



Filière MCGRE

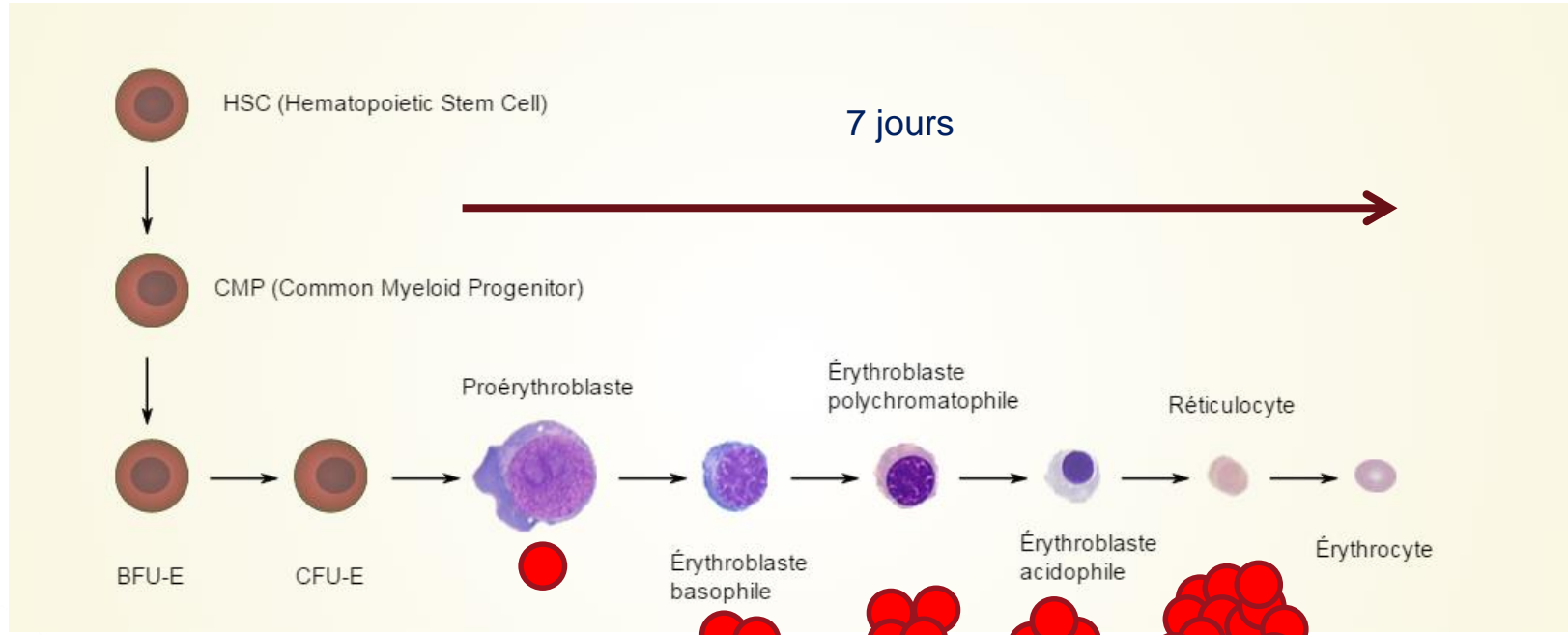
Les Anémies Dysérythropoïétiques Congénitales (CDA)

Benjamin CARPENTIER (Lille)

Introduction



Erythropoïèse



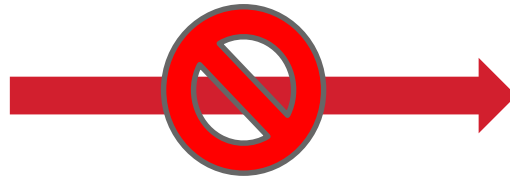
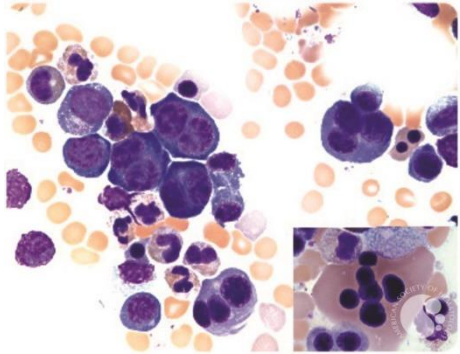
Introduction



