



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Les anémies dysérythropoïétiques congénitales en France.
Mise en place d'un registre et analyse de 47 patients.**

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 28 juin 2017 à 14 heures

au Pôle Formation

Par Benjamin Carpentier

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Thierry FACON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Franck MORSCHHAUSER

Madame le Professeur Lydie DA COSTA

Madame le Docteur Anne LAMBILLIOTTE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Christian ROSE

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

CARPENTIER Benjamin

« Les grandes personnes ne comprennent jamais rien toutes seules, et c'est fatigant, pour les enfants, de toujours et toujours leur donner des explications... »

Antoine de Saint-Exupéry, *Le Petit Prince*

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

C15ORF41 : *Chromosome 15 Open Reading Frame 41*

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine la Santé

CDA : *Congenital Dyserythropoietic Anemia* ou anémie dysérythropoïétique congénitale

CDA-I : CDA de type I

CDA-II : CDA de type II

CDA-III : CDA de type III

CDA-IV : CDA de type IV

CDA-v : CDA-variant

CDAN1 : codanin-1

CFU-E : *Colony Forming Unit-Erythroid* ou progéniteur spécialisé érythroïde

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRF : *Case Report Form* ou cahier d'observation

EIQ : Espace InterQuartile

EPO : érythropoïétine

GATA1 : *GATA binding protein 1*

GDF15 : *Growth Differentiation Factor 15*

GHICL : Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille

HbF : Hémoglobine Foétale

HFE : *High iron FE* ou fer élevé

IFN- α : interféron-alpha

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KIF23 : *Kinesin Family member 23*

KLF1 : *Krüppel-Like Factor 1*

HEMPAS : *Hereditary Erythroblastic Multinuclearity with a Positive Acidified Serum test* (synonyme de CDA de type II ou CDA-II)

LDH : Lactate DésHydrogénase

MGUS : *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance* ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée

MKLP1 : *Mitotic Kinesin-Like Protein 1*

PCR : *Polymerase Chain Reaction* ou réaction en chaîne par polymérase

SDS-PAGE : *Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis* (technique d'électrophorèse)

SEC23B : *Sec23 (S. cerevisiae) homolog B*

SHIP : Société d'Hématologie Immunologie Pédiatrique

VGM : Volume Globulaire Moyen

Table des matières

AVERTISSEMENT	
REMERCIEMENTS	
LISTE DES ABREVIATIONS	
RESUME	
INTRODUCTION	1
1. Définition	1
2. Historique	4
3. Epidémiologie	5
4. Diagnostic.....	6
5. Complications.....	18
6. Traitement	18
OBJECTIFS	21
METHODES	23
1. Sources	23
2. Critères diagnostiques.....	24
3. Cahier d'observation	25
4. Législation	26
5. Analyse statistique	28
RESULTATS	30
1. Constitution de la population d'étude	30
2. Caractéristiques de la population d'étude.....	31
3. Patients du groupe CDA-I.....	31
4. Patients du groupe CDA-II.....	35
5. Patients du groupe CDA-v.....	39
6. Comparaison des groupes CDA-I et CDA-II	45
7. Spectre mutationnel	46
8. Comparaison entre les combinaisons mutationnelles	48

DISCUSSION	49
1. Epidémiologie	49
2. Sur le plan clinique	50
3. Sur le plan biologique	55
4. Sur le plan cytologique	55
5. Sur le plan moléculaire	56
6. Diagnostic différentiel	58
7. Morbidité et mortalité	58
8. Complications	59
9. Traitement	62
10. Autres méthodes diagnostiques	66
11. Limites de notre travail	67
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	69
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	72
ANNEXES	84

Résumé

Introduction – Les anémies dysérythropoïétiques congénitales (CDA) forment un groupe hétérogène de pathologies bénignes constitutionnelles, marquées par une anémie arégénérative, une hémolyse et des anomalies morphologiques des érythroblastes. Il existe de nombreux cas rapportés dans la littérature, ainsi que des cohortes nationales. L'objectif de notre étude était l'analyse des cas français de CDA, dans la population adulte et pédiatrique, afin de mieux connaître leurs spécificités (épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives).

Méthodes – Nous avons travaillé à partir du registre des analyses génétiques réalisées dans le Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Robert Debré (laboratoire national de référence) et avons interrogé les praticiens français susceptibles de prendre en charge cette pathologie. Nous avons élaboré un questionnaire en vue de recueillir les données cliniques, biologiques et génétiques qui nous paraissaient pertinentes.

Résultats – Nous avons retenu 81 patients (*propositus* et apparentés malades) à partir du registre (entre mai 2010 et novembre 2016), auxquels nous avons ajouté 6 autres patients (à partir de contacts directs avec les praticiens français). 47 patients sur les 87 ont été analysés, en fonction de leur type de CDA et de leur type de mutation. Parmi les différences significatives, les patients avec une CDA de type I (CDA-I) présentent une macrocytose ($p=0,0044$) et des LDH ($p=0,045$) plus élevées au diagnostic, ainsi que plus de malformations ($p=0,037$) et de ponts chromatiniens en microscopie optique ($p=0,00099$). Quant aux patients avec une CDA de type II

(CDA-II), ils présentent un nombre plus important de cholécystectomies ($p=0,0046$). La présence d'une mutation non-sens est associée à une hémoglobine néonatale plus basse et un délai diagnostique plus court. En revanche, il n'existe pas de différence quant au risque d'hémochromatose secondaire, qui existe même en l'absence de support transfusionnel. Nous avons objectivé 14 nouvelles mutations de SEC23B (CDA-II) et CDAN1 (CDA-I).

Conclusion – Les patients français suivis pour une CDA présentent des caractéristiques cliniques et biologiques identiques à celles décrites dans la littérature. De nombreuses mutations ou gènes intervenant dans l'érythropoïèse restent à découvrir. Etre porteur d'une mutation non-sens semble être associé à un phénotype plus sévère (hémoglobine néonatale plus basse et diagnostic posé plus précocement).

Introduction

Les anémies dysérythropoïétiques congénitales ou CDA (pour *Congenital Dyserythropoietic Anemia*) constituent un groupe hétérogène de pathologies érythrocytaires bénignes. Elles se caractérisent par une anémie arégénérative, une hémolyse (pouvant être responsable d'un ictère et d'une splénomégalie), ainsi que des anomalies morphologiques des érythroblastes. De révélation néonatale ou plus tardive, elles se présentent sous un tableau clinico-biologique plus ou moins sévère. Leur rareté et leur méconnaissance expliquent certainement leur probable sous-estimation, le retard au diagnostic et à la prise en charge. Comme au cours d'autres formes d'anémie chronique, leur complication majeure est l'hémochromatose secondaire, liée à l'hyperabsorption intestinale du fer. La caractérisation moléculaire des différents types de CDA a permis d'importants progrès dans la compréhension des mécanismes de division et de fonctions cellulaires, notamment au cours de l'érythropoïèse.

1. Définition

A. Hématopoïèse

L'*hématopoïèse* est l'ensemble des processus physiologiques aboutissant à la production, ainsi qu'au remplacement continu et régulé, des cellules sanguines. Elle regroupe la granulopoïèse (aboutissant à la production des granulocytes ou granuleux), la thrombopoïèse (aboutissant à la production des thrombocytes ou plaquettes) et enfin l'érythropoïèse (aboutissant à la production des érythrocytes,

hématies ou globules rouges). La lymphopoïèse est volontairement mise de côté, du fait de son ontogénie différente (maturation thymique et ganglionnaire). L'ensemble de ces phénomènes (granulopoïèse, thrombopoïèse ou érythropoïèse) suit le même cheminement : une cellule-souche hématopoïétique multipotente se différencie en progéniteur primitif puis différencié, avant de donner naissance à un précurseur qui lui-même poursuivra sa maturation et sa différenciation au sein de la moelle osseuse. Plusieurs cellules effectrices naîtront d'un même précurseur et rejoindront la circulation sanguine.

B. Erythropoïèse

Dans le cas de l'*érythropoïèse*, le progéniteur est un proérythroblaste, qui se différencie successivement en érythroblaste basophile, érythroblaste polychromatophile puis érythroblaste acidophile, avant le stade de réticulocyte. Cette maturation se déroule sur sept jours, au cours desquels seize réticulocytes seront issus de la maturation et de la division d'un même proérythroblaste. Chaque division s'accompagne d'une diminution de la taille de la cellule et du rapport nucléocytoplasmique, et d'une condensation de la chromatine. Enfin, l'érythroblaste expulse son noyau, devient réticulocyte et passe dans la circulation sanguine, avant de donner une hématie.

C. Dysérythropoïèse

Le concept de « dysérythropoïèse » est introduit en 1956, par E.R. Giblett et son équipe (1), qui analysent de façon quantitative la production et la destruction des

globules rouges, chez le sujet normal et le sujet anémique. En s'appuyant sur diverses mesures (dosage du fer plasmatique, décompte des réticulocytes et évaluation de la richesse médullaire en progéniteurs érythroïdes), les auteurs observaient une différence entre la production d'hémoglobine *totale* et la production d'hémoglobine *effective*.

Il existe une discordance entre l'activité médullaire normale ou conservée (marquée par une augmentation du *turn-over* du fer plasmatique et une augmentation de la proportion de progéniteurs érythroïdes dans la moelle ; en réponse adaptée à l'anémie) et l'incapacité pour la moelle à délivrer des érythrocytes viables (marquée par un nombre de réticulocytes inadapté à la profondeur de l'anémie et par un défaut d'intégration du fer).

La « dysérythropoïèse » est synonyme d'érythropoïèse inefficace et désigne un défaut de différenciation et de prolifération. Elle est liée à l'avortement intramédullaire ou l'hémolyse intra-tissulaire précoce des progéniteurs érythroïdes, phagocytés par les macrophages du fait de leur caractère défectueux. Le terme désigne une altération dans leur fonction et leur morphologie. Les anomalies morphologiques observées sont communes à de nombreuses causes d'anémie, qu'elles soient constitutionnelles (hémoglobinopathies, CDA) ou acquises (syndromes myélodysplasiques, hémolyse, carences vitaminiques) (2).

Il existe une corrélation inverse entre l'érythropoïèse inefficace (liée à l'avortement intramédullaire) et l'hémolyse périphérique (marquée par une destruction précoce des globules rouges, de siège splénique) (3). En d'autres termes, certaines étiologies

auront davantage un profil d'érythropoïèse inefficace que d'hémolyse périphérique, et inversement.

2. Historique

C'est en 1951 que J.A. Wolff (aux Etats-Unis) (4) puis en 1962 qu'I. Bergström (en Suède) (5) rapportent le cas de deux familles dont plusieurs membres (sur au moins deux générations) présentent un tableau d'anémie modérée arégénérative, associée à une prolifération érythroïde sur les frottis médullaires. Il s'agit des premières descriptions de CDA de *type III* (appelée « *familial erythroid multinuclearity* » par J.A. Wolff et « *hereditary benign erythroreticulosis* » par I. Bergström).

En 1967 et 1968, H. Heimpel et F. Wendt rapportent plusieurs cas allemands d'une nouvelle forme de dysérythropoïèse congénitale et utilisent pour la première fois le terme d'« anémie dysérythropoïétique congénitale » (6–9). Il s'agit des premiers cas rapportés de CDA de *type I*. La même année, ils établiront une classification des CDA en trois types, à partir de trente-trois descriptions.

Enfin, en 1969, une équipe canadienne menée par J.H. Crookston rapporte cinq cas d'anémie (dont deux sœurs) associée à une hyperplasie érythroïde binucléée ou multinucléée et une positivité du test de Ham (traduisant une sensibilité excessive de la membrane érythrocytaire à l'action lytique du complément en milieu acide). Il s'agit des premières descriptions de CDA de *type II* (10).

Il faudra attendre S.N. Wickramasinghe en 1998 pour voir apparaître une classification des CDA se basant sur les caractéristiques morphologiques (en

microscopie optique et électronique) et biochimiques, et prenant en compte les formes de CDA ne répondant pas aux critères des types I, II ou III (11). C'est également à partir de cette époque que se précise la localisation des gènes spécifiques à chaque type de CDA.

3. Epidémiologie

Les CDA sont des maladies rares ou orphelines, ce qui explique probablement leur méconnaissance et la difficulté à connaître avec précision leur incidence. En se référant aux cas rapportés dans la littérature (depuis leur description en 1967 et jusqu'en 2009), au registre national allemand ainsi qu'au registre international italien, H. Heimpel dénombre 122 cas de CDA de type I (concernant 109 familles) et 367 cas de CDA de type II (concernant 316 familles) (12). Il est noté une prédominance des CDA de type II, avec trois cas de CDA de type II pour un seul cas de CDA de type I.

En France, H. Heimpel note 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.

L'incidence cumulée estimée en Europe est de 0,24 cas de CDA de type I par million d'habitants et de 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, cette incidence est 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), et le

nombre estimé de porteurs hétérozygotes des anomalies génétiques les plus fréquemment retrouvées est évalué respectivement à 1.254 et 1.514 personnes.

Il ne semble pas exister de prédominance ethnique, puisque des cas sont rapportés sur tous les continents.

4. Diagnostic

A. Généralités

Les CDA appartiennent aux syndromes d'insuffisance médullaire constitutionnelle.

Le diagnostic de CDA nécessite la présence de quatre critères, à savoir :

- 1) une *anémie* et/ou un *ictère* présent(s) depuis la naissance ;
- 2) une *érythropoïèse inefficace* ;
- 3) des *anomalies morphologiques typiques* des érythroblastes sur le médullogramme ;
- 4) l'*exclusion d'un diagnostic différentiel* (hémoglobinopathies, anémies sidéroblastiques congénitales) (13–20).

Sur le plan clinique, il n'existe pas de point d'appel spécifique en faveur d'une CDA. Certaines malformations touchant les extrémités sont retrouvées. Parfois, un autre diagnostic initial est retenu, quel que soit l'âge de révélation de la pathologie (le plus souvent, il est suspecté une sphérocytose héréditaire).

Sur le plan biologique, il peut être difficile de retrouver les valeurs biologiques des examens réalisés à la naissance. Les investigations radio-isotopiques utilisées autrefois pour l'étude cinétique du fer étant désormais d'accès moins aisé, l'érythropoïèse inefficace est évoquée devant une réticulocytose inadaptée au degré de l'anémie, une hyperbilirubinémie à prédominance libre et une haptoglobine diminuée ou indosable.

Sur le plan cytologique, le frottis sanguin objective une anisopoïkilocytose (hématies de taille et de morphologie différentes), des ponctuations basophiles et quelques érythroblastes polychromatophiles ou acidophiles. La moelle est hypercellulaire, avec un ratio érythroïde/myéloïde entre 4 et 10 (pour une normale comprise entre 0,3 et 1). Quant aux anomalies morphologiques, elles concernent le plus souvent les derniers stades de l'érythropoïèse et sont propres à chaque type de CDA. A noter qu'au cours de l'hématopoïèse normale, certaines de ces anomalies peuvent être observées, mais dans une proportion moindre (moins de 4% d'érythroblastes binucléés ou multinucléés, moins de 2% de ponts chromatiniens ou de ponctuations basophiles). Le diagnostic de CDA est retenu sur l'association de ces anomalies morphologiques, ainsi que sur leur fréquence élevée. L'analyse morphologique en microscopie optique demeure donc la première étape lors du diagnostic de toute dysérythropoïèse congénitale. La microscopie électronique peut être d'un grand apport (21,22).

Sur le plan génétique, les mutations retrouvées compromettent la réplication de l'ADN et la division cellulaire, ce qui explique le défaut de l'érythropoïèse terminale. Le mode de transmission desdites mutations est différent selon le type de CDA.

L'ensemble des caractéristiques cliniques, biologiques et génétiques est résumé dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Résumé des caractéristiques des CDA selon leur type (adapté de A. Iolascon et al., *Blood*, 2013 (18))

Type de CDA	I	II	III (familiale)	III (sporadique)	Autres
Transmission	Autosomique récessive	Autosomique récessive	Autosomique dominante	Variable	Autosomique dominante, liée à l'X ou récessive
Cas rapportés	>300	>450	3 familles	<20	~70
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
----------------------------	-----------------------	----------	---------------------------------	----------	----------

B. CDA de type I ou CDA-I

De transmission autosomique récessive, il s'agit du deuxième type de CDA le plus fréquent. Elle est liée dans plus de 80% des cas à une mutation du gène CDAN1 (pour *codanin-1*, en 15q15.2), codant pour la synthèse d'une protéine de 1.226 acides aminés, la codanine, qui joue un rôle dans l'assemblage du nucléosome et dans la régulation du cycle cellulaire ; il s'agit alors des CDA de type I_a (23–27).

Une deuxième mutation est décrite dans les CDA de type I, touchant le gène C15ORF41 (en 15q14) et définissant les CDA de type I_b. Ce gène semble coder pour une protéine impliquée dans la ségrégation des chromosomes (28–30).

L'anémie est souvent modérée, entre 8 et 11g/dl, arégénérative ou faiblement régénérative, et macrocytaire (VGM entre 100 et 120fl). Il existe une dépendance transfusionnelle dans 10% des cas.

Le frottis médullaire retrouve des anomalies du noyau et/ou de la chromatine dans 30 à 60% des érythroblastes polychromatophiles, ainsi qu'un remplacement des cellules graisseuses par des cellules hématopoïétiques. En microscopie optique, il est observé des ponts chromatiniens pathognomoniques, entre deux noyaux de cellules différentes ou d'une même cellule (1 à 3% des érythroblastes) [Figure 1]. Les noyaux sont souvent de taille et de contenu différents. L'étude en microscopie

électronique révèle un aspect en « fromage suisse » ou « gruyère » (« *Swiss-cheese appearance* »), lié à une densité plus importante de l'hétérochromatine qui s'agrège en mottes et contient de petites vacuoles translucides (50% des érythroblastes) [Figure 2]. Il est également noté des invaginations du cytoplasme au travers des pores nucléaires (31,32).

