L'anémie de Blackfan-Diamond

L'anémie de Blackfan-Diamond (ABD) est la seule cause identifiée d'érythroblastopénie congénitale. Elle se présente sous la forme d'une anémie arégénérative, souvent macrocytaire, qui se révèle dans plus de 90% des cas avant l'âge de 1 an. L'incidence annuelle en Europe est estimée à 1 cas sur 150.000 naissances[1]. Si le tropisme érythroïde est marqué, il existe en fait une atteinte globale de la moelle osseuse, et d'autres atteintes hématologiques peuvent être associées : thrombocytose (nourrisson), thrombopénie, leuconeutropénie et, plus tardivement, un risque potentiellement augmenté de syndromes myélodysplasiques (SMD) ou de leucémies aiguës myéoblastiques (LAM), voire de tumeurs solides, même si ce risque paraît inférieur à celui observé dans d'autres atteintes constitutionnelles de la moelle osseuse, comme la maladie de Fanconi ou le syndrome de Shwachman[2,3]. Les autres éléments du phénotype sont un retard statural, en partie syndromique mais aggravé par le traitement (impact des corticoïdes et de l'hémochromatose), et des malformations congénitales (environ la moitié des patients) en particulier des mains (pouces) et ORL (fentes labio-palatines)[1, 4].

Diagnostic clinique et prise en charge

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et hématologiques[1]. Outre l'érythroblastopénie, on peut noter une élévation peu importante de l'HbF au-delà de 6 mois et une élévation de l'activité de l'ADA érythrocytaire dans 90% des cas (doit être mesurée à plus de 3 mois d'une transfusion). L'identification d'une mutation connue comme pathogène et associée à l'ABD dans un des gènes impliqués est un argument important en sachant néanmoins qu'il existe des porteurs sains de mutation (phénotype silencieux), témoignant d'une pénétrance variable et pouvant exister au sein d'une même famille et, qu'à ce jour, environ 20 à 30% des patients n'ont pas de mutation identifiée (*cf. infra*).

Les principaux diagnostics différentiels sont, chez l'enfant, l'infection à parvovirus B19 qui peut être responsable d'une érythroblastopénie prolongée chez le nouveau-né en l'absence de traitement spécifique (immunoglobulines intraveineuses) et l'érythroblastopénie transitoire de l'enfant. Les autres atteintes constitutionnelles de la moelle osseuse peuvent aussi être discutées en fonction du phénotype, en sachant néanmoins que, dans l'ABD, les autres lignées sont peu ou pas atteintes. Chez l'adulte, il faut discuter les autres causes d'érythroblastopénie, en sachant qu'un patient ABD peut rester de longues années en situation d'indépendance thérapeutique, être perdu de vue par les hématopédiatres qui le suivaient, et qu'il peut « rechuter » sous forme d'une érythroblastopénie à l'occasion d'une infection virale par exemple, ou dans le cadre d'une évolution de la maladie.

Chez l'adulte, la présentation peut aussi être celle d'un SMD avec anémie macrocytaire non régénérative, leuconeutropénie et thrombocytopénie. L'ABD devra être systématiquement discutée, en particulier si le patient a une histoire d'anémie chronique dans l'enfance, qu'il est jeune pour un SMD, et qu'il n'y a pas d'anomalie clonale au caryotype ; les frottis de moelle peuvent montrer une diminution de la lignée érythroblastique avec dyserythropoïèse et pourront être relus par un cytologiste familier des atteintes constitutionnelles de la moelle osseuse car les aspects cytologiques peuvent être difficiles à différencier d'un SMD sans excès de blastes.

Diagnostic clinique et prise en charge

Le génotype de l'ABD est, comme le phénotype, très hétérogène. La transmission est le plus souvent sporadique (55% des cas) ; pour les formes familiales, elle est autosomique dominante et dans de rares cas de transmission liée à l'X.

Le premier gène identifié en 1999 a été, étonnamment pour une pathologie ayant un tropisme érythroïde aussi marqué, un gène codant pour une protéine de structure du ribosome, la *RPS19* ; ce gène est muté chez 25% des patients[5, 6]. Depuis, 16 autres gènes codant tous pour des protéines de structure du ribosome de la petite sous-unité (gènes *RPS*, ou de la grosse sous-unité (gènes *RPL*) ont été retrouvés mutés chez des patients ABD (**figure 1**) faisant de l'ABD le chef de file des ribosomopathies.