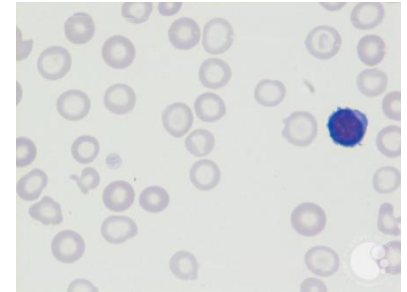
Dysérythropoïèse ou érythropoïèse inefficace

Activité médullaire
normale ou conservée

- Anomalies *fonctionnelles*
- Anomalies *morphologiques*
- Acquisées ou congénitales



Défaut de maturation et de prolifération

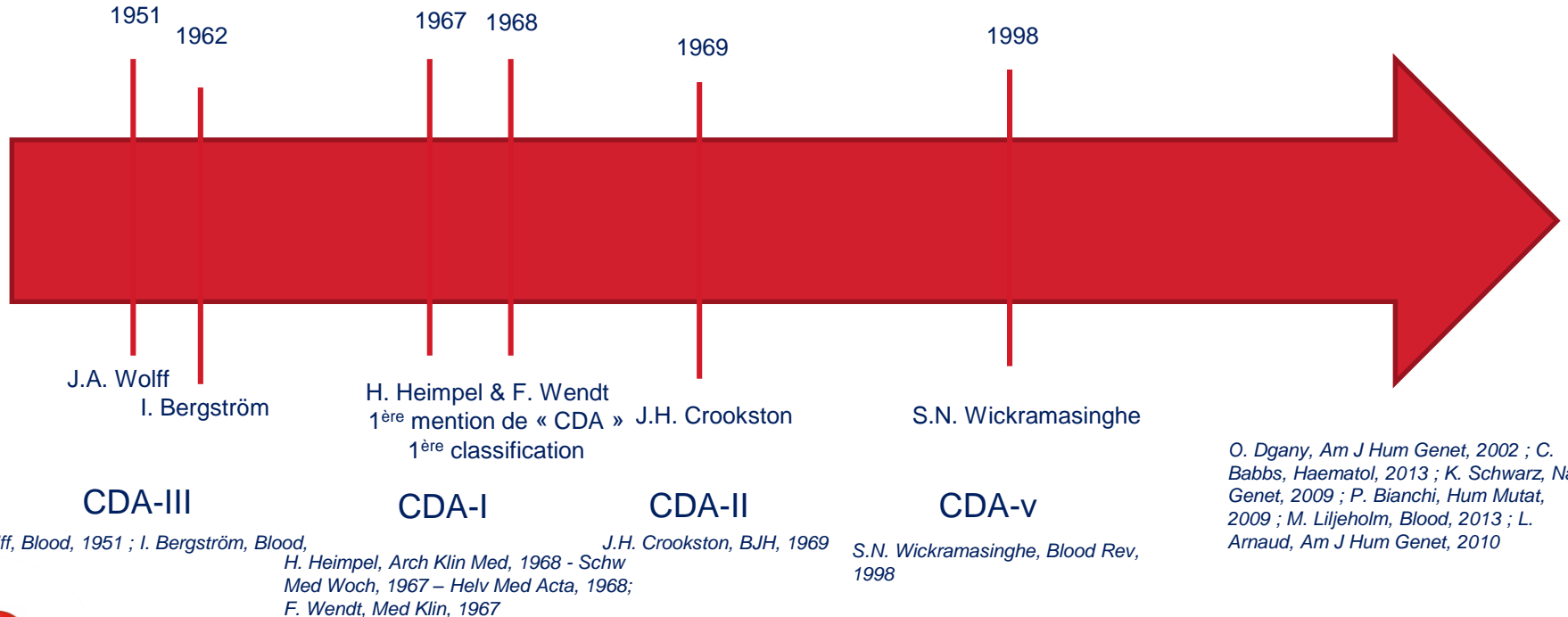


Anémie arégénérative

Introduction



Historique



Diagnostic



- Anémie et/ou ictère chronique(s)
- Erythropoïèse inefficace / hémolyse intra-tissulaire
- Anomalies morphologiques typiques des érythroblastes
- Exclusion d'un diagnostic différentiel