A contrario des CDA de type II, il n'existe pas de test biologique spécifique. Il existe sur le plan clinique certaines malformations évocatrices, touchant le plus souvent les extrémités (une ou plusieurs syndactylies, une ou plusieurs phalanges manquantes, l'absence d'ongle), voire une petite taille ou une hyperpigmentation cutanée (33–35).

Concernant ces malformations, il est difficile de faire la part des choses entre ce qui peut être lié au contexte familial (consanguinité importante dans les familles bédouines israéliennes) et ce qui peut être lié à la pathologie (par exemple, l'atteinte hypophysaire liée à l'hémochromatose secondaire peut être responsable d'une petite taille) (36,37).

Sur le plan thérapeutique, l'interféron-alpha (IFN- α) a prouvé son efficacité dans les CDA de type I, avec une élévation de l'hémoglobine, et une diminution de la dysérythropoïèse et de la surcharge martiale (38).

C. CDA de type II ou CDA-II

De transmission autosomique récessive, il s'agit du type le plus fréquent de CDA. Il existe dans 86% des cas une mutation du gène SEC23B (en 20p11.23), codant

pour la synthèse d'une protéine impliquée dans le trafic cellulaire des vésicules produites par le réticulum endoplasmique (39–44).

Sur le plan clinique, il est fréquemment retrouvé un ictère (90% des cas), une splénomégalie (70% des sujets) et une hépatomégalie (45% des patients).

L'anémie est souvent modérée (30% des patients ont une hémoglobine supérieure à 11g/dl), avec une réticulocytose plus adaptée que dans les CDA de type I, à tendance normocytaire ou parfois macrocytaire.

Le frottis médullaire retrouve 10 à 30% d'érythroblastes binucléés ou multinucléés (noyau de taille et de contenu identiques), et parfois une division nucléaire incomplète [**Figure 1**]. L'étude en microscopie électronique révèle un aspect de double-membrane au niveau de la membrane cytoplasmique, originaire du réticulum endoplasmique (45) [**Figure 2**]; certains auteurs avancent l'hypothèse que cette double-membrane empêcherait l'expulsion du noyau, et donc la division cellulaire, expliquant la multinucléarité (46). A noter que cette double-membrane peut s'observer dans les érythroblastes mais également dans les érythrocytes. Il peut également être retrouvé des macrophages bleu pâle, avec un aspect pseudo-Gaucher (les macrophages présentent des inclusions lipidiques en aiguilles, biréfringentes, par phagocytose des érythroblastes médullaires), ainsi que des images de caryorrhesis (47).

Deux tests biologiques sont spécifiques des CDA-II. 1) Le test de Ham est positif (les hématies du patient sont incubées en milieu acide avec du sérum provenant d'individus normaux), traduisant une sensibilité excessive de la membrane érythrocytaire à l'action lytique du complément. Cette spécificité est à l'origine d'un

autre nom sous lequel les CDA-II sont également reconnues (HEMPAS, pour *Hereditary Erythroblastic Multinuclearity with a Positive Acidified Serum test*). 2) L'utilisation d'une technique particulière d'électrophorèse protéique (SDS-PAGE pour *Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis*) révèle un aspect plus fin et une migration plus rapide des bandes 3 (échangeur anionique) et 4.5 (transporteur de glucose), liés à un défaut de glycosylation (48,49). Cette anomalie membranaire, à l'origine d'une fragilité plus grande, explique probablement la composante hémolytique plus importante retrouvée dans les CDA-II.

Sur le plan thérapeutique, la splénectomie semble bénéficier aux patients présentant une CDA-II (50), d'autant plus si la composante hémolytique à l'origine de l'anémie est prononcée.

D. CDA de type III ou CDA-III

Les CDA de type III se distinguent des deux formes précédentes à plusieurs égards.

En premier lieu, elles sont moins fréquentes et il en existe deux formes. Une forme familiale, de transmission autosomique dominante. Trois familles connues font l'objet d'études, notamment une famille suédoise avec trente-quatre membres atteints sur cinq générations (5), mais également une famille américaine avec dix membres atteints sur trois générations (4), et une famille argentine avec huit membres atteints (51). Il existe également une forme sporadique, de transmission autosomique récessive ou survenant *de novo* (52).

En deuxième lieu, l'aspect cytologique retrouve des érythroblastes géants multinucléés, pouvant évoquer ceux observés lors de la phase de régénération au décours d'une érythroblastopénie infectieuse (liée au parvovirus B19) [Figure 1]. Les noyaux sont d'aspect différent en microscopie électronique et il peut être retrouvé des inclusions intra-érythroblastiques ressemblant à des dépôts de chaînes de globine (53).

En troisième lieu, les patients suédois ne nécessitent jamais de transfusion et ne présentent jamais d'hémochromatose secondaire. En effet, il existe une hémolyse intravasculaire s'accompagnant d'une hémossidérinurie. Une splénomégalie est rarement retrouvée.

Enfin, il existe au sein de la famille suédoise des anomalies rétinienne associées (dégénérescence maculaire, stries angioïdes), des cas de gammopathies monoclonales ainsi que de myélome multiple (54). La répétition des prélèvements médullaires sur 10 à 25 ans a permis d'objectiver une stabilité de l'hyperplasie érythroïde.

Les CDA de type III sont liées à une mutation non-sens (ou *nonsense*) de KIF23 (pour *Kinesin Family*, en 15q21), qui code pour une protéine ubiquitaire régulant la séparation des cellules-filles au cours de la mitose (MKLP1 pour *Mitotic Kinesin-Like Protein 1*) (55–58).

E. Autres types de CDA ou CDA-v

Certains patients remplissent tous les critères de CDA mais ne présentent aucune spécificité morphologique ou biochimique nous permettant de les classer en type I, II ou III. En 1998, S.N. Wickramasinghe a proposé une extension de la classification initiale proposée par H. Heimpel et F. Weindt (en 1968) (11).

Nous distinguons les *CDA de type IV* ou *CDA-IV*, qui possèdent les caractéristiques morphologiques des CDA de type II (bi- ou multinucléarité, aspect de double-membrane) sans positivité du test de Ham (59). Il existe des inclusions au sein des érythroblastes et des érythrocytes, un déficit en CD44 et en aquaporine-1, ainsi qu'une élévation de l'hémoglobine fœtale (HbF) et la persistance de chaînes embryonnaires ϵ (*epsilon*) et ζ (*zêta*). La clinique peut être marquée par un retard mental et des anomalies neurologiques, une anémie sévère nécessitant un support transfusionnel régulier. L'on note une mutation de KLF1 (pour *Krüppel-Like Factor 1* en 19p13.2), codant pour un facteur de transcription (60–62).

Les *CDA de type V* (dysérythropoïèse congénitale sans dysplasie significative) et *de type VI* (dysérythropoïèse mégaloblastique sans carence vitaminique) sont également individualisées.

D'autres entités sont décrites : *CDA avec érythroblastose post-splénectomie* (caractéristiques morphologiques des CDA de type II et négativité du test de Ham), *CDA avec inclusions intra-érythroblastiques*, et enfin *érythropoïèse inefficace congénitale avec hyperplasie érythroïde sans dysplasie* (63–68).

Ces variantes de CDA regroupent un large panel de pathologies, comprenant également la thrombopénie liée à l’X avec ou sans anémie dysérythropoïétique (mutation du gène GATA1, un facteur de transcription de l’érythropoïèse et de la thrombopoïèse) et le syndrome de Majeed (ostéomyélite multifocale chronique récidivante, CDA et dermatose inflammatoire).

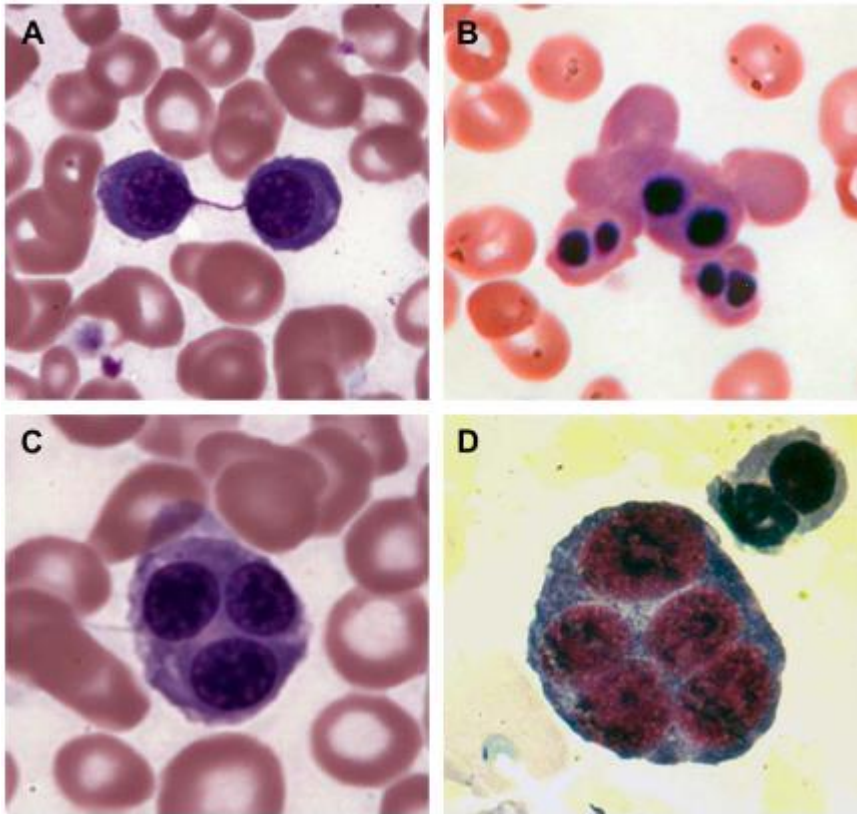


Figure 1. Microscopie optique de frottis médullaires illustrant les anomalies nucléaires de différents types de CDA (courtesy of H. Heimpel, Ulm, Germany).

A. Pont interchromatinien entre deux érythroblastes (CDA-I). **B.** Trois érythroblastes binucléés, avec des noyaux de structure et de taille identiques (CDA-II). **C.** Erythroblastes trinucléés, pouvant se rencontrer dans tout type de CDA. **D.** Erythroblaste géant multinucléé (CDA-III).

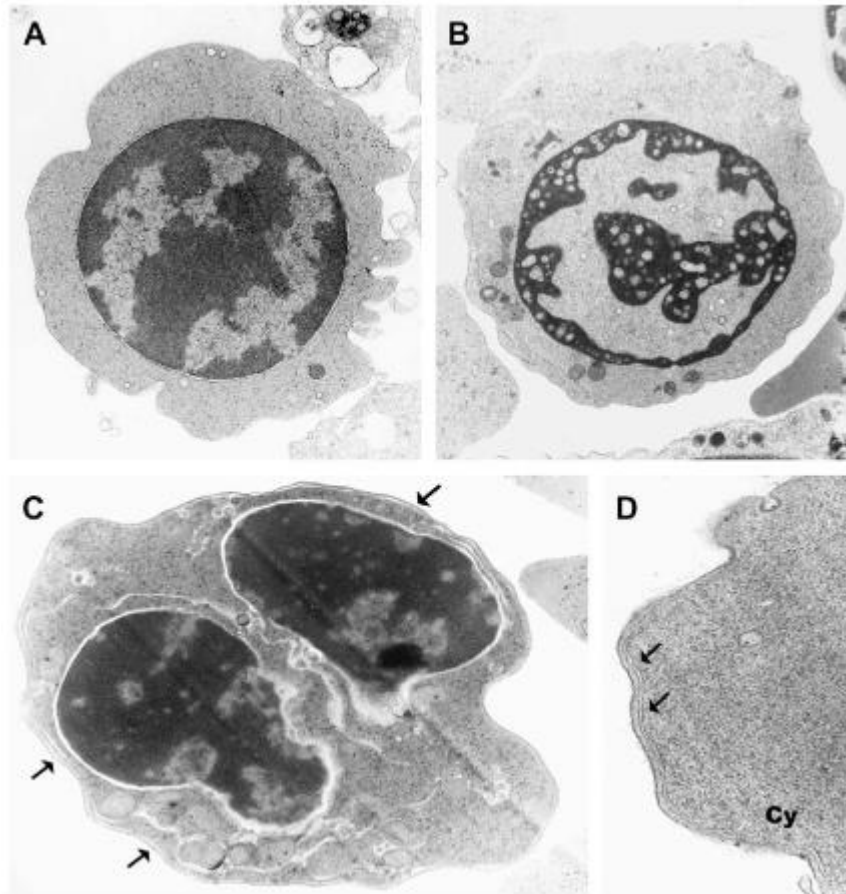


Figure 2. Microscopie électronique de frottis médullaires illustrant les anomalies nucléaires des CDA de type I et II (*courtesy of H. Heimpel, Ulm, Germany*). **A.** Erythroblaste normal **B.** Aspect d'« éponge » ou de « fromage suisse » de l'hétérochromatine d'un érythroblaste chez un patient atteint de CDA-I **C.** et **D.** Aspect de double-membrane (flèches) sous la membrane cytoplasmique, dérivé du réticulum endoplasmique.

5. Complications

Les deux principales complications des CDA sont les pathologies lithiasiques et la surcharge martiale, qu'elles partagent avec d'autres causes d'anémie avec érythropoïèse inefficace (13–19).

Les lithiases biliaires sont de nature pigmentaire, liées à l'hémolyse chronique. Elles surviennent généralement avant l'âge de quarante ans et nécessitent le recours à la cholécystectomie.

La surcharge martiale est liée à une augmentation de l'absorption du fer au niveau intestinal et peut être aggravée par les transfusions. Il est rapporté des situations au cours desquelles l'anémie peut s'aggraver de façon plus ou moins brutale, nécessitant un support transfusionnel : une infection, une grossesse, une maladie intercurrente. L'hémochromatose secondaire qui en résulte apparaît entre vingt et soixante ans et n'est pas aggravée par une mutation du gène HFE. Elle est liée à la répression de la production hépatique d'hepcidine par l'érythroferrone, synthétisée par les érythroblastes du fait de la dysérythropoïèse.

Il est remarquable que les protéines affectées dans le cadre des CDA soient d'expression ubiquitaire mais avec des manifestations principalement érythroïdes.

6. Traitement

A. Généralités

La surveillance et le traitement retenus pour un patient donné dépendent de son âge, du type de CDA, de la sévérité de l'anémie et de ses comorbidités (13–19).

Les mesures indispensables lors de la prise en charge d'une anémie dysérythropoïétique congénitale sont l'évaluation et le traitement d'une surcharge martiale. L'évaluation repose sur des mesures indirectes, non invasives, avec le dosage de la ferritine plasmatique (de façon annuelle en l'absence de surcharge et de façon plus rapprochée en cas d'hémochromatose) et la réalisation d'une IRM hépatique et cardiaque. Quant au traitement, il s'inspire des recommandations établies dans les thalassémies (69). Selon le taux d'hémoglobine du patient et son souhait, l'on peut s'appuyer sur des saignées itératives ou un traitement chélateur (par voie orale, de type *déférasirox*, ou par voie parentérale, de type *déféroxamine*).

L'éducation thérapeutique tient un rôle majeur, du fait du caractère asymptomatique de la surcharge martiale et du risque de complications irréversibles liées à l'hémochromatose (cirrhose hépatique et carcinome hépato-cellulaire, insuffisance cardiaque sur cardiomyopathie dilatée, insuffisance thyroïdienne ou gonadotrope, diabète secondaire, ostéoporose fracturaire).

B. Interféron-alpha

L'interféron-alpha permet, par un mécanisme méconnu, d'améliorer le taux d'hémoglobine chez de nombreux patients atteints de CDA-I. La posologie recommandée est de dix millions d'unités d'interféron-alpha par semaine. L'utilisation d'interféron-alpha-2_b pégylé s'est également avérée efficace, à raison de cinquante microgrammes hebdomadaires. Il s'agit d'un traitement suspensif.

C. Splénectomie

L'utilisation de la splénectomie s'est avérée intéressante dans les CDA-II, où il existe une composante hémolytique à l'anémie (liée aux anomalies membranaires). La splénectomie permet une augmentation de l'hémoglobine, une diminution voire un amendement des transfusions, et la possibilité de recourir aux saignées.

Les recommandations s'inspirent de celles déjà proposées pour la sphérocytose héréditaire, à savoir : la présence d'une anémie sévère ou d'une splénomégalie symptomatique.

Comme pour toute autre indication de splénectomie, l'éducation thérapeutique est primordiale, du fait du risque infectieux (réalisation de vaccinations avant le geste, antibiothérapie prophylactique à discuter, sensibilisation aux signes devant amener à consulter en urgence) et du risque thrombo-embolique.

D. Autres

Certains cas d'allogreffe médullaire sont rapportés dans la littérature, dans des formes très sévères de CDA, avec un bénéfice intéressant. Certains patients ont également reçu des injections d'érythropoïétine (EPO), avec plus ou moins d'efficacité. En revanche, il n'est pas noté de bénéfice à la prescription de corticoïdes, de folates ou de vitamine B12 seuls.

Objectifs

Depuis leurs premières descriptions dans les années 1950 et 1960, les CDA ont connu un intérêt croissant et de grandes avancées, à la fois sur les plans diagnostique, physiopathologique, génétique et thérapeutique. Ces progrès ont été rendus possibles grâce au suivi de familles (notamment les familles de bédouins israéliens suivies par H. Tamary et la famille suédoise du comté de Västerbotten), ainsi qu'à la mise en place d'un registre international italien par A. Iolascon (*International Registry of CDA II*, à Naples) et d'un registre national allemand par feu H. Heimpele (*German Registry of Congenital Dyserythropoietic Anemia*, à Ulm). Des cas pédiatriques français de CDA ont été associés à nombre de publications de ces auteurs, preuve de l'intérêt français porté à ce type d'anémie congénitale.