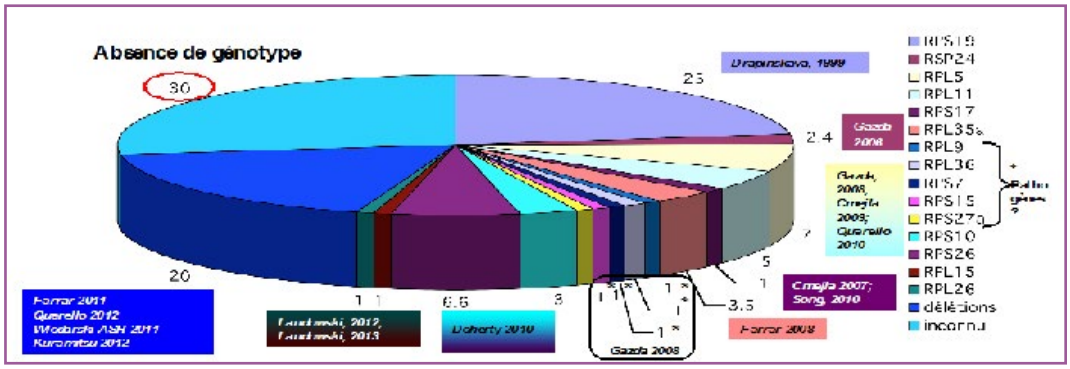

Figure 1 : génotype de l'ABD. Répartition des mutations des gènes de RP au cours de l'ABD. À part, identification de 2 patients porteurs de mutation du gène *GATA1* (d'après Sankaran et al., J Clin Inverst 2012 - DBA).

■ Auteurs

Thierry LEBLANC
Hématologue, PH.

Expertise :
maladies constitutionnelles de la moelle osseuse, maladies du globule rouge, cytopénies auto-immunes de l'enfant.

Correspondance :
service d'hématologie pédiatrique. Hôpital Robert-Debré, Paris.
thierry.leblanc@aphp.fr

Coécrit avec :

Lydie DA COSTA
Laboratoire d'hématologie. Hôpital Robert-Debré, Paris.
lydie.dacosta@aphp.fr

Liens d'intérêts :
les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Mots clés

ANÉMIE DE BLACKFAN-DIAMOND, ÉRYTHROBLASTOPÉNIE, RIBOSOMOPATHIE.

Globalement, une mutation est actuellement identifiée chez 70% des patients. Les gènes impliqués sont principalement : *RPS19* (25%), *RPL5* (7%), *RPL11* (5%), *RPS10* (3%), *RPS26* (7%), *RPS24* (2%), *RPL35a* (3%), *RPS17* (1%), avec dans 20% des cas mise en évidence de grandes délétions non accessibles au séquençage classique mais identifiées par la CGH/SNP array (*cf.* encadré sur le diagnostic génétique). De rares cas (moins de 10 au niveau mondial) ont été rapportés comme liés à des mutations d'autres gènes, tous les 2 situés sur le chromosome X : *GATA1* (avec pour ce gène une discussion nosologique car le profil phénotypique est différent de celui des patients ABD « classiques »), et *TSR2* (qui code lui pour une protéine intervenant dans la synthèse des ribosomes)[7, 8].

Les mutations sont toujours retrouvées à l'état hétérozygote et l'homozygotie est réputée létale. Tous les types de mutation sont décrits : mutation faux-sens, non-sens, insertions/délétions ou mutation des sites d'épissage.

Il existe peu de corrélation génotype/phénotype et celles qui existent concernent les aspects non hématologiques ; par exemple les patients porteurs de mutations dans le gène *RPS19* sont classiquement moins sévères alors que ceux mutés pour *RPL5* sont plus fréquemment polymalformatifs. Il n'y a pas de mosaïcisme décrit dans l'ABD jusqu'ici.

Prise en charge

Les deux principales options thérapeutiques sont le support transfusionnel et la corticothérapie au long cours. Le consensus actuel est ne pas débuter la corticothérapie avant l'âge de 1 an afin de préserver le capital statural de l'enfant et de maintenir une corticothérapie prolongée seulement si le seuil de dépendance n'est pas trop élevé (posologie maximale tolérable : 0,30 mg/kg/j voire 0,15 mg/kg/j)[1]. Chez les patients corticosensibles, le taux d'hémoglobine peut être tout à fait normal ou subnormal ; il ne persiste qu'une macrocytose et parfois une leuconeutropénie associée. Le maintien d'une érythropoïèse efficace restera le plus souvent dépendant d'une corticothérapie qui peut apparaître comme donnée à doses homéopathiques mais qui se révèle néanmoins indispensable. L'ABD est ainsi la seule maladie pour laquelle un patient peut prendre des corticoïdes pendant des dizaines d'années… La greffe de moelle allogénique peut être discutée pour un patient corticorésistant disposant d'un donneur HLA identique dans sa fratrie (il faudra ici exclure la présence de la mutation présente chez le receveur, si elle est connue, ou sinon exclure un phénotype silencieux par un bilan hématologique dont le dosage d'ADAe), ou en cas d'évolution de la maladie vers une hémopathie maligne (leucémie ou SMD). L'Epo est inactive et il n'y a pas, à ce jour, d'autre option thérapeutique validée pour l'ABD[1].

