématique du myélogramme.

Suivi NGS sang? Bénéfice clinique non établi mais *cf.* âge les pts ABD sont potentiellement éligibles à la greffe

ABD: synthèse du suivi (PNDS 2023)

Chez tous les patients	NFS-RT au moins trimestrielle ; myélogramme si anomalie à la NFS Taux d'Ig G, A, M : 1/an Coloscopie : /5 ans à partir de 20 ans
Chez les patients sous corticoïdes	Bilan métabolique annuel Taux de vitamine D : 1/an Ostéodensitométrie /2 à 3 ans
Chez les patients transfusés	Bilan sérologique viral (VIH, VHB & VHC, HTLV) : 1/an Ferritine : avant chaque transfusion IRM hépatique et myocardique : /12 à 24 mois selon degré de surcharge ECG & échographie cardiaque : /12 à 24 mois ; si surcharge myocardique à l'IRM : Holter Suivi endocrinologique 1/an; hormones sexuelles, T4 et TSH, PTH
	Suivi toxicité & effets secondaires des chélateurs : FO, examen du cristallin (déférasirox) : /1 à 2 ans Audiogramme (déférasirox, déféroxamine) : /1 à 2 ans Echographie rénale : recherche de lithiases (déférasirox, déféroxamine) : /2 à 3 ans Carence en Zinc : 1/an



Merci pour votre attention



thierry.leblanc@aphp.fr



Remerciements: membres du CRMR

- RDB: Mony FAHD, Jean-Hugues DALLE & Thierry LEBLANC
- SLS: Flore SICRE de FONTBRUNE & Régis PEFFAULT DE LATOUR
- BCT: Laboratoire: Lydie Da COSTA
- Isabelle Marie, Isabelle BRINDEL & Amélie MAROUANE

Patients associations



Reconnue par le Ministère de la Santé