Il nous a paru intéressant de mettre en place un registre national français, rassemblant les cas de CDA diagnostiqués en hématologie pédiatrique et adulte. Ceci en vue de répondre à de nombreuses questions, déjà soulevées ou méritant de s'y intéresser, comme : l'incidence des CDA en France, la médiane de survie des CDA et les causes de décès, la réponse et la durée de certains traitements (interféron-alpha et splénectomie notamment), l'importance de l'hémochromatose secondaire, l'existence d'une corrélation génotype-phénotype, et la mise en évidence de nouvelles mutations.

De plus, l'intérêt de ce registre nous paraissait double, car il nous permettrait de mieux connaître les CDA françaises mais également d'envisager par la suite d'autres études (caractérisation des CDA non expliquées sur le plan génétique avec recherche et mise en évidence de nouvelles mutations ou de nouveaux gènes,

essais thérapeutiques inspirés de ceux menés à propos d'autres causes de dysérythropoïèse constitutionnelle), ainsi que d'envisager potentiellement la rédaction de recommandations, en collaboration avec nos confrères étrangers.

Le présent travail rapporte les premiers résultats issus de ce registre national, à partir des premiers patients inclus.

Méthodes

Il s'agit d'une cohorte nationale, multicentrique, descriptive et évaluative, s'appuyant sur des données cliniques, biologiques, iconographiques et génétiques, avec un suivi longitudinal (l'ensemble de ces données ayant été obtenues dans le cadre du diagnostic et du suivi classiques des patients).

1. Sources

En vue d'être le plus exhaustif possible, nous avons dans un premier temps travaillé à partir du *listing* des analyses réalisées dans le Service d'Hématologie Biologique de l'Hôpital Robert Debré (Pr L. Da Costa), dans le cadre d'une suspicion de CDA, entre mai 2010 et novembre 2016 (en ne retenant que les patients français). A partir de cette liste, nous avons contacté par voie électronique les médecins référents.

Dans un second temps, nous avons contacté individuellement des praticiens hospitaliers français, de centres hospitaliers universitaires ou généraux, exerçant dans des services d'hématologie clinique ou biologique, de pédiatrie ou de médecine interne. Nous leur avons adressé un courrier électronique, mentionnant le sujet de notre étude, en vue de savoir s'ils avaient des patients avec un diagnostic ou une suspicion diagnostique de CDA, n'ayant jusqu'à présent pas encore bénéficié d'une enquête génétique.

Enfin, nous avons informé nos confrères hématologues, pédiatres et internistes, de la mise en place de notre registre, lors de congrès scientifiques ou de réunions de

groupes de recherche. Nous avons également repris les premières données collectées sur le sujet, lors du travail de thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en médecine du Dr A. Guth, portant sur les CDA pédiatriques.

2. Critères diagnostiques

Étaient considérés comme porteurs d'une CDA les patients ayant un tableau clinique, biologique et cytologique compatible avec le diagnostic, ainsi qu'une histoire naturelle (voire familiale) et des complications déjà rapportées dans la littérature.

Étaient inclus les patients présentant l'ensemble des critères suivants :

- une anémie chronique, de révélation néonatale ou plus tardive, compliquée ou non d'une hémochromatose secondaire ;

- des stigmates d'hémolyse en faveur d'une érythropoïèse inefficace ;

- des anomalies cytologiques sur le frottis médullaire, caractéristiques d'une dysérythropoïèse,

et accessoirement :

- une mutation spécifique de CDAN1, de C15ORF41, de SEC23B, de KIF23 ou de KLF1 ;

- une histoire familiale évocatrice.

Étaient exclus les patients pour lesquels un diagnostic différentiel était retenu *a posteriori* de la demande d'analyse génétique (mise en évidence d'une autre

mutation, examen foetopathologique non compatible, relecture du myélogramme non en faveur d'une dysérythropoïèse, histoire naturelle non compatible).

3. Cahier d'observation

Les données cliniques et biologiques étaient récupérées à partir des dossiers médicaux des patients, au format papier ou informatisé, via un cahier d'observation ou CRF (pour *Case Report Form*) [**Annexe 1**]. Elles étaient recueillies par le médecin référent, un attaché de recherche clinique ou nous-même.

Le cahier d'observation s'inspire de celui utilisé par le Dr A. Guth, avec l'ajout d'items complémentaires, notamment : l'existence ou non de malformations (données contradictoires dans la littérature), l'étude en microscopie électronique (d'une grande aide au diagnostic), les résultats de l'électrophorèse des protéines de membrane du globule rouge et de l'ektacytométrie (permettant souvent la distinction entre une CDA et une sphérocytose héréditaire), les caractéristiques de la surcharge martiale (complication majeure des CDA), la qualité de la réponse au traitement ainsi que les durées de réponse et de traitement (notamment quant à l'interféron-alpha et à la splénectomie), etc.

Il était également demandé une copie de l'hémogramme et du médullogramme initiaux (microscopie optique et microscopie électronique).

4. Législation

A. Sur le plan théorique

Après avis favorable du Comité Interne d’Ethique de la Recherche médicale du Groupement des Hôpitaux de l’Institut Catholique de Lille (GHICL), nous avons déposé notre dossier auprès du Comité Consultatif sur le Traitement de l’Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS). Après quelques modifications et renseignements complémentaires de notre part, le CCTIRS nous a rendu un avis favorable en mars 2017. Dès lors, le recueil des données a pu être initié.

A noter que depuis juillet 2016, la Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (CNIL) a édicté une méthodologie de référence (MR-003) ne nécessitant pas le consentement des personnes mais une simple non-opposition dans le cadre d’une recherche non interventionnelle (s’appliquant à notre travail). L’information individuelle des patients est obligatoire et seules les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche sont collectées.

Cette méthodologie a été reconnue conforme par le GHICL et inscrite au registre.

B. Sur le plan pratique

- Recherche de mutations

Le screening des mutations est effectué par séquençage Sanger, sur séquenceur ABI 3130xl *Genetic Analyzer* – *Applied Biosystems*, après amplification des exons et des régions flanquantes par PCR simplex, dans le Service d'Hématologie Biologique de l'Hôpital Robert Debré.

- Recueil du consentement

Nous avons envoyé une notice d'information au médecin référent du patient, adaptée aux circonstances (notice d'information à l'attention d'un patient mineur entre 7 et 12 ans ou entre 13 et 17 ans, à l'attention des parents d'un patient mineur, ou à l'attention d'un patient majeur) [**Annexes 2, 3 et 4**]. Le médecin référent aborde le sujet de notre étude au cours d'une consultation de suivi et recueille l'opposition ou la non-opposition du patient (ou celle de ses parents). Le patient est informé de son droit de retrait du registre à tout moment, sans conséquence sur la prise en charge (les données déjà collectées ne seront plus utilisées le cas échéant), ainsi que de la possibilité d'être informé des résultats globaux de l'étude, par l'intermédiaire de son médecin référent.

- Anonymisation des données

Les CRF ne comportent aucune mention du nom et du prénom. Seuls sont indiqués : le numéro de saisie, la date de naissance, ainsi que la première lettre du nom et du prénom.

- Conservation des données – *Data management*

Les données cliniques, biologiques et génétiques sont recueillies sur une base de données de type Access, sur un serveur sécurisé du GHICL, à partir des CRF envoyés par le médecin référent ou complétés par nos soins.

Il est possible de générer des extractions à partir de cette base, afin que chaque centre puisse avoir une copie numérique du CRF complété.

- Conservation des échantillons

La DNAtèque est située à l'Hôpital Universitaire Robert Debré, dans le Service d'Hématologie Biologique du Professeur L. Da Costa. Les échantillons envoyés dans le cadre de la prise en charge diagnostique des CDA sont accompagnés d'un consentement du patient (en cas de patient majeur) ou de ses parents (en cas de patient mineur). Ces échantillons sont analysés et conservés au sein du laboratoire, suite à l'autorisation de constitution de collection biologique obtenue par le service du Pr L. Da Costa.

5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par la cellule biostatistiques du Département de Recherche Médicale du GHICL. Les données ont été analysées avec le logiciel R 3.2.5 (logiciel gratuit, *open source* et multiplateforme).

A. Analyse descriptive

Pour les variables qualitatives, l'effectif et la fréquence de chaque modalité ont été calculés. Pour les variables quantitatives, la moyenne, l'écart-type, la médiane et les quartiles à 25% et 75% ont été calculés. La moyenne et l'espace interquartile (EIQ, différence entre le 1^{er} le 3^{ème} quartile) seront rapportés le plus souvent.

B. Analyse comparative

Un test de Fisher exact a été utilisé afin de comparer les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives, un test de Kruskal-Wallis a été utilisé, en vue de comparer le type de CDA, et un test de Wilcoxon en vue de comparer le type de mutation. Un seuil de significativité de 5% (*p-value*) a été utilisé dans l'ensemble des analyses, sans correction de multiplicité.

Résultats

1. Constitution de la population d'étude

En nous basant sur le registre des analyses génétiques réalisées dans le Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Robert Debré, nous retenons 196 personnes adressées pour une recherche génétique dans le cadre d'une suspicion de CDA ou pour confirmation sur le plan moléculaire, entre mai 2010 et novembre 2016. Parmi elles, 69 cas pédiatriques (35% des patients, dont 15 fœtus, et une moyenne d'âge de 5,6 ans lors du prélèvement) et 127 cas adultes (65% des patients, moyenne d'âge de 39 ans lors du prélèvement).

Parmi eux, 42 sont exclus de notre population d'étude (dont 7 familles rassemblant 24 personnes), pour les raisons suivantes : mutation de GATA1 (10), autre diagnostic (12), absence d'ADN disponible (12), absence de renseignement (4) ou d'argument franc en faveur d'un diagnostic de CDA (7). Par conséquent, ne demeurent que 154 personnes, parmi lesquelles 81 *propositus* ou apparentés malades, et 73 apparentés sains.

Grâce à l'enquête menée auprès des praticiens hématologues adultes et pédiatres, ainsi que des praticiens internistes, nous avons inclus six patients supplémentaires : deux ayant déjà bénéficié d'une recherche génétique (antérieurement à mai 2010), le jumeau d'un patient du registre, une patiente perdue de vue jusque notre prise de contact, une patiente adressée en 2017 et une patiente dont le suivi médical erratique n'a pas permis de réaliser les prélèvements dédiés.

Nous retenons donc une population totale de 87 *propositus* et apparentés malades.

2. Caractéristiques de la population d'étude

Les 87 patients retenus se répartissent de la façon suivante : 32 cas de CDA-I (37%), 40 cas de CDA-II (46%) et 15 autres types de CDA (dont 1 cas de CDA-IV ; 17%) ; il n'est pas retrouvé de CDA-III. Le ratio CDA-II/CDA-I est de 1,25. La moyenne d'âge des patients au moment de l'analyse est de 21 ans (allant du diagnostic anténatal à 70 ans) et il existe une discrète prédominance féminine (52% des sujets).

Nous sommes parvenus à récupérer les données de 47 patients, dont 14 apparentés (parmi lesquels 2 paires de jumeaux), soit un total de 40 familles. Parmi eux, 23 cas de CDA-I (49%), 19 cas de CDA-II (40%) et 5 cas de CDA autres (11%).

3. Patients du groupe CDA-I

A. Démographie

Parmi nos 23 patients porteurs d'une CDA de type I, nous retrouvons un *sex-ratio* équilibré (12 hommes et 11 femmes). Il existe 11 apparentés, avec cinq fratries de deux personnes et un patient dont le père présente un diagnostic évocateur de CDA.

B. Au diagnostic

L'âge moyen au diagnostic est de 10 ans, après une enquête étiologique d'environ 4,7 ans.

Au cours de la grossesse, 2 patients (9%) ont présenté une anémie *in utero* ayant nécessité un support transfusionnel. Nous retrouvons 13 patients (56,5%) ayant présenté une anémie néonatale, dont 11 ont été transfusés. Le poids moyen à la naissance est de 2.400g.

A la naissance, il est noté un ictère chez six patients (26%) et une splénomégalie chez cinq patients (22%).

L'anémie initiale est modérée (valeur moyenne de 9g/dl, EIQ : 7,9-10,8), avec un VGM augmenté (valeur moyenne à 107fl, EIQ : 97-116,1) et des réticulocytes inadapés (valeur moyenne à 90G/l, EIQ : 40-107). Le frottis sanguin révèle une anisopoïkilocytose, quelques ponctuations basophiles au sein des érythrocytes et parfois la présence d'érythroblastes circulants. Il existe des signes d'hémolyse, avec une bilirubine augmentée (valeur moyenne à 23mg/l, EIQ : 6-25), une haptoglobine effondrée et une élévation des LDH (valeur moyenne à 2.328UI/l, EIQ : 413-723). La ferritine est augmentée (valeur moyenne à 555ng/ml, EIQ : 302-642), avec notamment 2 patients (9%) présentant une valeur supérieure à 1.000ng/ml.

C. Médullogramme

Plus des trois-quarts des patients (19/23, soit 82,6%) ont bénéficié de la réalisation d'un médullogramme. Les anomalies cytologiques décrites sont les

suivantes : présence de ponts chromatiniens (14/19, soit 73,6%), augmentation du nombre d'érythroblastes matures (valeur moyenne à 45,5%, EIQ : 42-54), présence d'érythroblastes binucléés (11/19, soit 57,9%). La microscopie électronique est réalisée chez six patients (31%).

D. Génétique

Tous les patients ont bénéficié de la recherche d'une mutation de CDAN1. Seuls quinze patients (65,2%) sont porteurs d'au moins une mutation dudit gène : une mutation (3 patients), deux mutations (11), résultat non retrouvé (1).

Un couple de jumeaux est porteur d'une mutation de C15ORF41.

E. Evolution

Il existe des malformations chez huit de nos patients (40,9%), avec essentiellement des anomalies osseuses (anomalie de la cage thoracique : 2 ; anomalies des extrémités : 3 ; petite taille : 3).

Une splénomégalie est retrouvée chez neuf patients (42,9%), précédant (2 patients), accompagnant (3) ou apparaissant après le diagnostic (2). Quatre patients (19%) ont présenté des complications lithiasiques (principalement dans l'année suivant le diagnostic) et autant de patients ont bénéficié d'une cholécystectomie (il ne s'agissait pas toujours des mêmes patients).

A noter la survenue d'un cancer gynécologique sous traitement par IFN- α .

Sur le plan biologique, l'hémoglobine maximale rapportée est en moyenne à 11,7g/dl (EIQ : 10,6-12,3) et minimale en moyenne à 8,6g/dl (EIQ : 7,8-10).

Trois patients (13%) présentent une surcharge martiale ; leur ferritine initiale était en moyenne à 866ng/ml (contre 555 pour l'ensemble des patients). Parmi eux, seule une patiente était transfusée. Cette surcharge martiale était responsable de complications d'organe (diabète, retard de croissance, atteinte myocardique, hypogonadisme, atteinte articulaire).

Le seul décès noté est une mort fœtale *in utero* avec un diagnostic posé grâce à l'autopsie et à la génétique.

F. Traitement

Trois patients (13%) ont reçu de l'IFN- α , durant plusieurs mois ou années (jusque neuf ans). Deux patients ont une réponse efficace.

Au moins 56% des patients (13/23) ont été transfusés, parmi lesquels 69% (9/13) uniquement la première année. Seule une patiente demeure dépendante sur le plan transfusionnel : une patiente est devenue indépendante après allogreffe et deux autres ont vu leurs besoins s'amender avec le temps. Le nombre moyen d'épisodes transfusionnels est de treize (avec un maximum de quatre-vingts), marqué par des besoins plus importants au cours de la grossesse, d'une infection ou en péri-opératoire.

Quant au traitement chélateur du fer, 11 patients (47,8%) en ont bénéficié, dont 9 sont toujours sous déférasirox.

Enfin, concernant les autres traitements : deux patients (8,7%) ont été splénectomisés (un pour une erreur diagnostique, un sans efficacité), cinq patients (22,7%) ont été saignés et deux ont reçu de l'érythropoïétine.

G. Diagnostic initial

Dix patients (43,5%) ont été suivis pour un autre diagnostic avant que ne fût posé celui de CDA : trois pour une anémie constitutionnelle, deux pour un syndrome myélodysplasique, deux pour une anémie mégalo-blastique, deux pour une anémie hémolytique et un pour une hémochromatose.

Par ailleurs, un patient était adressé après la survenue d'une lithiase pigmentaire, du fait d'un antécédent familial de CDA.

4. Patients du groupe CDA-II

A. Démographie

Parmi nos patients porteurs d'une CDA de type II, nous retrouvons également un *sex-ratio* équilibré (10 hommes et 9 femmes). Il existe 8 apparentés, avec deux fratries complètes (à noter quatre patients ayant un apparenté pour lequel nous n'avons pas pu récupérer les données). Nous observons une seule notion de consanguinité dans la famille.

B. Au diagnostic

L'âge moyen au diagnostic est de 14 ans, après une enquête étiologique d'environ 5,7 ans.

Lors de la grossesse, seul un patient a présenté une anémie *in utero* ayant nécessité un support transfusionnel et se solvant par une interruption médicale de grossesse. Nous notons 6 patients (35,3%) ayant présenté une anémie néonatale, dont 4 ont été transfusés. Le poids moyen à la naissance est de 2.810g.

A la naissance, il est retrouvé un ictère chez cinq patients (26,3%) et une splénomégalie chez deux patients (10,5%).