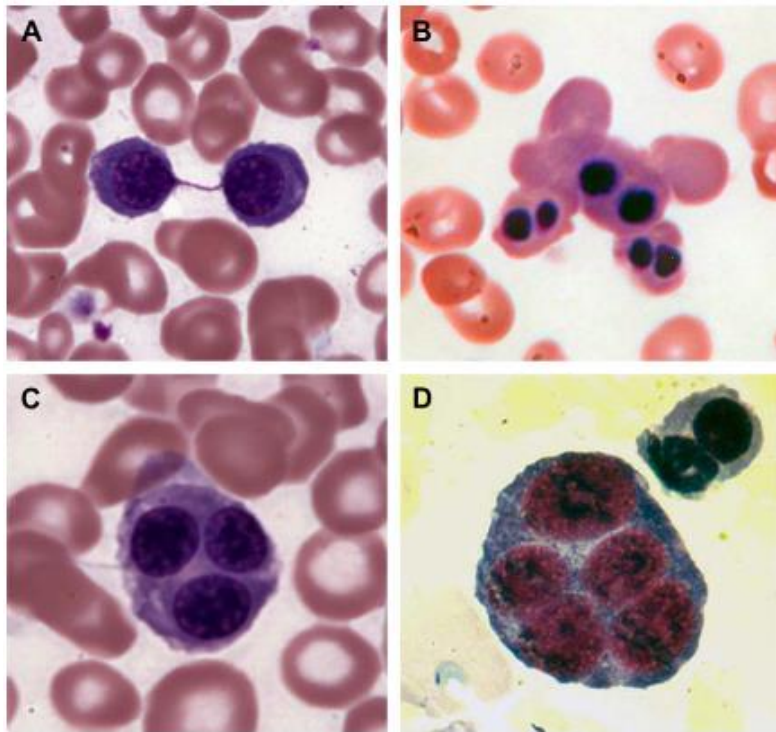
- Risque d'hémochromatose secondaire (hyperabsorption intestinale de fer, transfusions)
- Complications lithiasiques