Le suivi des patients ABD va varier selon l'âge et le traitement en cours :

- Chez l'enfant, la prise en charge des malformations associées peut être au premier plan. Il faudra aussi suivre de près sa croissance afin d'essayer d'optimiser sa taille définitive.
- Pour les patients transfusés, le suivi sera celui de tout patient sous programme transfusionnel. Le seuil transfusionnel doit être adapté à l'âge, au mode de vie et à la tolérance. L'objectif est de permettre un développement normal chez l'enfant et une bonne qualité de vie à tous les âges. La chélation devra être faite de façon optimale. Les patients atteints d'ABD sont en effet mis sous programme transfusionnel très tôt dans la vie et auraient par ailleurs une tendance à plus se surcharger que d'autres patients atteints d'anémie chronique à support transfusionnel égal.
- Le suivi du retentissement de la corticothérapie prolongée devra aussi être très rigoureux, en sachant que, même à très faible posologie, il y a un retentissement obligatoire sur la densité osseuse.
- À l'âge adulte peut se mettre en place un déficit immunitaire de type déficit commun variable qui doit être suivi, même s'il est rarement relié à des conséquences cliniques[9]. Enfin, une évolution vers un SMD ou une leucémie aiguë est à craindre de principe. Il pourrait aussi exister un excès de tumeurs solides et notamment des ostéosarcomes et des cancers coliques[3].

■ Consultation de recours

Les patients ABD d'âge pédiatrique ou adulte peuvent être vus en consultation par le Dr Thierry LEBLANC dans le cadre de la filière MaRIH.
Selon leur âge, ils seront vus sur le site Robert-Debré ou sur le site Saint-Louis.
Pour prise de RDV :
- **secrétariat :** hemato.pediatrique@rdb.aphp.fr
- **Thierry LEBLANC :** thierry.leblanc@aphp.fr

■ OFABD

L'OFBAD est l'observatoire Français des patients atteints d'anémie de Blackfan-Diamond.
Il a reçu un agrément de la CNIL et il est géré sur le site de l'URC Paris-Nord 2 (Pr Corinne ALBERTI).
Après accord du patient et création d'un login et d'un mot de passe, les données cliniques et biologiques peuvent être enregistrées en ligne à l'adresse suivante :
http://urc-paris-nord2.aphp.fr/ofabd/load.php
Le médecin référent aura accès aux données de ses patients.
Le nombre de patients enregistrés actuellement est de près de 356 patients (point au 12/10/2016).

Étapes du diagnostic génétique

L'approche génétique actuelle est celle d'un séquençage moyen débit « NGS » avec une puce dédiée aux pathologies du globule rouge. Cette technique permet le séquençage de l'ensemble des gènes impliqués dans l'ABD en une seule fois.
L'absence de mutation dans un des gènes réputés impliqués nécessite la réalisation d'une CGH/SNP array à la recherche de grandes délétions.
Enfin, si au terme de ces techniques aucune mutation n'est identifiée et que le phénotype de l'ABD est bien confirmé, un séquençage d'exomes est réalisé (propositus et ses deux parents).
Une étude fonctionnelle, faite dans un cadre de recherche fondamentale (L. Da Costa), devra valider tout nouveau gène candidat avant de reconnaître son rôle dans la physiopathologie de l'ABD.
Le résultat génétique sera ainsi adressé au clinicien dans un délai plus ou moins rapide en fonction de la mutation que présente le patient.