L'anémie initiale est également modérée (valeur moyenne de 9,3g/dl, EIQ : 7,6-11,6), avec un VGM normal (valeur moyenne à 91,1fl, EIQ : 84,6-92,9) et une réticulocytose inadaptée (valeur moyenne à 82G/l, EIQ : 56-97,5). Il est retrouvé des signes d'hémolyse, avec une bilirubine augmentée de façon plus conséquente (valeur moyenne à 32,6mg/l, EIQ : 21-41), une haptoglobine effondrée et une élévation moindre des LDH (valeur moyenne à 510UI/l, EIQ : 346-502). La ferritine est augmentée (valeur moyenne à 794ng/ml, EIQ : 154-1352), avec 5 patients (26%) présentant une valeur supérieure à 1.000ng/ml.

C. Médullogramme et électrophorèse des protéines membranaires

Quatorze patients (73,7%) ont bénéficié de la réalisation d'un médullogramme. Les anomalies cytologiques décrites sont les suivantes : présence de ponts chromatiniens (un patient, 9%), présence d'érythroblastes binucléés (huit patients,

73%) avec une valeur moyenne de 21,1% (EIQ : 17-23). A noter que des cellules de type Gaucher ont été décrites chez trois patients. La microscopie électronique est réalisée chez quatre patients (28,6%).

L'électrophorèse des protéines membranaires est réalisée chez dix patients (62,5%), permettant dans la moitié des cas d'évoquer le diagnostic de CDA-II.

D. Génétique

La majorité des patients (18/19, soit 94,7%) a bénéficié de la recherche d'une mutation de SEC23B. Dix-sept patients ont au moins une mutation de ce gène : une mutation (5 patients), deux mutations (12) ; le dossier d'une patiente est en cours d'analyse.

E. Evolution

Il n'est pas retrouvé de malformation récurrente.

Une splénomégalie est présente chez davantage de patients (12/19, soit 63%). De même, il existe plus de complications lithiasiques, chez 42% des patients (8/19). Onze patients (61%) ont bénéficié d'une cholécystectomie. A noter la survenue d'un événement thrombo-embolique et la découverte d'un foyer d'hématopoïèse extramédullaire.

Sur le plan biologique, l'hémoglobine maximale rapportée est en moyenne à 11,6g/dl (EIQ : 11,1-12,7) et minimale en moyenne à 7,3g/dl (EIQ : 6-9,5).

Trois patients (15,8%) présentent une surcharge martiale ; leur ferritine initiale n'était pas évaluable pour tous. Parmi eux, nous retrouvons le fœtus pour lequel une interruption médicale de grossesse a été retenue, ainsi que deux patients splénectomisés. L'un des patients vivants présente un tableau sévère, avec des complications viscérales nombreuses et majeures.

Le seul décès rapporté est l'interruption thérapeutique de grossesse.

F. Traitement

Six patients (31,6%) ont été splénectomisés, dont deux pour une erreur diagnostique. Parmi les quatre autres patients, deux ont été améliorés grâce à la procédure et un troisième présente une stabilité de son hémoglobine.

Au moins 58% des patients (11/19) ont été transfusés, parmi lesquels deux uniquement la première année. Parmi les neuf autres patients, deux ont été améliorés par la splénectomie, deux ont vu leurs besoins s'amender avec le temps et deux demeurent dépendants sur le plan transfusionnel. Le nombre moyen d'épisodes transfusionnels est de onze (avec un maximum de cinquante), avec des besoins plus importants au cours de la grossesse, d'une infection ou en péri-opératoire (splénectomie).

Quant au traitement chélateur, 6 patients (31,6%) en ont bénéficié, dont 6 sont toujours sous déférasirox.

Enfin, concernant les autres traitements, cinq patients (26,3%) ont été saignés et un seul a reçu de l'érythropoïétine. Il n'est pas rapporté d'allogreffe ou l'administration d'IFN- α .

G. Diagnostic initial

Dix patients ont été suivis pour un autre diagnostic avant que ne fut posé celui de CDA : cinq pour une sphérocytose héréditaire (à noter un diagnostic redressé par l'électrophorèse des protéines membranaires), quatre pour une anémie hémolytique constitutionnelle et un pour une pathologie membranaire non étiquetée.

5. Patients du groupe CDA-v

A. Démographie

Parmi nos patients porteurs d'un autre type de CDA, le *sex-ratio* est toujours équilibré (2 hommes et 3 femmes). Il n'y a pas d'apparenté, ni de notion de consanguinité.

B. Au diagnostic

L'âge moyen au diagnostic est de 26 ans, après une enquête étiologique d'environ 9 ans.

Il n'est pas retrouvé d'anémie *in utero* mais un seul cas d'anémie néonatale, avec recours à un support transfusionnel. Le poids moyen à la naissance est de 3.040g.

L'anémie initiale est plus importante (valeur moyenne de 7,8g/dl, EIQ : 7,9-9,4), avec un VGM à la limite supérieure de la normale (valeur moyenne à 98,3fl, EIQ : 92,6-101,1) et une réticulocytose plutôt adaptée (valeur moyenne à 131,8G/l, EIQ : 36,7-128). Il est retrouvé des signes d'hémolyse, avec une bilirubine augmentée de façon conséquente (valeur moyenne à 40mg/l, EIQ : 30-51), une haptoglobine effondrée et de façon surprenant des LDH normales (valeur moyenne à 192UI/l, EIQ : 190-195). La ferritine est augmentée de façon majeure (valeur moyenne à 999,5ng/ml, EIQ : 299-1533)), avec notamment 2 patients présentant une valeur supérieure à 1.000ng/ml.

C. Médullogramme et examens complémentaires

L'ensemble des patients a bénéficié de la réalisation d'un médullogramme. Les anomalies cytologiques retrouvées sont la présence de ponts chromatinien (1) et d'érythroblastes binucléés (2). La microscopie électronique n'est réalisée que chez un patient, de même que l'électrophorèse des protéines membranaires (un deuxième patient) et l'ektacytométrie (un troisième patient).

D. Génétique

Seul un patient s'est vu diagnostiquer une anomalie, avec la mise en évidence d'une mutation de KLF1 (le patient ayant présenté l'anémie néonatale).

E. Evolution

Nous n'avons pas observé de malformation récurrente.

Une splénomégalie est retrouvée chez trois patients (60%), dont deux au diagnostic. Nous notons l'absence de complication lithiasique ou de cholécystectomie.

Sur le plan biologique, l'hémoglobine maximale rapportée est en moyenne à 10,3g/dl (EIQ : 9,5-11,3) et minimale en moyenne à 6,7g/dl (EIQ : 5,7-7,7).

Aucun patient n'a présenté de surcharge martiale et tous sont vivants.

F. Traitement

Quatre-vingts pour cent des patients (4/5) ont été transfusés, dont deux sont dépendants sur le plan transfusionnel et deux l'ont été ponctuellement (au cours de la grossesse ou de l'évolutivité d'un lupus). Le nombre moyen d'épisodes transfusionnels est de trente-six (avec un maximum de cent).

Quant au traitement chélateur, 2 patients (40%) en ont bénéficié, avec l'administration de déférasirox (un patient toujours sous traitement).

Deux patients ont reçu des injections d'erythropoïétine, et il n'est retrouvé ni allogreffe, ni administration d'IFN- α , ni splénectomie ou saignée.

G. Diagnostic initial

Parmi nos cinq patients, deux avaient été initialement suivis pour un lupus et une sphérocytose héréditaire.

L'ensemble des caractéristiques est reprise dans le **Tableau 2**.

Tableau 2. Résumé des caractéristiques des CDA selon leur type

Type de CDA	I (23 patients)	II (19 patients)	Variant (5 patients)
Âge au diagnostic Moyenne [extrêmes]	10 ans [anténatal-43 ans]	14 ans [anténatal-39 ans]	26 ans [1-66 ans]
Délai diagnostique Moyenne [extrêmes]	4,7 ans [0-25]	5,7 ans [0-33]	9 ans [1-18]
Anémie - <i>in utero</i> - néonatale	2 13 (11 transfusions)	1 6 (4 transfusions)	0 1 (transfusion)
Biologie initiale moyenne - Hémoglobine - VGM - Réticulocytes - Bilirubine - LDH - Ferritine	9g/dl 107fl 90G/l 23,3mg/l 2.328UI/L 555ng/ml	9,2g/dl 91,1fl 82G/l 32,6mg/l 510UI/l 794ng/ml	7,8g/dl 98,2fl 131,8G/L 40mg/l 192,5UI/L 999,5ng/ml
Myélogramme - Pont chromatinien - Erythroblastes binucléés (avec %)	19/23 Oui (14/19) Oui (11/19), % non disponible	14/19 Oui (1/14) Oui (8/14), 21.1%	5/5 Oui (1/5) Oui (2/5), % non disponible

Malformations	9/23	1/19	0/5
Génétique	15 patients mutés CDAN1 (une mutation : 3, deux mutations : 11) 2 patients mutés C15ORF41	17 patients mutés SEC23B (une mutation : 5, deux mutations : 12)	1 patient muté KLF1 (une mutation)
Traitement			
- Transfusions	13 [56%] (9 la première année, 1 dépendante)	11 [58%] (2 la première année, 2 dépendants)	4 (2 dépendants)
- IFN-α	3	0	0
- Splénectomie	2 [9%]	6 [31%]	0
- Chélation	11[48%]	6 [31%]	2
- Saignées	5 [22%]	5 [26%]	0
- EPO	2 [9%]	1 [5%]	2
- Allogreffe	1	0	0
Complications			
- Lithiase	3 [13%]	8 [42%]	0
- Cholécystectomie	4 [17%]	11 [58%]	0
- Surcharge martiale	3 [13%]	3 [16%]	0
Diagnostic initial suspecté	Myélodysplasie (2), anémie hémolytique (2), anémie mégaloblastique (2), anémie constitutionnelle (3), hémochromatose (1)	Sphérocytose héréditaire (5), anémie hémolytique constitutionnelle (4), pathologie érythrocytaire membranaire (1)	Sphérocytose héréditaire (1), lupus (1)

6. Comparaison des groupes CDA-I et CDA-II

Il semblerait que les taux de malformations et de ponts soient plus élevés dans le groupe CDA-I par rapport au groupe CDA-II, et le VGM et les LDH également plus élevés. Le taux de cholécystectomie est plus important dans le groupe CDA-II.

Les résultats sur le LDH sont par contre particulièrement sujets à caution, car il existe de nombreuses données manquantes.

Etant donné l'effectif du groupe « variant », les estimations sont incertaines pour ce groupe (les intervalles de confiance sont larges).

Le **Tableau 3** résume les résultats significatifs.

Tableau 3. Résumé des différences significatives entre CDA-I et CDA-II

Type de CDA	I (23 patients)	II (19 patients)	<i>p-value</i>
Cholécystectomie			
Non	19 (82,6%)	7 (38,9%)	0.0046
Oui	4 (17,4%)	11 (61,1%)	
Non renseigné	0	1	
Malformations			
Non	13 (59,1%)	17 (89,5%)	0.037
Oui	9 (40,9%)	2 (10,5%)	
Non renseigné	1	0	

Ponts chromatinien			
Non	5 (26,3%)	10 (90,9%)	0.00099
Oui	14 (73,7%)	1 (9,1%)	
Non renseigné	4	8	
VGM			
Moyenne	107,2	91,1	0.0044
EIQ	97-116,1	84,6-92,9	
Non renseigné	4	9	
LDH			
Moyenne	2.328,8	510,7	0.045
EIQ	413-723,5	346,5-502,5	
Non renseigné	13	13	

7. Spectre mutationnel

Concernant notre population initiale de 87 patients, nous observons :

- 32 patients avec des mutations de SEC23B (21 patients hétérozygotes composites, 5 homozygotes, 4 avec une seule mutation identifiée, 1 avec trois mutations identifiées et 1 avec un polymorphisme nucléotidique) ;
- 21 patients avec des mutations de CDAN1 (15 patients hétérozygotes composites, aucun homozygote, 4 avec une seule mutation identifiée et 2 avec trois mutations identifiées) ;

- 2 patients avec une mutation de C15ORF41 (patients jumeaux) ;
- 1 patient avec une mutation de KLF1.

En nous intéressant plus particulièrement à l'analyse de nos 47 patients recueillis, nous observons :

- 15 mutations de SEC23B dont 2 inédites (9 mutations faux-sens ou *missense* pour 22 patients, 4 mutations non-sens ou *nonsense* pour 3 patients, 1 mutation de type insertion/délétion ou *splicing* pour 1 patient et 1 mutation de type décalage du cadre de lecture ou *frameshift* pour 1 patient) ;
- 18 mutations de CDAN1 dont 12 inédites (8 mutations *missense* pour 15 patients, 2 mutations *nonsense* pour 3 patients, 3 mutations *splicing* pour 2 patients, 1 mutation *frameshift* pour 2 patients, 1 mutation *small deletion* et 3 mutations inconnues pour 3 patients) ;
- 1 mutation de C15ORF41 (patients jumeaux) ;
- 1 mutation de KLF1.

Parmi les mutations les plus fréquentes, nous retrouvons une mutation de l'exon 2 (c.40C>T, R14W: 8 patients), de l'exon 4 (c.325G>A, E109K : 4 patients) et de l'exon 13 (c.1508G>A, R503Q: 4 patients) de SEC23B.

Par ailleurs, il n'est pas retrouvé d'homozygotie pour une mutation non-sens.

8. Comparaison selon les combinaisons mutationnelles

Les patients ayant une mutation non-sens (9/47, 19%) ont été comparés aux patients ayant un autre type de mutation, sur les variables qualitatives et quantitatives.

Après analyse, seules deux variables quantitatives sont significativement différentes. En présence d'une mutation non-sens, les patients présentent une hémoglobine néonatale plus basse (3,8g/dl et EIQ : 2,8-5 *versus* 8,3g/dl et EIQ : 6,3-8,2 ; $p=0,027$) et un délai diagnostique plus court (dans l'année *versus* 5 ans et EIQ : 1-9 ; $p=0,00084$).

Il n'existe pas de différence concernant les complications ou les traitements.

Discussion

Notre travail s'inscrit dans la continuité de celui déjà entrepris par la Société d'Hématologie Immunologie Pédiatrique (SHIP), qui a déjà participé à de nombreuses études portant sur les CDA (collaboration avec H. Heimpel, A. Iolascon et H. Tamary) et a déjà publié quelques cas français (70).

1. Epidémiologie

En travaillant à partir du registre des analyses génétiques réalisées à l'Hôpital Robert Debré et à partir des patients proposés par leurs praticiens référents, nous avons une population de 87 *propositus* et apparentés malades (32 cas de CDA-I, soit 37% ; 40 cas de CDA-II, soit 46% ; pas de CDA-III ; 15 cas de CDA-v, soit 17%, dont 1 cas de CDA-IV). Nos effectifs de CDA-I et de CDA-II sont de façon surprenante identiques à ceux rapportés par H. Heimpel en 2009 (12).

Nous retrouvons un ratio CDA-II/CDA-I à 1,25, différent de celui proposé par H. Heimpel, à savoir 1,47. Nous n'avons pas d'explication quant à cette différence.

En nous référant aux chiffres de l'INSEE à propos de la population française au 1^{er} janvier 2017 (66.990.826 habitants), nous obtenons une incidence de 0,47 cas de CDA-I par million d'habitants (contre 0,52 pour H. Heimpel) et de 0,60 cas de CDA-II par million d'habitants (contre 0,66). Cette différence se justifie par l'augmentation de la population française, puisqu'en 2009 l'étude faisait état de 60.996.000 habitants.

L'incidence plus importante de CDA-II en Italie soulignée par H. Heimpel et A. Iolascon s'explique par la présence de mutations fondatrices de SEC23B (71), une meilleure sensibilisation à cette pathologie et à la disponibilité des techniques diagnostiques.

L'histoire des peuples méditerranéens et de leurs mouvements migratoires permet de comprendre l'existence de foyers de patients au pourtour de la mer intracontinentale (72).

Nous sommes parvenus à récupérer les données de 47 patients (soit 54% de notre population initiale). Parmi eux, 23 cas de CDA-I (soit 72% de notre population initiale), 19 cas de CDA-II (soit 48%) et 5 cas de CDA autres (soit 33%).

L'âge du diagnostic de CDA est plus précoce en cas de CDA-I (10 ans *versus* 14 ans pour les CDA-II et 26 ans pour les CDA-v), avec un délai diagnostique plus court (4,7 ans *versus* 5,7 ans et 9 ans respectivement). Nous sommes proches des valeurs rapportées dans la littérature (environ 10 ans de délai diagnostique (73)).

2. Sur le plan clinique

A. Au diagnostic

L'une des complications majeures de l'anémie sévère au cours de la grossesse est l'anasarque fœtale ou *hydrops fetalis*.

Les premiers cas rapportés (C. Carter en 1989, G. Williams en 1990, G. Sansone en 1992 et D.J. Roberts en 1993) (74–77) invitent les auteurs à proposer les CDA comme étiologie possible des *hydrops fetalis* d'origine non-immunologique et à envisager une enquête génétique dans cette situation. Il s'agissait de nouveau-nés atteints de CDA-v, avec un historique obstétrical maternel marqué par de nombreuses morts précoces ou fausses-couches spontanées, conduisant certains auteurs à individualiser ce nouveau type de CDA (« CDA associée à une anasarque foétale ») (78). Elles se caractériseraient par un aspect de CDA-II sur le plan cytologique, un test de Ham négatif, des avortements à répétition et une dépendance transfusionnelle.

Par la suite, des cas seront décrits survenant dans un contexte de CDA-I, de CDA-II, de CDA-III ou IV, avec le plus souvent une issue fatale pour le nouveau-né (79–83).