Diagnostic

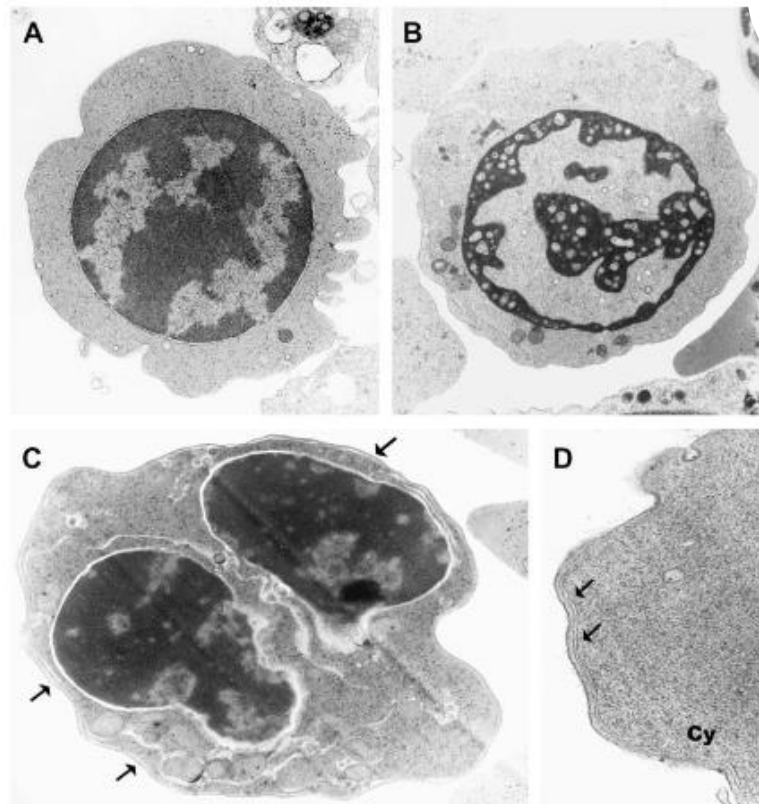


Type de CDA	I	II	III (familiale)	III (sporadique)	Autres
Microscopie optique	Anomalies de structure de la chromatine, ponts chromatinien	Binucléarité et multinucléarité des érythroblastes matures	Erythroblastes géants multinucléés	Erythroblastes géants multinucléés	Aspect identique à CDA I ou II
Microscopie électronique	Hétérochromatine « spongieuse », invagination du cytoplasme dans le noyau	Aspect de double-membrane	Noyaux encochés avec aspect fissuré de l'hétérochromatine, vacuoles d'autophagie, membrane intranucléaire	Variable	Variable
Traitement	IFN- α , chélation	Splénectomie, chélation	Non spécifique	Non spécifique	Non spécifique
Gène impliqué	CDAN1, C15ORF41	SEC23B	KIF23	Inconnu	KLF1, GATA-1, inconnu
Anomalies associées	Extrémités, squelette	Variable	MGUS, myélome, stries angioïdes	Variable	Variable