Modalités de prélèvement (hors DPN) :
Prélèvement : 2 tubes de 5ml de sang sur EDTA si l'âge le permet, ou 2 tubes de 2.7ml.
Possibilité de prélever 2 tubes pédiatriques monovette de 1.2ml chez les nourrissons jusqu'à un an, voire même de 2 microtubes de 500 µl chez les nouveau-nés.
NB : les tubes doivent être agités par retournement (5 à 6 rotations) pour éviter la coagulation. Ils doivent être étiquetés (nom, prénom, date de naissance du sujet prélevé).
Conservation : à température ambiante.
Emballage : emballer les tubes soigneusement bouchés dans un colis afin de bien les protéger des chocs, ou dans un sachet rouge pour les prélèvements internes à l'hôpital.
Acheminement : à température ambiante et le plus rapidement possible.
Pièces à joindre : consentement signé pour l'étude génétique (pièce annexe), un arbre généalogique et un résumé de l'histoire clinique du patient (*cf.* fiche associée). Merci de nous contacter pour que nous vous envoyions les modalités d'envoi et documents obligatoires à joindre.
Personnes à contacter (merci de prévenir 8 à 10 jours à l'avance) :
- Technicienne référente : Julie Galimand au 01 40 03 40 85 / julie.galimand@rdb.aphp.fe
- Médecin référent : Dr Lydie Da Costa au 01 40 03 41 66 / lydie.dacosta@rdv.aphp.fr

Adresse d'envoi :
Pr L. Da Costa / Julie Galimand
Service d'Hématologie Biologique
Hôpital Robert-Debré
48, Bvd Sérurier
75 935 Paris Cedex 19,
France.

Ce qu'il faut retenir

- L'anémie de Blackfan-Diamond est la seule erythroblastopénie constitutionnelle connue et le chef de file des ribosomopathies.
- La prise en charge repose principalement sur les corticoïdes pour les patients corticosensibles ou sur les transfusions. Environ 40% des patients sont dépendant au long cours des transfusions et cette proportion pourrait augmenter ave l'âge. Une greffe de moelle peut être discutée pour les formes les plus sévères.
- Un diagnostic génétique est maintenant possible pour près de 80% des patients.

Références

1. **Vlachos A, et al**. *Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. Br J Haematol **142**, 859-876 (2008).*
2. **Lipton JM & Alter BP**. *Heritable cancer: Rounding up the not so usual suspects. Pediatr Blood Cancer (2016).*
3. **Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E et al**. *Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. Blood **119**, 3815-3819 (2012).*
4. **Willig TN, et al**. *Diamond Blackfan anemia: clinical and epidemiological studies with identification of new long-term prognosis factors from the analysis of a registry of 234 patients. Pediatr Res **46**, 553-561 (1999).*
5. **Draptchinskaia N, et al**. *The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. Nat Genet **21**, 169-175 (1999).*
6. **Willig TN, et al**. *Mutations in ribosomal protein S19 gene and diamond blackfan anemia: wide variations in phenotypic expression. Blood **94**, 4294-4306 (1999).*
7. **Sankaran VG, et al**. *Exome sequencing identifies GATA1 mutations resulting in Diamond-Blackfan anemia. J Clin Invest **122**, 2439-2443 (2012).*
8. **Gripp KW, et al**. *Diamond-Blackfan anemia with mandibulofacial dystostosis is heterogeneous, including the novel DBA genes TSR2 and RPS28. Am J Med Genet A **164A**, 2240-2249 (2014).*

9 Khan S, Pereira J, Darbyshire PJ, et al. *Do ribosomopathies explain some cases of common variable immunodeficiency? Clin Exp Immunol. 2011 Jan;163(1):96-103.*

L'e-université LMC France : un pôle de formation e-learning créé par LMC France à destination des patients et leurs proches.

Répondant aux engagements pris dans *le Livre Blanc des 2ds Etats généraux de la LMC* paru lors de la 6ème Journée mondiale, l'e-université LMC France s'inscrit dans l'évolution du rôle du patient dans la gestion de sa maladie.
Connaître sa propre pathologie permet aux patients de mieux vivre sa maladie et de devenir acteur de sa santé au quotidien et auprès des soignants.
Selon une enquête émanant des seconds Etats Généraux de la LMC, 91% des personnes atteintes de la LMC sont intéressées par une formation afin de mieux vivre leur maladie et mieux connaître leur environnement.
La LMC est une maladie rare dont les patients sont géographiquement isolés et parfois fatigués par leur traitement, c'est pourquoi LMC France a choisi de créer une formation en ligne.
La e-université LMC France est proposée gratuitement aux patients et à leurs proches.
La formation est composée de plusieurs modules autour de thèmes spécifiques liés à la maladie et un conseil scientifique garantit les informations diffusées.
L'e-université participe au processus du parcours de soins du patient de façon ludique, simple et innovante avec, entre autres, des vidéos, des documents, des quiz, des cours virtuels en direct avec des experts et des regroupements en présentiel.
Pour tout renseignement ou inscription, rendez-vous sur www.lmc-france.fr