Les deux décès survenus dans notre analyse concernent un patient atteint de CDA-I mort à quelques jours de vie (tableau de décompensation cardiaque sur anémie sévère) et un patient atteint de CDA-II (interruption thérapeutique de grossesse).

Dans notre population, nous retrouvons plus d'anémies *in utero* et néonatales dans la population CDA-I (56% versus 37% et 20% pour les CDA-II et les CDA-v), et par conséquent davantage de transfusions à la naissance (48% versus 21% et 20%). Ceci rejoint les données de la littérature (50% de CDA-I transfusées à la naissance et 10% de CDA-II chez A. Iolascon et *al.*(73)).

A la naissance, il est noté un ictère chez un quart des patients et une splénomégalie chez 10 à 20% d'entre eux.

Nous n'avons pas observé de patients avec une enzymopathie érythrocytaire ou une hémoglobinopathie associée à la CDA ; l'association des deux semblerait entraîner un tableau plus sévère qu'en cas de pathologie isolée (84–86).

De même, nous n'avons pas retrouvé de cas d'hypertension artérielle pulmonaire persistante, comme cela a pu être décrit à de nombreuses reprises (87–89).

B. Evolution

- Syndrome malformatif

Un syndrome malformatif est rapporté dans 9 cas de CDA-I (40%, soit deux fois plus que dans la littérature, à l'exception de la cohorte française rapportée par la SHIP au travers de B. Bader-Meunier et *al.* (70)) et 1 seul cas de CDA-II (5% ; un seul cas dans la littérature (90)), alors qu'il n'existe pas de malformations en cas de CDA-v. Cette différence est statistiquement significative. Il n'existe pas d'explication physiopathologique quant à cette prédominance ; s'agit-il d'une conséquence de l'anémie *in utero* (plus fréquente dans les CDA-I) ou de la mutation de CDAN1 ? Etant donné un seul cas de consanguinité dans notre cohorte, nous ne retenons pas l'imputabilité de cette dernière.

Une équipe internationale avait trouvé une association entre un taux bas de codanin-1 et un phénotype plus sévère, avec des malformations osseuses complexes (26).

- Splénomégalie

Les patients suivis pour une CDA-II ou une CDA-v ont plus souvent une splénomégalie (respectivement 63 et 60%) que les patients suivis pour une CDA-I (39%), tendance déjà décrite (73).

- Hématopoïèse extramédullaire

Des foyers d'hématopoïèse extramédullaire peuvent être dépistés grâce à la réalisation d'une tomodensitométrie voire d'une IRM, ou d'une scintigraphie au technétium 99 (⁹⁹Tc). Ils sont rarement symptomatiques (91–96). Leur histologie retrouve les mêmes anomalies que dans la moelle (97), hormis dans le cas d'une famille marocaine, où la normalité du tissu hématopoïétique retrouvé au sein du foyer expliquerait l'amélioration de l'anémie observée concomitamment (98). Quant à l'origine de ce tissu, certains songent à une expansion de la moelle osseuse tandis que d'autres s'accordent pour le 'réveil' d'un foyer embryonnaire d'hématopoïèse extramédullaire (99), possiblement provoqué par les saignées (100).

Seul un patient dans notre cohorte s'est vu dépister un foyer d'hématopoïèse extramédullaire, au niveau vertébral, de façon fortuite sur une imagerie dédiée à

l'évaluation de la surcharge martiale. Nous remarquons que ce patient a bénéficié de saignées pendant plusieurs années, de façon discontinue.

- Ulcères veineux des membres inférieurs

Il est rapporté une survenue plus fréquente d'ulcères veineux dans les CDA, cependant moindre que dans les thalassémies ou la drépanocytose. Ils sont expliqués par l'hypoxie chronique et la vasoconstriction entraînée par le défaut de monoxyde d'azote (lié à l'hémolyse chronique).

Seul un de nos patients a présenté cette complication, qui a fait se poser la question d'un support transfusionnel afin d'optimiser les soins locaux.

C. Motif de consultation

Deux patients ont été adressés pour un motif autre que la survenue d'une anémie isolée. L'un d'entre eux était adressé pour le bilan d'une hémochromatose, au cours de la troisième décennie, et les explorations médullaires ont permis de s'orienter vers une CDA-I (ce qui n'est pas sans rappeler certains cas rapportés (101–104)).

D. Grossesse

Parmi nos patients, une jeune femme s'est vue diagnostiquer une CDA-I au cours de la grossesse, suite au dépistage de son fœtus qui présentait un *hydrops fetalis*.

Auparavant, cette patiente était suivie pour un syndrome myélodysplasique, avec quelques atypies (survenue dans l'enfance, caryotype normal).

Grâce à l'étude de la population bédouine, H. Shalev et *al.* ont rappelé le risque de retard de croissance intra-utérin, de prématurité et de complications à l'accouchement en cas d'anémie modérée ou sévère. Un suivi en centre spécialisé ainsi que des recommandations ont été proposés par les auteurs (105).

3. Sur le plan biologique

Nous observons les mêmes anomalies que celles rapportées antérieurement, notamment par H. Shalev et *al.* (106), à savoir l'anémie, l'hyperbilirubinémie et parfois une thrombopénie transitoire.

Un patient CDA-I se présente avec un VGM plus important (macrocytose) et des LDH plus élevées. Cette première notion était connue depuis plusieurs décennies, tandis que la seconde est nouvelle (aucune étude n'a jusqu'à présent rapporté le taux de LDH au diagnostic).

4. Sur le plan cytologique

Il existe quelques difficultés liées à l'aspect morphologique partagé avec des hémopathies acquises, de distinction difficile, et pouvant occasionner un retard ou une erreur diagnostique.

Nous observons la présence de ponts chromatiniens dans près de trois-quarts des patients atteints de CDA-I (14/19, soit 73,7%), et dans une moindre mesure en cas de CDA-II ou autre (7 à 20%), avec une différence significative. La présence d'érythroblastes binucléés est moins spécifique d'un type de CDA donné, puisqu'ils sont retrouvés dans 20 à 57% des cas. L'ensemble de ces résultats est cohérent avec ceux retrouvés dans la littérature, de même que la présence de cellules de type Gaucher (11,17,22).

5. Sur le plan moléculaire

Nous observons la description de 2 nouvelles mutations de CDAN1 et de 12 nouvelles mutations de SEC23B.

A l'heure actuelle, le séquençage génétique permet de reclasser des patients initialement étiquetés CDA-v en CDA-I ou II (auparavant, près d'un tiers de patients restait classé CDA-v (15)).

Il nous a été difficile de rechercher une corrélation génotype-phénotype devant l'absence d'effectifs en nombre suffisant (il existait trop de patients sans mutation identifiée).

En séparant les patients présentant une mutation non-sens des patients possédant un autre type de mutation, nous observons une hémoglobine néonatale plus basse et un délai diagnostique plus court (différence significative). Ces résultats

sont à interpréter avec précaution, puisque de nombreux tests ont été réalisés, ce qui accroît le risque de faux-négatifs.

En 2016, P. Bianchi et *al.* séparent deux groupes de patients au sein des CDA-II, avec d'un côté le groupe 0 (mutation *missense*/mutation *missense*) et de l'autre le groupe 1 (mutation *missense*/autre type de mutation). En procédant ainsi, il est retrouvé une différence uniquement sur les données biologiques (score de gravité basé sur l'hémoglobine et la ferritine) et non sur le traitement, en défaveur du groupe 0. Cette corrélation est probable, de par le long suivi des patients (moyenne de 23 ans de suivi), et par l'homogénéité des critères diagnostiques et des données (107).

En 2014, R. Russo et *al.* avaient déjà observé un phénotype plus sévère chez les patients avec une CDA-II, une mutation *missense* et une mutation *nonsense* (hémoglobine et réticulocytes plus bas, ferritine plus élevée, besoins transfusionnels plus importants) (108). En 2013, la même équipe avait déjà démontré que la présence de mutations hypomorphes de SEC23B entraînait une diminution importante de son expression, sans pour autant entraîner de phénotype sévère, probablement du fait d'un mécanisme compensateur (lié à SEC23A) (109).

En 2010, A. Iolascon avait déjà observé une présentation clinique plus sévère chez les patients hétérozygotes composites pour une mutation *missense* et *nonsense*, avec des réticulocytes bas, une ferritine élevée, et, parfois, des besoins transfusionnels plus importants (110,111).

Il est à noter que notre seul patient CDA-IV présentait à la naissance un tableau particulièrement sévère, compatible avec ceux rapportés dans la littérature.

Jusque récemment, l'absence de mutation nulle retrouvée pour les principaux gènes impliqués dans les CDA laissait croire qu'une absence complète de la protéine codée par ledit gène était létale. En 2015, G.W. Magor rapporte le cas d'un patient CDA-IV avec une mutation nulle de KLF1, au prix d'un tableau clinique extrêmement sévère ayant nécessité le recours à une allogreffe (112).

6. Diagnostic différentiel

De 40 à 50% de nos patients ont eu un premier diagnostic différent de celui de CDA. Le fait de poser un diagnostic erroné et de retarder la prise en charge adéquate peut être préjudiciable pour le patient, voire potentiellement dangereux (supplémentation martiale, support transfusionnel).

Plus de 25% des patients du groupe CDA-II, un patient du groupe CDA-I et un autre du groupe CDA-v ont eu un premier diagnostic de sphérocytose héréditaire. Dans les deux cas (CDA et sphérocytose héréditaire), l'ektacytométrie peut retrouver une diminution de la déformabilité des érythrocytes.

7. Morbidité et mortalité

En 2006, H. Heimpel et *al.* rapportent le suivi à long terme de 21 patients avec une CDA-I et notent la survenue de cinq décès entre les âges de 31 et 57 ans (trois

liés à une atteinte cardiaque ou hépatique de l'hémochromatose secondaire, un lié à un carcinome spino-cellulaire et un autre lié à une septicémie chez un patient splénectomisé) (113). Dans notre étude, la moyenne d'âge au moment de l'analyse était de 19 ans, ce qui ne nous permet pas d'apprécier la morbi-mortalité à long terme pour tous les patients.

Ce suivi longitudinal réalisé par l'équipe allemande souligne le risque d'hémochromatose secondaire, attendue chez la plupart des patients (20/21 dans leur série). Une de nos patientes, suivie depuis les années 1970, présente un tableau d'hémochromatose secondaire sévère avec une atteinte cardiaque, hépatique, pancréatique et hypophysaire. Une autre patiente suivie depuis l'enfance, non encore rentrée dans le registre, a nécessité une transplantation cardiaque du fait de la sévérité de son hémochromatose.

La morbidité et la mortalité ont également été étudiées par H. Shalev, au sein de 34 patients. Seulement, cette étude était centrée sur une seule famille de bédouins, avec une seule mutation de CDAN1, rendant l'extrapolation des résultats quelque peu difficile (114).

8. Complications

- Lithiases vésiculaires

Les complications lithiasiques sont plus fréquentes dans les CDA-II (8 patients soit 42% *versus* 3 patients soit 13% dans les CDA-I ; aucune complication lithiasique dans le groupe CDA-v), conduisant à la réalisation de plus de cholécystectomie

(différence significative). Les complications lithiasiques sont précoces, survenant avant la troisième décennie. De plus, le fait d'être porteur d'une maladie de Gilbert (mutations du gène UGT1a) entraîne une survenue plus précoce des lithiases (11 ans *versus* 21 ans chez S. Perrotta et *al.* (115)).

La réalisation d'une échographie abdominale (tous les ans) est recommandée à partir de 2 ans, afin d'étudier la rate et la vésicule biliaire (116).

- Surcharge martiale, hémochromatose secondaire

Il a été démontré que la ferritinémie était indépendante du taux d'hémoglobine (117), mais davantage le reflet de l'érythropoïèse inefficace (hyperplasie érythroïde) et de l'âge (118). Il est noté une augmentation du taux de GDF15 et de l'hémojuvéline, entraînant une diminution de l'hepcidine et donc une augmentation de l'absorption intestinale du fer (119–121). Certains facteurs ou situations atténuent ce phénomène, en-dehors de toute thérapeutique spécifique (la grossesse, les menstruations, l'hémosidérinurie observée principalement dans les CDA-III et parfois dans les CDA-I (122)). En revanche, le statut mutationnel vis-à-vis des gènes de l'hémochromatose (H63D, C282Y) ne semble pas influencer sur la surcharge martiale des patients avec une CDA.

Dans notre population, entre 13 et 16% des patients CDA-I et II présentaient une surcharge martiale (soit 6 patients au total, dont 3 présentaient une atteinte organique).

La plupart de nos patients bénéficiaient d'un dosage de la ferritine au moins annuel (ou plus rapproché en cas de support transfusionnel). Un tiers d'entre eux ont réalisé au moins une IRM au cours de leur suivi ; la réalisation d'une IRM hépatique et cardiaque (tous les 5 ans) est recommandée à partir de 20 ans ou en cas de ferritinémie supérieure à 600ng/ml (116).

L'hémochromatose peut se compliquer d'une défaillance cardiaque, de complications métaboliques ou endocriniennes. Certains de nos patients ont présenté un diabète ou un retard de croissance, mais il n'a jamais été fait mention de retard pubertaire, contrairement à ce que rapporte H. Shalev (123).

- Hémopathies lymphoïdes

Nous ne retrouvons aucun cas de MGUS ou de myélome multiple parmi nos patients, contrairement à ce qui a pu être décrit dans la famille suédoise étudiée pour une CDA-III.

Il est également rapporté un cas de lymphome T et d'une maladie de Hodgkin (124,125). Parmi les patients suivis en France pour une CDA, il existe une patiente ayant présenté un lymphome B diffus à grandes cellules (patiente non encore enregistrée).

9. Traitement

A. IFN- α

La découverte de l'efficacité de l'interféron-alpha dans les CDA-I s'est réalisée de façon fortuite, par une équipe française (38,126). Son efficacité a ensuite été démontrée à de nombreuses reprises (127–131). Il permet une élévation de la valeur de l'hémoglobine, ainsi qu'une diminution de nombreux paramètres (VGM, bilirubine, LDH) et il peut être utilisé précocement (132), sans que son mécanisme d'action n'ait pu être élucidé (133).

Seule une étude a rapporté une inefficacité de l'IFN- α dans les CDA-I. Cependant, le diagnostic de CDA-I ne paraissait pas très approprié, puisque le diagnostic était retenu devant une négativité du test de Ham réalisé avec peu de sérums (risque de faux-négatif) (134).

S.N. Wickramasinghe s'est intéressé à l'évolution quantitative au niveau médullaire des patients CDA-I soumis à un traitement par IFN- α . Il est observé une augmentation du ratio myéloïde/érythroïde (hyperplasie érythroïde moins importante), une diminution de l'aspect de « fromage suisse » ainsi que quelques changements au sein des érythroblastes (ponts chromatiniens et binucléarité moindres) (135). En augmentant le taux d'hémoglobine, l'IFN- α permettrait de réaliser des saignées ou de diminuer la surcharge martiale chez les patients dépendants transfusionnels (en diminuant la dysérythropoïèse et l'hyperabsorption du fer).

Dans notre étude, trois patients avec une CDA-I ont reçu de l'IFN- α (13%), dont une enfant de douze mois chez qui n'a été observée aucune efficacité. Quant aux deux adultes, l'un en a reçu moins d'un an du fait d'une mauvaise tolérance sur le plan psychiatrique (malgré une bonne efficacité), et l'autre pendant plusieurs années, avant la survenue d'un échappement thérapeutique et d'un cancer gynécologique.

Avec près de 2/3 de réponses, l'interféron-alpha nous paraît être une option thérapeutique intéressante, utilisable sur le long terme.

B. Splénectomie

Se basant sur les recommandations édictées pour la sphérocytose héréditaire, la splénectomie est indiquée dans les cas de CDA-II nécessitant un support transfusionnel régulier. Elle permet un gain d'hémoglobine évalué entre 1 et 1,5g/dl, une indépendance transfusionnelle ainsi qu'une diminution de la surcharge martiale.

Elle a été réalisée chez 31% de nos patients CDA-II et 9% de nos patients CDA-I (soit deux patients, dont un suivi auparavant pour une sphérocytose héréditaire). Il n'est pas retrouvé de complication infectieuse (la plupart des patients ayant été correctement vaccinés), thrombotique ou autre.

C. Chélation

La chélation se base sur les recommandations de la thalassémie (136).

Elle est prescrite chez 30 à 50% de nos patients, avec pour seules limites les contraintes d'administration (quant à la *déféroxamine*) et un défaut d'observance (quant au *déférasirox*). Au moment de l'analyse des données, plus de la moitié des patients poursuit encore son traitement chélateur. L'efficacité est appréciée sur le dosage répété de la ferritine et des IRM quantitatives (foie, cœur).

D. EPO

Dans les CDA, le taux sérique d'EPO est plus bas qu'attendu par rapport au degré d'anémie et l'ajout d'EPO permet une élévation des CFU-E (*Colony Forming Unit-Erythroid*) *in vitro*. Cependant, Tamary et *al.* ne rapporte aucune réponse à l'EPO lors de son utilisation chez des patients atteints de CDA (137).

L'EPO a été prescrite chez un patient CDA-II et deux patients CDA-I, sans efficacité malgré plusieurs mois de traitement et une augmentation de la posologie. Le traitement a également été initié chez deux patients du groupe CDA-v et l'effet semble plus intéressant, puisque les injections sont toujours en cours.

E. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Il existe de nombreux cas rapportés dans la littérature, permettant une indépendance transfusionnelle et la réalisation de saignées (douze cas pédiatriques (138–145), un seul cas adulte (146)).

Au sein de notre cohorte, une seule patiente (suivie pour une CDA-I) a été allogreffée, après dépistage de sa sœur. L'indication était des besoins transfusionnels importants, compliqués d'une surcharge martiale majeure. L'évolution a été favorable, avec peu de complications liées à la procédure et l'obtention d'une indépendance transfusionnelle.