Diagnostic



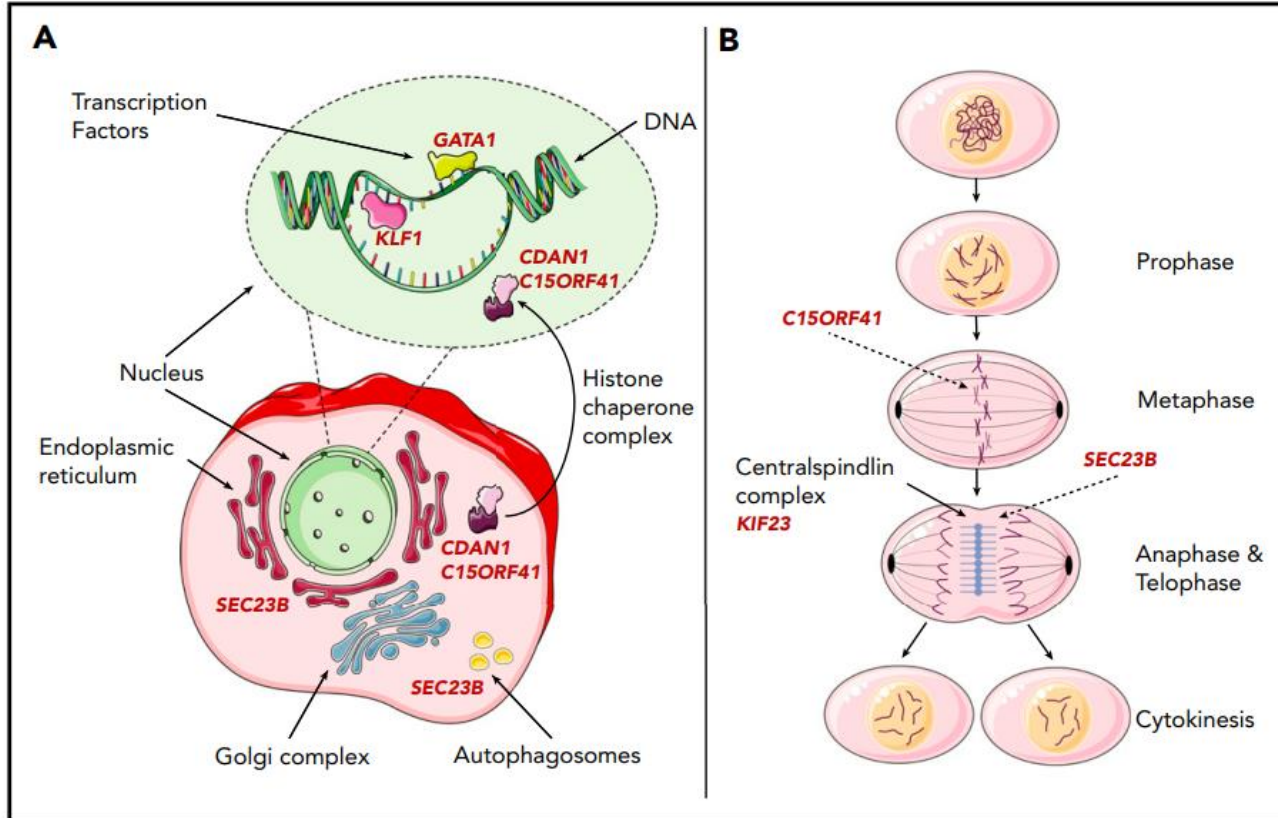
Microscopie optique



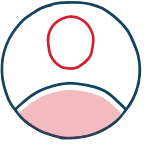
Microscopie électronique



Diagnostic

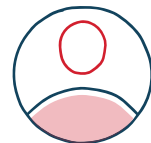


Epidémiologie



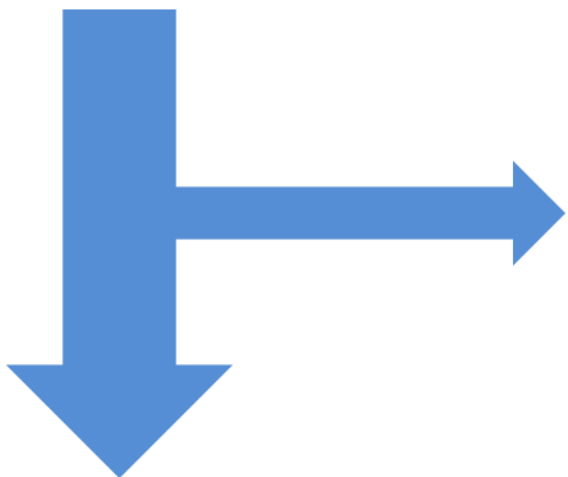
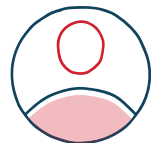
- cas rapportés dans la littérature (depuis leur description en 1967 et jusqu'en 2009) : registre national allemand et registre international italien
- * 122 cas de CDA de type I (concernant 109 familles)
- * 367 cas de CDA de type II (concernant 316 familles)
- > prédominance des CDA de type II, avec trois cas de CDA de type II pour un seul cas de CDA de type I
- incidence cumulée en Europe : 0,24 cas de CDA de type I par million d'habitants et 0,71 cas de CDA de type II par million d'habitants (avec pour particularité une incidence cumulée de CDA de type II de 2,49 cas par million d'habitants en Italie)
- en France, 32 cas de CDA de type I (au sein de 24 familles) et 40 cas de CDA de type II (au sein de 35 familles), soit un ratio de 1,47 cas de CDA de type II pour un cas de CDA de type I
- en France, incidence calculée à 0,52 cas par million d'habitants (pour les CDA de type I) et 0,66 cas par million d'habitants (pour les CDA de type II)

Epidémiologie



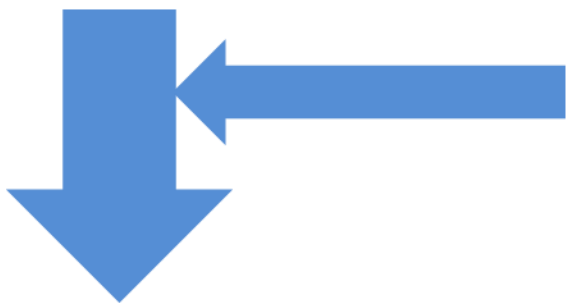
Travail rétrospectif mené en France en 2017 (thèse de médecine)

196 personnes adressées



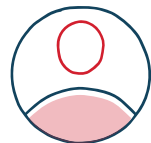
42 personnes exclues (mutation de GATA1, autre diagnostic, absence d'ADN/de renseignement/d'argument franc)