A notre connaissance, il n'existe pas d'autre cas français d'allogreffe médullaire réalisée dans le cadre d'une CDA.

F. Saignées

Les saignées ont prouvé leur efficacité dans les bêta-thalassémies et la sphérocytose héréditaire, associées à un traitement chélateur (147,148). Elles entraînent une diminution de la ferritine, de la bilirubine et de la surcharge hépatique (149) mais ne modifient pas le taux d'hémoglobine, la valeur du VGM ou le nombre de réticulocytes (150).

Dans notre population étudiée, près d'un quart des patients CDA-I et II ont bénéficié de saignées, avec une tolérance souvent médiocre du fait de l'aggravation de l'anémie. Les résultats n'étaient pas à la hauteur des attentes du clinicien et la plupart de ces patients ont ensuite bénéficié d'un traitement chélateur.

G. Folates

Comme dans toute cause d'hémolyse chronique, une supplémentation en folates est indiquée et retrouvée chez 38% de nos patients. Il n'existe pas de données précises dans la littérature concernant la prescription d'acide folique dans cette indication (molécule, posologie, indications).

H. Support transfusionnel

Il est recommandé de maintenir un seuil transfusionnel au-dessus de 7g/dl (116) ; ce seuil était variable selon nos patients, notamment en fonction de leur tolérance à l'anémie.

Cinq à dix-pour-cent des patients CDA-I ou II sont dépendants transfusionnels. Les principales causes de transfusions ponctuelles sont la grossesse et les infections.

10. Autres méthodes diagnostiques

Certains auteurs ont proposé des outils diagnostiques afin de s'affranchir de la réalisation d'un médullogramme : l'utilisation du SDS-PAGE et le dosage de la thymidine kinase sérique (16,57).

Concernant la cytométrie de flux, elle apporte un intérêt diagnostique dans la recherche d'arguments en faveur d'une CDA-IV, avec une diminution de l'expression

de CD44 et de l'aquaporine-1, et une publication rapporte son intérêt dans la distinction entre CDA et sphérocytose héréditaire (151).

Le médullogramme initial n'a pas été réalisé chez neuf de nos patients (19%), notamment en raison du diagnostic déjà posé auparavant chez un apparenté (8 patients). Ces techniques complémentaires pourraient permettre d'avoir un argument supplémentaire en faveur du diagnostic, en étant peu invasives.

11. Limites de notre travail

De nombreuses remarques peuvent être soulevées quant à notre travail. Premièrement, il s'agit d'un travail essentiellement rétrospectif, avec de nombreuses données manquantes au diagnostic (paramètres biologiques non étudiés ou non retrouvés lorsqu'ils remontent à plusieurs décennies) et un certain nombre de données déclaratives pouvant occasionner un biais de déclaration (notamment quant au diagnostic envisagé en première intention).

Deuxièmement, il nous est difficile de comparer nos résultats à certaines données de la littérature. Les connaissances à propos des CDA-I ont été en grande partie développées grâce aux équipes israéliennes s'étant intéressées à la population bédouine, où existe une importante consanguinité. Il peut paraître parfois difficile d'opérer la distinction entre ce qui pourrait être liée à la pathologie et ce qui pourrait être liée à la parenté étroite entre les individus.

Troisièmement, les effectifs ne sont pas distribués de manière équilibrée entre les différents groupes de CDA, puisque nous avons récupéré 72% des patients connus

pour une CDA-I, 48% de ceux connus pour une CDA-II et un tiers de ceux connus pour une CDA-v. Certes, les outils statistiques nous permettent de nous affranchir de ce déséquilibre entre les populations, mais certains patients analysés peuvent représenter un tableau extrême du phénotype possiblement rencontré dans tel ou tel type de CDA.

De même, étant donné le nombre de paramètres étudiés au cours de nos analyses, les résultats sont à interpréter avec une certaine prudence, le risque de faux-positifs étant important.

Conclusion et perspectives

Les anémies dysérythropoïétiques congénitales forment un groupe hétérogène de pathologies érythrocytaires constitutionnelles, de révélation plus ou moins tardive, avec des tableaux clinico-biologiques plus ou moins sévères. Il s'agit de maladies rares, liées à une atteinte de la voie de prolifération et de différenciation de la lignée érythroïde (au niveau de l'hétérochromatine, du trafic cellulaire ou de la division cellulaire) [Annexe 5]. Dès lors, l'échange et le partage autour de ces cas (au travers de leur histoire, de leur présentation clinique et de leur évolution) nous paraît primordial, afin de mieux diagnostiquer les patients, mieux dépister les apparentés asymptomatiques et mieux prévenir les complications (responsables d'une importante morbidité) (36).

Il semble se dégager un consensus à propos de la démarche diagnostique à adopter face à une suspicion de CDA, afin de ne pas retarder davantage le diagnostic :

1) établir que l'érythropoïèse est inefficace (bilan d'hémolyse) et qu'il existe une hyperplasie érythroïde (médullogramme avec étude en microscopie optique voire électronique) ;

2) éliminer tout diagnostic différentiel, congénital ou acquis (électrophorèse des protéines membranaires, électrophorèse de l'hémoglobine, éktacytométrie) ;

3) identifier les caractéristiques spécifiques (médullogramme).

La création d'un registre national, à destination des populations pédiatrique et adulte, s'inscrit dans cette volonté de pouvoir établir des recommandations spécifiques quant à la prise en charge à long terme de ces patients, de pouvoir définir les indications à la mise en route d'un traitement par IFN- α ou par splénectomie, voire proposer un traitement par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

De plus, le dépistage familial nous semble indispensable, afin de prévenir le risque lié à l'hémochromatose secondaire (152). Il nous paraît également essentiel de sensibiliser les gynécologues-obstétriciens et les pédiatres au dépistage d'une CDA en cas d'anasarque fœtal, d'hypertension artérielle pulmonaire persistante ou de malformations des extrémités (153).

Enfin, de nombreux patients avec des arguments cliniques, biologiques et cytologiques en faveur d'une CDA n'ont pas de mutations identifiées, nous laissant supposer qu'il existe encore des mutations (au sein des gènes CDAN1, C15ORF41, SEC23B, KIF23 et KLF1) et des gènes ayant un rôle dans l'érythropoïèse, à découvrir. Mieux comprendre la physiopathologie des CDA nous permettra également de mieux comprendre l'érythropoïèse et mieux cerner les différentes interactions entre l'érythropoïèse et le métabolisme du fer (154,155).

Concernant le traitement, il pourrait être intéressant de tester à une plus grande échelle certains scores diagnostiques (comme le BMRI pour *Bone Marrow*

Responsiveness Index, que l'on pourrait traduire par score de réponse médullaire, qui permettrait de poser l'indication ou non d'une splénectomie dans les CDA-II).

De nombreux champs demeurent à explorer concernant les CDA, qui apparaissent de plus en plus comme des maladies multisystémiques de par leur présentation et leurs complications (anomalies osseuses, hémochromatose secondaire, hémopathies lymphoïdes). Il nous reste encore à découvrir également pourquoi certaines protéines impliquées dans les CDA, d'expression ubiquitaire, n'entraînent que des anomalies de l'érythropoïèse lorsqu'elles sont mutées.

Enfin, des perspectives thérapeutiques observées dans d'autres causes de dysérythropoïèse pourraient profiter aux patients suivis pour une anémie dysérythropoïétique congénitale (156).

Références bibliographiques

1. Giblett ER, Coleman DH, Pirziobiroli G, Donohue DM, Motulsky AG, Finch CA. Erythrokinetics: quantitative measurements of red cell production and destruction in normal subjects and patients with anemia. *Blood*. 1956 Apr;11(4):291–309.
2. Lewis SM, Verwilghen RL. Dyserythropoiesis and dyserythropoietic anaemia. *Br J Haematol*. 1972 Jul;23(1):1–4.
3. Barosi G, Cazzola M, Stefanelli M, Ascari E. Studies of ineffective erythropoiesis and peripheral haemolysis in congenital dyserythropoietic anaemia type II. *Br J Haematol*. 1979 Oct;43(2):243–50.
4. Wolff JA, Von Hofe FH. Familial erythroid multinuclearity. *Blood*. 1951 Dec;6(12):1274–83.
5. Bergstrom I, Jacobsson L. Hereditary benign erythroreticulosis. *Blood*. 1962 Mar;19:296–303.
6. Heimpel H, Wendt F, Klemm D, Schubothe H, Heilmeyer L. [Congenital dyserythropoietic anemia]. *Arch Klin Med*. 1968;215(2):174–94.
7. Wendt F, Heimpel H. [Congenital dyserythropoietic anemia in a pair of dizygotic twins]. *Med Klin*. 1967 Feb 3;62(5):172–7.
8. Heimpel H, Wendt F. [A new variant of the congenital dyserythropoietic anemia]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1967 Nov 4;97(44):1470–1.
9. Heimpel H, Wendt F. Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhesis and multinuclearity of erythroblasts. *Helv Med Acta*. 1968 Mar;34(2):103–15.
10. Crookston JH, Crookston MC, Burnie KL, Francombe WH, Dacie JV, Davis JA, et al. Hereditary erythroblastic multinuclearity associated with a positive acidified-serum test: a type of congenital dyserythropoietic anaemia. *Br J Haematol*. 1969 Jul;17(1):11–26.
11. Wickramasinghe SN. Congenital dyserythropoietic anaemias: clinical features, haematological morphology and new biochemical data. *Blood Rev*. 1998 Sep;12(3):178–200.
12. Heimpel H, Matuschek A, Ahmed M, Bader-Meunier B, Colita A, Delaunay J, et al. Frequency of congenital dyserythropoietic anemias in Europe. *Eur J Haematol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2017 May 30]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0609.2010.01440.x>
13. Heimpel H. Congenital dyserythropoietic anemias: epidemiology, clinical significance, and progress in understanding their pathogenesis. *Ann Hematol*. 2004 Oct;83(10):613–21.
14. Wickramasinghe SN. Dyserythropoiesis and congenital dyserythropoietic anaemias. *Br J Haematol*. 1997 Sep;98(4):785–97.
15. Iolascon A. Congenital dyserythropoietic anemias: a still unsolved puzzle. *Haematologica*. 2000 Jul;85(7):673–4.

16. Iolascon A, Russo R, Delaunay J. Congenital dyserythropoietic anemias. *Curr Opin Hematol*. 2011 May;18(3):146–51.
17. Renella R, Wood WG. The congenital dyserythropoietic anemias. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Apr;23(2):283–306.
18. Iolascon A, Heimpel H, Wahlin A, Tamary H. Congenital dyserythropoietic anemias: molecular insights and diagnostic approach. *Blood*. 2013 Sep 26;122(13):2162–6.
19. Marks PW, Mitus AJ. Congenital dyserythropoietic anemias. *Am J Hematol*. 1996 Jan;51(1):55–63.
20. Iolascon A, Esposito MR, Russo R. Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anemias: from morphology to molecular approach. *Haematologica*. 2012 Dec;97(12):1786–94.
21. Facon T, Zandecki M, Caulier MT, Mannessier L, Fenaux P, Jouet JP, et al. Usefulness of electron microscopy in the diagnosis of congenital dyserythropoietic anemia type I: report of a case. *Am J Hematol*. 1991 Aug;37(4):277–9.
22. Heimpel H, Kellermann K, Neuschwander N, Högel J, Schwarz K. The morphological diagnosis of congenital dyserythropoietic anemia: results of a quantitative analysis of peripheral blood and bone marrow cells. *Haematologica*. 2010 Jun;95(6):1034–6.
23. Dgany O, Avidan N, Delaunay J, Krasnov T, Shalmon L, Shalev H, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type I is caused by mutations in codanin-1. *Am J Hum Genet*. 2002 Dec;71(6):1467–74.
24. Ask K, Jasencakova Z, Menard P, Feng Y, Almouzni G, Groth A. Codanin-1, mutated in the anaemic disease CDAl, regulates Asf1 function in S-phase histone supply. *EMBO J*. 2012 Apr 18;31(8):2013–23.
25. Noy-Lotan S, Dgany O, Lahmi R, Marcoux N, Krasnov T, Yissachar N, et al. Codanin-1, the protein encoded by the gene mutated in congenital dyserythropoietic anemia type I (CDAN1), is cell cycle-regulated. *Haematologica*. 2009 May;94(5):629–37.
26. Tamary H, Dgany O, Proust A, Krasnov T, Avidan N, Eidelitz-Markus T, et al. Clinical and molecular variability in congenital dyserythropoietic anaemia type I. *Br J Haematol*. 2005 Aug;130(4):628–34.
27. Hodges VM, Molloy GY, Wickramasinghe SN. Genetic heterogeneity of congenital dyserythropoietic anemia type I. *Blood*. 1999 Aug 1;94(3):1139–40.
28. Babbs C, Roberts NA, Sanchez-Pulido L, McGowan SJ, Ahmed MR, Brown JM, et al. Homozygous mutations in a predicted endonuclease are a novel cause of congenital dyserythropoietic anemia type I. *Haematologica*. 2013 Sep;98(9):1383–7.
29. Ahmed MR, Chehal A, Zahed L, Taher A, Haidar J, Shamseddine A, et al. Linkage and mutational analysis of the CDAN1 gene reveals genetic heterogeneity in congenital dyserythropoietic anemia type I. *Blood*. 2006 Jun 15;107(12):4968–9.

30. Ahmed MR, Zaki M, Sabry MA, Higgs D, Vyas P, Wood W, et al. Evidence of genetic heterogeneity in congenital dyserythropoietic anaemia type I. *Br J Haematol.* 2006 May;133(4):444–445; author reply 446.
31. Heimpel H, Forteza-Vila J, Queisser W, Spiertz E. Electron and light microscopic study of the erythroblasts of patients with congenital dyserythropoietic anemia. *Blood.* 1971 Mar;37(3):299–310.
32. Lewis SM, Nelson DA, Pitcher CS. Clinical and ultrastructural aspects of congenital dyserythropoietic anaemia type I. *Br J Haematol.* 1972 Jul;23(1):113–9.
33. Brichard B, Vermylen C, Scheiff JM, Michaux JL, Ninane J, Cornu G. Two cases of congenital dyserythropoietic anaemia type I associated with unusual skeletal abnormalities of the limbs. *Br J Haematol.* 1994 Jan;86(1):201–2.
34. Le Merrer M, Girot R, Parent P, Cormier-Daire V, Maroteaux P. Acral dysostosis dyserythropoiesis syndrome. *Eur J Pediatr.* 1995 May;154(5):384–8.
35. Sabry MA, Zaki M, al Awadi SA, al Saleh Q, Mattar MS. Non-haematological traits associated with congenital dyserythropoietic anaemia type 1: a new entity emerging. *Clin Dysmorphol.* 1997 Jul;6(3):205–12.
36. Tamary H, Shalev H, Luria D, Shaft D, Zoldan M, Shalmon L, et al. Clinical features and studies of erythropoiesis in Israeli Bedouins with congenital dyserythropoietic anemia type I. *Blood.* 1996 Mar 1;87(5):1763–70.
37. Facon T, Mannessier L, Lepelley P, Weill J, Fenaux P, Dupriez B, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type I. Report on monozygotic twins with associated hemochromatosis and short stature. *Blut.* 1990 Oct;61(4):248–50.
38. Lavabre-Bertrand T, Blanc P, Navarro R, Saghroun M, Vannereau H, Braun M, et al. alpha-Interferon therapy for congenital dyserythropoiesis type I. *Br J Haematol.* 1995 Apr;89(4):929–32.
39. Gasparini P, Miraglia del Giudice E, Delaunay J, Totaro A, Granatiero M, Melchionda S, et al. Localization of the congenital dyserythropoietic anemia II locus to chromosome 20q11.2 by genomewide search. *Am J Hum Genet.* 1997 Nov;61(5):1112–6.
40. Schwarz K, Iolascon A, Verissimo F, Trede NS, Horsley W, Chen W, et al. Mutations affecting the secretory COPII coat component SEC23B cause congenital dyserythropoietic anemia type II. *Nat Genet.* 2009 Aug;41(8):936–40.
41. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Boschetti C, Barcellini W, Iurlo A, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type II (CDAll) is caused by mutations in the SEC23B gene. *Hum Mutat.* 2009 Sep;30(9):1292–8.
42. Russo R, Esposito MR, Asci R, Gambale A, Perrotta S, Ramenghi U, et al. Mutational spectrum in congenital dyserythropoietic anemia type II: identification of 19 novel variants in SEC23B gene. *Am J Hematol.* 2010 Dec;85(12):915–20.

43. Punzo F, Bertoli-Avella AM, Scianguetta S, Della Ragione F, Casale M, Ronzoni L, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type II: molecular analysis and expression of the SEC23B gene. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Dec 30;6:89.
44. Iolascon A, De Mattia D, Perrotta S, Carella M, Gasparini P, Lambertenghi Delilieri G. Genetic heterogeneity of congenital dyserythropoietic anemia type II. *Blood*. 1998 Oct 1;92(7):2593–4.
45. Alloisio N, Texier P, Denoroy L, Berger C, Miraglia del Giudice E, Perrotta S, et al. The cisternae decorating the red blood cell membrane in congenital dyserythropoietic anemia (type II) originate from the endoplasmic reticulum. *Blood*. 1996 May 15;87(10):4433–9.
46. Iolascon A, D'Agostaro G, Perrotta S, Izzo P, Tavano R, Miraglia del Giudice B. Congenital dyserythropoietic anemia type II: molecular basis and clinical aspects. *Haematologica*. 1996 Dec;81(6):543–59.
47. Wong KY, Hug G, Lampkin BC. Congenital dyserythropoietic anemia type II: ultrastructural and radioautographic studies of blood and bone marrow. *Blood*. 1972 Jan;39(1):23–30.
48. Anselstetter V, Horstmann HJ, Heimpel H. Congenital dyserythropoietic anaemia, types I and II: aberrant pattern of erythrocyte membrane proteins in CDA II, as revealed by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis. *Br J Haematol*. 1977 Feb;35(2):209–15.
49. Iolascon A, Russo R, Esposito MR, Piscopo C, Asci R, De Falco L, et al. Congenital dyserythropoietic anaemias: new acquisitions. *Blood Transfus Trasfus Sanguie*. 2011 Jul;9(3):278–80.
50. Choudhry VP, Saraya AK, Kasturi J, Rath PK. Congenital dyserythropoietic anaemias: splenectomy as a mode of therapy. *Acta Haematol*. 1981;66(3):195–201.
51. Accame EA, de Tezanos Pinto M. [Congenital dyserythropoiesis with erythroblastic polyploidy. Report of a variety found in Argentinian Mesopotamia (author's transl)]. *Sangre (Barc)*. 1981;26(5-A):545–55.
52. Goudsmit R, Beckers D, De Bruijne JI, Engelfriet CP, James J, Morselt AF, et al. Congenital dyserythropoietic anaemia, type 3. *Br J Haematol*. 1972 Jul;23(1):97–105.
53. Wickramasinghe SN, Wahlin A, Anstee D, Parsons SF, Stopps G, Bergstrom I, et al. Observations on two members of the Swedish family with congenital dyserythropoietic anaemia, type III. *Eur J Haematol*. 1993 Apr;50(4):213–21.
54. Sandström H, Wahlin A, Eriksson M, Bergström I, Wickramasinghe SN. Intravascular haemolysis and increased prevalence of myeloma and monoclonal gammopathy in congenital dyserythropoietic anaemia, type III. *Eur J Haematol*. 1994 Jan;52(1):42–6.
55. Lind L, Sandström H, Wahlin A, Eriksson M, Nilsson-Sojka B, Sikström C, et al. Localization of the gene for congenital dyserythropoietic anemia type III, CDAN3, to chromosome 15q21-q25. *Hum Mol Genet*. 1995 Jan;4(1):109–12.
56. Sandström H, Wahlin A. Congenital dyserythropoietic anemia type III. *Haematologica*. 2000 Jul;85(7):753–7.

57. Liljeholm M, Irvine AF, Vikberg A-L, Norberg A, Month S, Sandström H, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type III (CDA III) is caused by a mutation in kinesin family member, KIF23. *Blood*. 2013 Jun 6;121(23):4791–9.
58. Traxler E, Weiss MJ. Congenital dyserythropoietic anemias: III's a charm. *Blood*. 2013 Jun 6;121(23):4614–5.
59. Benjamin JT, Rosse WF, Daldorf FG, McMillan CW. Congenital dyserythropoietic anemia--type IV. *J Pediatr*. 1975 Aug;87(2):210–6.
60. Arnaud L, Saison C, Helias V, Lucien N, Steschenko D, Giarratana M-C, et al. A dominant mutation in the gene encoding the erythroid transcription factor KLF1 causes a congenital dyserythropoietic anemia. *Am J Hum Genet*. 2010 Nov 12;87(5):721–7.
61. Jaffray JA, Mitchell WB, Gnanapragasam MN, Seshan SV, Guo X, Westhoff CM, et al. Erythroid transcription factor EKLF/KLF1 mutation causing congenital dyserythropoietic anemia type IV in a patient of Taiwanese origin: review of all reported cases and development of a clinical diagnostic paradigm. *Blood Cells Mol Dis*. 2013 Aug;51(2):71–5.
62. Viprakasit V, Ekwattanakit S, Riolueang S, Chalaow N, Fisher C, Lower K, et al. Mutations in Kruppel-like factor 1 cause transfusion-dependent hemolytic anemia and persistence of embryonic globin gene expression. *Blood*. 2014 Mar 6;123(10):1586–95.
63. Verwilghen R, Verhaegen H, Waumans P, Beert J. Ineffective erythropoiesis with morphologically abnormal erythroblasts and unconjugated hyperbilirubinaemia. *Br J Haematol*. 1969 Jul;17(1):27–33.
64. Bethlenfalvai NC, Hadnagy C, Heimpel H. Unclassified type of congenital dyserythropoietic anaemia (CDA) with prominent peripheral erythroblastosis. *Br J Haematol*. 1985 Jul;60(3):541–50.
65. Wickramasinghe SN, Spearing RL, Hill GR. Congenital dyserythropoiesis with intererythroblastic chromatin bridges and ultrastructurally-normal erythroblast heterochromatin: a new disorder. *Br J Haematol*. 1998 Dec;103(3):831–4.
66. Iolascon A, Martire B, Lee MJ, Wickramasinghe SN. Transfusion-dependent congenital dyserythropoietic anaemia with intraerythroblastic inclusions of a non-globin protein. *Eur J Haematol*. 2000 Aug;65(2):140–3.
67. Gay J, Fournier M, Pierre-Eugène C, Fontenay M, Charpentier A, Mayeux P, et al. New variant of unclassified congenital dyserythropoietic anaemia: the concept of the erythroid regulator? *Br J Haematol*. 2012 Apr;157(1):148–51.
68. Wickramasinghe SN, Lee MJ, Furukawa T, Eguchi M, Reid CD. Composition of the intra-erythroblastic precipitates in thalassaemia and congenital dyserythropoietic anaemia (CDA): identification of a new type of CDA with intra-erythroblastic precipitates not reacting with monoclonal antibodies to alpha- and beta-globin chains. *Br J Haematol*. 1996 Jun;93(3):576–85.

69. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica*. 2008 May;93(5):741–52.
70. Bader-Meunier B, Leverger G, Tchernia G, Schischmanoff O, Cynober T, Bernaudin F, et al. Clinical and laboratory manifestations of congenital dyserythropoietic anemia type I in a cohort of French children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005 Aug;27(8):416–9.
71. Russo R, Gambale A, Esposito MR, Serra ML, Troiano A, De Maggio I, et al. Two founder mutations in the SEC23B gene account for the relatively high frequency of CDA II in the Italian population. *Am J Hematol*. 2011 Sep;86(9):727–32.
72. Amir A, Dgany O, Krasnov T, Resnitzky P, Mor-Cohen R, Bennett M, et al. E109K is a SEC23B founder mutation among Israeli Moroccan Jewish patients with congenital dyserythropoietic anemia type II. *Acta Haematol*. 2011;125(4):202–7.
73. Iolascon A, Delaunay J, Wickramasinghe SN, Perrotta S, Gigante M, Camaschella C. Natural history of congenital dyserythropoietic anemia type II. *Blood*. 2001 Aug 15;98(4):1258–60.
74. Carter C, Darbyshire PJ, Wickramasinghe SN. A congenital dyserythropoietic anaemia variant presenting as hydrops fetalis. *Br J Haematol*. 1989 Jun;72(2):289–90.
75. Williams G, Lorimer S, Merry CC, Greenberg CR, Bishop AJ. A variant congenital dyserythropoietic anaemia presenting as a fatal hydrops foetalis. *Br J Haematol*. 1990 Nov;76(3):438–9.
76. Sansone G, Masera G, Cantù-Rajnoldi A, Terzoli S. An unclassified case of congenital dyserythropoietic anaemia with a severe neonatal onset. *Acta Haematol*. 1992;88(1):41–5.
77. Roberts DJ, Nadel A, Lage J, Rutherford CJ. An unusual variant of congenital dyserythropoietic anaemia with mild maternal and lethal fetal disease. *Br J Haematol*. 1993 Jul;84(3):549–51.
78. Cantù-Rajnoldi A, Zanella A, Conter U, Faccini P, Soligo D, Gornati G, et al. A severe transfusion-dependent congenital dyserythropoietic anaemia presenting as hydrops fetalis. *Br J Haematol*. 1997 Mar;96(3):530–3.
79. Tekinalp G, Sarici SU, Erdiñç AS, Gögüş S, Balci S, Gürgey A. Lethal hydrops fetalis due to congenital dyserythropoietic anemia in a newborn: association of a new skeletal abnormality. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Dec;18(8):537–42.
80. Kato K, Sugitani M, Kawataki M, Ohyama M, Aida N, Koga N, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type 1 with fetal onset of severe anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Jan;23(1):63–6.
81. Jijina F, Ghosh K, Yavagal D, Pathare AV, Mohanty D. A patient with congenital dyserythropoietic anaemia type III presenting with stillbirths. *Acta Haematol*. 1998;99(1):31–3.
82. Fermo E, Bianchi P, Notarangelo LD, Binda S, Vercellati C, Marcello AP, et al. CDAll presenting as hydrops foetalis: molecular characterization of two cases. *Blood Cells Mol Dis*. 2010 Jun 15;45(1):20–2.

83. Lee HHL, Mak ASL, Kou KO, Poon CF, Wong WS, Chiu KH, et al. An Unusual Hydrops Fetalis Associated with Compound Heterozygosity for Krüppel-like Factor 1 mutations. *Hemoglobin*. 2016 Nov;40(6):431–4.
84. Molad M, Waisman D, Rotschild A, Auslander R, Kessel I, Soloviechick M, et al. Nonimmune hydrops fetalis caused by G6PD deficiency hemolytic crisis and congenital dyserythropoietic anemia. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2013 Jun;33(6):490–1.
85. Gangarossa S, Romano V, Miraglia del Giudice E, Perrotta S, Iolascon A, Schiliro G. Congenital dyserythropoietic anemia type II associated with G6PD Seattle in a Sicilian child. *Acta Haematol*. 1995;93(1):36–9.
86. Ventura A, Panizon F, Soranzo MR, Veneziano G, Sansone G, Testa U, et al. Congenital dyserythropoietic anaemia type II associated with a new type of G6PD deficiency (G6PD Gabrovizza). *Acta Haematol*. 1984;71(4):227–34.
87. Tchernia G, Bader-Meunier B, Beauchamp-Nicoud A, Cynober T, Fénéant-Thibault M, Delaunay J. Congenital dyserythropoietic anemias. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc*. 2004;5 Suppl 3:S191-194.
88. Shalev H, Moser A, Kapelushnik J, Karplus M, Zucker N, Yaniv I, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type I presenting as persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr*. 2000 Apr;136(4):553–5.
89. El-Sheikh AA, Hashem H, Holman C, Vyas YM. Congenital dyserythropoietic anemia type I presenting as persistent pulmonary hypertension with pigeon chest deformity. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Aug;61(8):1460–2.
90. Amir AZ, Horev G, Yacobovich J, Bennett M, Tamary H. Distal limb anomalies in patients with congenital dyserythropoietic anemia. *Am J Med Genet A*. 2017 Feb;173(2):487–90.
91. Jedidi I, Medhaffar M, Ghorbel M, Hdiji S, Makni F, Elloumi M, et al. [Extra medullary hematopoiesis associated to congenital dyserythropoietic anemia II in adult]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2012 Apr;70(2):217–20.
92. Hines GL. Paravertebral extramedullary hematopoiesis (as a posterior mediastinal tumor) associated with congenital dyserythropoietic anemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 Oct;106(4):760–1.
93. Herman M, Rocek V, Rehulka M, Indrák K, Gumulec J, Dusek J. Bilateral asymptomatic masses in posterior mediastinum. Intrathoracic extramedullary hematopoiesis. *Radiol*. 1995 Apr;35(4):297–9.
94. Indrák K, Herman M, Dusek J, Dusková M, Gumulec J, Slezák P, et al. [Congenital dyserythropoietic type II anemia complicated by extramedullary hematopoiesis in the posterior mediastinum]. *Vnitr Lek*. 1995 Oct;41(10):704–9.
95. Denzlinger C, Humann M, Steiner W, Bader J, Greither L, Günther W, et al. [54-year-old patient with anemia, jaundice, hepatosplenomegaly and paravertebral space-occupying lesions]. *Internist*. 1995 Jul;36(7):726–9.

96. Steiner W, Denzlinger C, Weiss M. [Paravertebral extramedullary hematopoiesis in congenital dyserythropoietic anemia type II (CDA II)]. *Rontgenpraxis Z Radiol Tech.* 1995 Apr;48(4):110–2.
97. Heimpel H, Dührsen U, Hofbauer P, Rigamonti-Wermlinger V, Kreuser E-D, Schwarz K, et al. Bulky extramedullary hematopoiesis is not a rare complication of congenital dyserythropoietic anemia. *Ann Hematol.* 2009 Oct;88(10):937–41.
98. Lugassy G, Michaeli J, Harats N, Libson E, Rachmilewitz EA. Paravertebral extramedullary hematopoiesis associated with improvement of anemia in congenital dyserythropoietic anemia type II. *Am J Hematol.* 1986 Jul;22(3):295–300.
99. Arnold R, Calvo W, Heymer B, Schmeiser T, Heimpel H, Kubanek B. Extramedullary haemopoiesis after bone marrow transplantation. *Scand J Haematol.* 1985 Jan;34(1):9–12.
100. Imran A, Mawhinney R, Swirsky D, Hall C. Paravertebral extramedullary haemopoiesis occurring in a case of congenital dyserythropoietic anaemia type II. *Br J Haematol.* 2008 Jan;140(1):1.
101. Scott J, Chan G, Roy N, Ruskova A, Crosier K. Congenital dyserythropoietic anaemia: an unexpected diagnosis in an adult referred with elevated serum ferritin. *Pathology (Phila).* 2016 Aug;48(5):503–6.
102. Halpern Z, Rahmani R, Levo Y. Severe hemochromatosis: the predominant clinical manifestation of congenital dyserythropoietic anemia type 2. *Acta Haematol.* 1985;74(3):178–80.
103. Greiner TC, Burns CP, Dick FR, Henry KM, Mahmood I. Congenital dyserythropoietic anemia type II diagnosed in a 69-year-old patient with iron overload. *Am J Clin Pathol.* 1992 Nov;98(5):522–5.
104. Bird AR, Jacobs P, Moores P. Congenital dyserythropoietic anaemia (type II) presenting with haemosiderosis. *Acta Haematol.* 1987;78(1):33–6.
105. Shalev H, Avraham GP, Hershkovitz R, Levy A, Sheiner E, Levi I, et al. Pregnancy outcome in congenital dyserythropoietic anemia type I. *Eur J Haematol.* 2008 Oct;81(4):317–21.
106. Shalev H, Kapelushnik J, Moser A, Dgany O, Krasnov T, Tamary H. A comprehensive study of the neonatal manifestations of congenital dyserythropoietic anemia type I. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004 Nov;26(11):746–8.
107. Bianchi P, Schwarz K, Högel J, Fermo E, Vercellati C, Grosse R, et al. Analysis of a cohort of 101 CDAll patients: description of 24 new molecular variants and genotype-phenotype correlations. *Br J Haematol.* 2016 Nov;175(4):696–704.
108. Russo R, Gambale A, Langella C, Andolfo I, Unal S, Iolascon A. Retrospective cohort study of 205 cases with congenital dyserythropoietic anemia type II: definition of clinical and molecular spectrum and identification of new diagnostic scores. *Am J Hematol.* 2014 Oct;89(10):E169–175.

109. Russo R, Langella C, Esposito MR, Gambale A, Vitiello F, Vallefucio F, et al. Hypomorphic mutations of SEC23B gene account for mild phenotypes of congenital dyserythropoietic anemia type II. *Blood Cells Mol Dis*. 2013 Jun;51(1):17–21.
110. Iolascon A, Russo R, Esposito MR, Asci R, Piscopo C, Perrotta S, et al. Molecular analysis of 42 patients with congenital dyserythropoietic anemia type II: new mutations in the SEC23B gene and a search for a genotype-phenotype relationship. *Haematologica*. 2010 May;95(5):708–15.
111. Cazzola M, Invernizzi R. Molecular basis of congenital dyserythropoietic anemia type II and genotype-phenotype relationship. *Haematologica*. 2010 May;95(5):693–5.
112. Magor GW, Tallack MR, Gillinder KR, Bell CC, McCallum N, Williams B, et al. KLF1-null neonates display hydrops fetalis and a deranged erythroid transcriptome. *Blood*. 2015 Apr 9;125(15):2405–17.
113. Heimpel H, Schwarz K, Ebnöther M, Goede JS, Heydrich D, Kamp T, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type I (CDA I): molecular genetics, clinical appearance, and prognosis based on long-term observation. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):334–40.
114. Shalev H, Al-Athamen K, Levi I, Levitas A, Tamary H. Morbidity and mortality of adult patients with congenital dyserythropoietic anemia type I. *Eur J Haematol*. 2017 Jan;98(1):13–8.
115. Perrotta S, del Giudice EM, Carbone R, Servedio V, Schettini F, Nobili B, et al. Gilbert's syndrome accounts for the phenotypic variability of congenital dyserythropoietic anemia type II (CDA-II). *J Pediatr*. 2000 Apr;136(4):556–9.
116. Gambale A, Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anemias. *Expert Rev Hematol*. 2016 Mar;9(3):283–96.
117. Cazzola M, Barosi G, Bergamaschi G, Dezza L, Palestra P, Polino G, et al. Iron loading in congenital dyserythropoietic anaemias and congenital sideroblastic anaemias. *Br J Haematol*. 1983 Aug;54(4):649–54.
118. Wickramasinghe SN, Thein SL, Srichairatanakool S, Porter JB. Determinants of iron status and bilirubin levels in congenital dyserythropoietic anaemia type I. *Br J Haematol*. 1999 Dec;107(3):522–5.
119. Shalev H, Perez-Avraham G, Kapelushnik J, Levi I, Rabinovich A, Swinkels DW, et al. High levels of soluble serum hemojuvelin in patients with congenital dyserythropoietic anemia type I. *Eur J Haematol*. 2013 Jan;90(1):31–6.
120. Casanovas G, Swinkels DW, Altamura S, Schwarz K, Laarakkers CM, Gross H-J, et al. Growth differentiation factor 15 in patients with congenital dyserythropoietic anaemia (CDA) type II. *J Mol Med Berl Ger*. 2011 Aug;89(8):811–6.
121. Tamary H, Shalev H, Perez-Avraham G, Zoldan M, Levi I, Swinkels DW, et al. Elevated growth differentiation factor 15 expression in patients with congenital dyserythropoietic anemia type I. *Blood*. 2008 Dec 15;112(13):5241–4.
122. Hewitt PE, Win AA, Davies SC. CDA type I with persistent haemosiderinuria: absence of iron loading. *Br J Haematol*. 1984 Apr;56(4):682–4.