154 personnes retenues dont 81 *propositus* ou apparentés malades



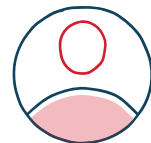
6 personnes ajoutées (recherche génétique antérieure, jumeau, perte de vue/erratisme)





Type de CDA	I (23 patients)	II (19 patients)	Variant (5 patients)
Âge au diagnostic	10 ans	14 ans	26 ans
Délai diagnostique	4,7 ans	5,7 ans	9 ans
Anémie (<i>in utero</i> néonatale)	2 (9%) 13 (56,5%)	1 (5%) 6 (35%)	0 1 (20%)
Ictère	6 (26%)	5 (26%)	-
Splénomégalie	5 (22%)	2 (11%)	-
Biologie initiale			
Hémoglobine	9 g/dl	9,2 g/dl	7,8 g/dl
VGM	107 fl	91,1 fl	98,3 fl
Réticulocytes	90 G/l	82 G/l	131,8 G/L
Bilirubine	23,3 mg/l	32,6 mg/l	40 mg/l
LDH	2.328 UI/L	510 UI/l	192,5 UI/L
Ferritine	555 ng/ml	794 ng/ml	999,5 ng/ml
Pont chromatinien	14/19 (73,6%)	1/14 (9%)	1/5
Erythroblastes binucléés (avec %)	11/19	8/14, 21.1%	2/5
Malformations	9 (40,9%)	1 (5%)	0/5
Génétique	CDAN1 (65,2%) C15ORF41 (9%)	SEC23B (89%)	KLF1 (20%)

Type de CDA	I (23 patients)	II (19 patients)	Variant (5 patients)
Traitement			
Transfusions	13 (56%) (9 la première année, 1 dépendante)	11 (58%) (2 la première année, 2 dépendants)	4 (80%) (2 dépendants)
IFN-α	3 (13%) ; 2 réponses	0	0
Splénectomie	2 (9%)	6 (32%) ; 3 réponses	0
Chélation	11(48%)	6 (32%)	2 (40%)
Saignées	5 (22%)	5 (26%)	0
EPO	2 (9%)	1 (5%)	2 (40%)
Allogreffe	1 (4%)	0	0
Complications			
Lithiase	4 (19%)	8 (42%)	0
Cholécystectomie	4 (19%)	11 (61%)	0
Surcharge martiale	3 (13%) (ferritine initiale : 866 ng/ml vs 555)	3 (16%)	0
Diagnostic initial suspecté	Myélodysplasie (2), anémie hémolytique (2), anémie mégaloblastique (2), anémie constitutionnelle (3), hémochromatose	Sphérocytose héréditaire (5), anémie hémolytique constitutionnelle (4), pathologie érythrocytaire membranaire	Sphérocytose héréditaire, lupus



Conclusions



- Nombreux modes d'entrée : anasarque, anémie, hémochromatose, lithiase pigmentaire
- Retard diagnostique pouvant être délétère
- Risque d'hémochromatose secondaire
- Traitement : IFN- α (CDA-I), splénectomie (CDA-II / cf sphérocytose héréditaire), chélation (cf thalassémie), folates



Perspectives

Avancées sur le plan génétique

- Meilleure compréhension des mécanismes de division et de fonctions cellulaires (érythropoïèse)
- Reclasser des patients (CDA-v -> CDA-I ou II)

Avancées sur le plan thérapeutique

- S'inspirer de ce qui se réalise actuellement dans les thalassémies
- Expression de GDF11, utilisation du sotatercept et du luspatercept

Perspectives



Edition de recommandations

- Mieux diagnostiquer (anasarque, HTAP persistante, malformation des extrémités)
- Dépister les apparentés asymptomatiques
- Prévenir les complications
- Définir les indications à la mise en route d'un traitement spécifique (IFN- α , splénectomie, allogreffe)

**Création d'un registre national/européen,
associations de patients, MDPH, ...**

Merci pour votre attention