123. Shalev H, Kapleushnik Y, Haeskelzon L, Degani O, Kransnov T, Sphilberg O, et al. Clinical and laboratory manifestations of congenital dyserythropoietic anemia type I in young adults. *Eur J Haematol.* 2002 Mar;68(3):170–4.
124. McCluggage WG, Hull D, Mayne E, Bharucha H, Wickramasinghe SN. Malignant lymphoma in congenital dyserythropoietic anaemia type III. *J Clin Pathol.* 1996 Jul;49(7):599–602.
125. Byrnes RK, Dhru R, Brady AM, Galen WP, Hopper B. Congenital dyserythropoietic anemia in treated Hodgkin's disease. *Hum Pathol.* 1980 Sep;11(5):485–6.
126. Lavabre-Bertrand T, Ramos J, Delfour C, Henry L, Guiraud I, Carillo S, et al. Long-term alpha interferon treatment is effective on anaemia and significantly reduces iron overload in congenital dyserythropoiesis type I. *Eur J Haematol.* 2004 Nov;73(5):380–3.
127. Goede JS, Benz R, Fehr J, Schwarz K, Heimpel H. Congenital dyserythropoietic anemia type I with bone abnormalities, mutations of the CDAN I gene, and significant responsiveness to alpha-interferon therapy. *Ann Hematol.* 2006 Sep;85(9):591–5.
128. Shamseddine A, Taher A, Jaafar H, Haidar JH, Nasr R, Arzoumanian V, et al. Interferon alpha is an effective therapy for congenital dyserythropoietic anaemia type I. *Eur J Haematol.* 2000 Sep;65(3):207–9.
129. Yarali N, Fişgin T, Duru F, Atilla P, Müftüoğlu SF, Kaymaz SF. Successful management of congenital dyserythropoietic anemia type I with interferon alpha in a child. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005 Jun;22(4):265–70.
130. Roda L, Pasche J, Fournier A, Terorotua V, Wickramasinghe SN, Tamary H, et al. Congenital dyserythropoietic anemia, type 1, in a polynesian patient: response to interferon alpha2b. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002 Sep;24(6):503–6.
131. Virjee S, Hatton C. Congenital dyserythropoiesis type I and alpha-interferon therapy. *Br J Haematol.* 1996 Sep;94(3):581–2.
132. Perez N, Dommergues M, Zupan V, Chambost H, Fieschi JB, Delaunay J, et al. Severe congenital dyserythropoietic anaemia type I: prenatal management, transfusion support and alpha-interferon therapy. *Br J Haematol.* 2000 Aug;110(2):420–3.
133. Menike D, Wickramasinghe SN. Effects of four species of interferon-alpha on cultured erythroid progenitors from congenital dyserythropoietic anaemia type I. *Br J Haematol.* 1998 Dec;103(3):825–30.
134. Marwaha RK, Bansal D, Trehan A, Garewal G. Interferon therapy in congenital dyserythropoietic anemia type I/II. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005 Mar;22(2):133–8.
135. Wickramasinghe SN. Response of CDA type I to alpha-interferon. *Eur J Haematol.* 1997 Feb;58(2):121–3.
136. Bergmann AK, Tamary H, Neufeld EJ. Remission from transfusion-dependence in a patient with congenital dyserythropoietic anemia (CDA) and increased intensity of iron chelation. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Dec;53(6):1167–8.

137. Tamary H, Shalev H, Pinsk V, Zoldan M, Zaizov R. No response to recombinant human erythropoietin therapy in patients with congenital dyserythropoietic anemia type I. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999 Apr;16(2):165–8.
138. Ariffin WA, Karnaneedi S, Choo KE, Normah J. Congenital dyserythropoietic anaemia: report of three cases. *J Paediatr Child Health*. 1996 Apr;32(2):191–3.
139. Iolascon A, Sabato V, de Mattia D, Locatelli F. Bone marrow transplantation in a case of severe, type II congenital dyserythropoietic anaemia (CDA II). *Bone Marrow Transplant*. 2001 Jan;27(2):213–5.
140. Ayas M, al-Jefri A, Baothman A, al-Mahr M, Mustafa MM, Khalil S, et al. Transfusion-dependent congenital dyserythropoietic anemia type I successfully treated with allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Apr;29(8):681–2.
141. Remacha AF, Badell I, Pujol-Moix N, Parra J, Muñoz-Diaz E, Ginovart G, et al. Hydrops fetalis-associated congenital dyserythropoietic anemia treated with intrauterine transfusions and bone marrow transplantation. *Blood*. 2002 Jul 1;100(1):356–8.
142. Buchbinder D, Nugent D, Vu D, Soni A, Stites J, Hsieh L, et al. Unrelated hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia and iron overload. *Pediatr Transplant*. 2012 May;16(3):E69-73.
143. Braun M, Wöfl M, Wiegering V, Winkler B, Ertan K, Bald R, et al. Successful treatment of an infant with CDA type II by intrauterine transfusions and postnatal stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Apr;61(4):743–5.
144. Unal S, Russo R, Gumruk F, Kuskonmaz B, Cetin M, Sayli T, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia type II. *Pediatr Transplant*. 2014 Jun;18(4):E130-133.
145. Modi G, Shah S, Madabhavi I, Panchal H, Patel A, Uparkar U, et al. Successful Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation of a Patient Suffering from Type II Congenital Dyserythropoietic Anemia A Rare Case Report from Western India. *Case Rep Hematol*. 2015;2015:792485.
146. Oh A, Patel PR, Aardsma N, Mehendale SR, Chowdhery R, Sweiss K, et al. Non-myeloablative allogeneic stem cell transplant with post-transplant cyclophosphamide cures the first adult patient with congenital dyserythropoietic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Jun;52(6):905–6.
147. Franchini M, Gandini G, Girelli D, Lippi G, de Gironcoli M, Aprili G. Association of phlebotomy and subcutaneous bolus injection of deferoxamine for the treatment of anemic patients with iron overload. *Haematologica*. 2001 Aug;86(8):873–4.
148. Smithson WA, Perrault J. Use of subcutaneous deferoxamine in a child with hemochromatosis associated with congenital dyserythropoietic anemia, type I. *Mayo Clin Proc*. 1982 May;57(5):322–5.

149. Hofmann WK, Kaltwasser JP, Hoelzer D, Nielsen P, Gabbe EE. Successful treatment of iron overload by phlebotomies in a patient with severe congenital dyserythropoietic anemia type II. *Blood*. 1997 Apr 15;89(8):3068–9.
150. Chrobák L. Successful treatment of iron overload with phlebotomies in two siblings with congenital dyserythropoietic anemia--type II (CDA-II). *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2006;49(3):193–5.
151. Danise P, Amendola G, Nobili B, Perrotta S, Miraglia Del Giudice E, Matarese SM, et al. Flow-cytometric analysis of erythrocytes and reticulocytes in congenital dyserythropoietic anaemia type II (CDA II): value in differential diagnosis with hereditary spherocytosis. *Clin Lab Haematol*. 2001 Feb;23(1):7–13.
152. Wickramasinghe SN, Wood WG. Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. *Br J Haematol*. 2005 Nov;131(4):431–46.
153. Landau D, Kapelushnik J, Harush MB, Marks K, Shalev H. Persistent pulmonary hypertension of the newborn associated with severe congenital anemia of various etiologies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Jan;37(1):60–2.
154. Satchwell TJ, Pellegrin S, Bianchi P, Hawley BR, Gampel A, Mordue KE, et al. Characteristic phenotypes associated with congenital dyserythropoietic anemia (type II) manifest at different stages of erythropoiesis. *Haematologica*. 2013 Nov;98(11):1788–96.
155. Kautz L, Nemeth E. Molecular liaisons between erythropoiesis and iron metabolism. *Blood*. 2014 Jul 24;124(4):479–82.
156. Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, Chartier C, Negre O, Veiga J, et al. An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Nat Med*. 2014 Apr;20(4):398–407.

Annexes

Annexe 1. Cahier d'observation ou CRF

N° PATIENT :	_ _
	<i>N °inclusion (par ordre chronologique)</i>
DATE D'INCLUSION :	_ _ / _ _ / _ _ _ _
	JJ MM AAAA
DATE DE NAISSANCE :	_ _ / _ _ / _ _ _ _
	JJ MM AAAA
SEXE :	<input type="checkbox"/> HOMME <input type="checkbox"/> FEMME
DEPARTEMENT DE NAISSANCE :	_ _
INITIALES PATIENT :	_ - _
	Nom Prénom

Promoteur

Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL)

Hôpital Saint Philibert

115 rue du Grand But BP 249

59462 Lomme Cedex

Investigateurs Coordonnateurs

Pr Christian ROSE

Service en Oncologie-hématologie

CARPENTIER Benjamin

Hôpital Saint Vincent de Paul

Boulevard de Belfort - BP 287

59 020 Lille Cedex

Tel : 03 20 87 74 42

Email : Rose.Christian@ghicl.net

Pr Lydie DA COSTA

Laboratoire d'hématologie

CHU Paris – Hôpital Robert Debré

48 Boulevard Sérurier

75 019 Paris

Tel : 01 40 03 41 94

Email : lydie.dacosta@aphp.fr

Parcours de soins

Identification du médecin en charge du patient

Adresse :

Nom du médecin référent :

Fax :

E-mail :

Identification du cytologiste au diagnostic

Adresse

Nom du médecin référent :

Fax :

E-mail :

Identification d'interne référent (AIH, AJI)

Adresse :

Nom du médecin référent :

Fax :

E-mail : benjamin.carpentierz@gmail.com

Informations personnelles

- Fœtus : Oui
 Non
- Date de début de grossesse : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|
- Grossesse avec au moins 2 embryons : Oui
 Non

Dysérythroïèse

- Caractérisation de la Dysérythroïèse : CDA I
 CDA II
 CDA III
 CDA autres
 ND
- Date du diagnostic de Dysérythroïèse (année) : |_|_|_|_|
- Diagnostic initial présumé : Dysérythroïèse congénitale

Autre

En clair :

Antécédents

Antécédents familiaux

Origine géographique du père :

Origine géographique de la mère :

Consanguinité : Oui

Non

ND

Autres cas de dysérythropoïèse congénitale
dans la famille : Oui

Non

Si oui, en clair:

Veillez photocopier dans le dossier informatique l'arbre généalogique

Période néonatale

Antécédents personnels

Pathologie durant la grossesse : Oui

Non

Ne sait pas

En clair:

Anémie *in utero* : Oui

Non

Ne sait pas

Terme : |__|__| SA

Poids de naissance : |__|__|__|__| g

Ictère néonatal : Oui
 Non
 Ne sait pas

Taux maximal de bilirubine libre : mg/l
 µmol/L
 ND

Splénomégalie : Oui
 Non
 Ne sait pas

Anémie néonatale : Oui
 Non
 Ne sait pas

Si oui, taux le plus bas d'Hémoglobine : |_|_| g/dl
Date : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Transfusion *in utero* : Oui
 Non
 Ne sait pas

Transfusion *néonatale* : Oui
 Non
 Ne sait pas

Si oui, Date : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Malformations associées

Malformations osseuses : Recherchées
 Absentes
 Présentes

En clair:

Autres malformations : Absentes
 Présentes

En clair:

Quelles sont les anomalies décrites ?

Squelettiques	<input type="checkbox"/> syndactylie
	<input type="checkbox"/> orteil surnuméraire
	<input type="checkbox"/> phalange manquante
	<input type="checkbox"/> anomalies vertébrales
	<input type="checkbox"/> scoliose
	<input type="checkbox"/> déformation de la cage thoracique
	<input type="checkbox"/> anomalies costales
	<input type="checkbox"/> retard de croissance
	<input type="checkbox"/> bosses frontales ou pariétales
	<input type="checkbox"/> dysplasie de la hanche
Cutanées	<input type="checkbox"/> absence d'ongle
	<input type="checkbox"/> taches hyperpigmentées
Cardiaques	<input type="checkbox"/> communication interventriculaire
Rénales	<input type="checkbox"/> rein surnuméraire
Sensorielles	<input type="checkbox"/> surdité

Autres	
--------	--

Autres pathologies associées : Absentes

Présentes

En clair:

Diagnostic

Date du diagnostic d'anémie : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Diagnostic initial : CDA : Oui

Non

Autre : Oui

Non

En clair:

Date du diagnostic de CDA : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Valeur de la ferritine : |_|_|_| ng/ml

Hepcidine sérique : Oui

Non

Ne sait pas

Si hepcidine sérique, quelle est la valeur normale : |_|_|_|

Hepcidine urinaire : Oui

Non

Ne sait pas

Si hepcidine urinaire, quelle est la valeur normale : |_|_|_|

Première :

Date de l'IRM : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Quelle est la valeur hépatique : |_|_|_| micromoles/g/dw

IRM cardiaque myocardique T2* : |_|_|_| ms

Autres marqueurs : Oui
 Non
 ND

Si autres marqueurs, précisez lesquels :

Dernière :

Date de l'IRM hépatique : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Quelle est la valeur : |_|_|_| micromoles/g/dw

IRM cardiaque myocardique T2* : |_|_|_| ms

Autres marqueurs : Oui
 Non
 ND

Si autres marqueurs, précisez lesquels :

Atteinte hématologique initiale

Est-ce que la Numération Formule Sanguine (NFS)
a été effectuée ? : Oui
 Non
 ND

Si oui, date première NFS : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Résultats première NFS	
Hb (g/dL)	

Réticulocytes ($\times 10^9/L$)	
GB($\times 10^9/L$)	
PN ($\times 10^9/L$)	
Lymphocytes ($\times 10^9/L$)	
Plaq ($\times 10^9/L$)	
VGM	
Autres (en clair)	

Anomalies du frottis sanguin : Recherchées
 Oui
 Non

Résultats en clair :

Veillez photocopier une photocopie d'une NFS disponible

Atteinte biochimique initiale

Bilirubine totale : |_|_|_| mg/l
 Bilirubine non conjuguée : |_|_|_| mg/l
 LDH : |_|_|_| UI/l
 Haptoglobine : |_|_|_| g/l
 Urée : |_|_|_| g/l
 Créatinine : |_|_| mg/l

Myélogramme initial

Est-ce que le myélogramme initial a été effectué : Oui
 Non
 ND

Date du myélogramme : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Relecture : Oui
 Non
 ND

Médecin responsable de la relecture:

Résultats en clair :

- CDA I ponts interchromatiniens
 pourcentage des érythroblastes les plus matures :
- CDA II érythroblastes binucléés
 pourcentage d'érythroblastes binucléés :

Veillez photocopier une photocopie d'un myélogramme initial

Microscopie électronique

Est-ce que une microscopie électronique a été effectuée ? : Oui
 Non
 ND

Date de la microscopie électronique : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Relecture ? : Oui
 Non
 ND

Médecin responsable de la ME:

Résultats en clair :

Veillez photocopier une photocopie de la microscopie électronique

Protéines de membrane du globule rouge

Est-ce que l'étude des protéines de membrane
du globule rouge a été effectuée ?

: Oui

Non

ND

Date de l'étude des protéines

:

|_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Médecin responsable:

Résultats en clair :

Ektacytométrie

Est-ce que l'ektacytométrie a été effectuée ?

: Oui

Non

ND

Date de l'ektacytométrie

:

|_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Service ayant réalisé l'ektacytométrie (Nom-Hôpital) :

Résistance osmotique ?

: Augmentée

Diminuée

Normale

ND

Hydratation ?

: Augmentée

Diminuée

Normale

ND

Déformabilité ?

: Augmentée

Diminuée

Normale

ND

Prélèvements génétiques

Est-ce que la DNAtèque a été effectuée ? : Oui

Non

ND

Service où se trouve le DNA congelé (Nom-Hôpital) :

Date de la DNAtèque : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Mutation identifiée ? : Oui

Non

ND

Si CDA I, veuillez compléter les données relatives au gène CDANI et au gène CI5ORF41 ci-dessous

- Mutation du gène CDANI ? : Oui

Non

Autre

ND

En clair:

- Mutation du gène CI5ORF41? : Oui

Non

Autre

ND

En clair:

Si CDA II, veuillez compléter les données relatives au gène Sec23B ci-dessous

- Mutation du gène Sec23B ? : Oui

Non

Autre

ND

En clair:

Si CDA III, veuillez compléter les données relatives au gène Kif23 et KLF1 ci-dessous

- Mutation du gène *Kif23* ? : Oui
 Non

 Autre

 ND

En clair:

- Mutation du gène *KLF1* ? : Oui
 Non

 Autre

 ND

En clair:

- Il y a-t-il d'autres anomalies génétiques : Oui
 Non

 Autre

 ND

Si oui, pouvez-vous préciser en clair :

- Prélèvement sérum ? : Oui
 Non

 ND

Si oui, date de prélèvement : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

- Congelé ? : Oui
 Non

 ND

Si oui, date de congélation : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Prélèvement de moelle ? : Oui
 Non
 ND

Si oui, date de prélèvement de moelle : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Evolution clinique

Quelle est l'année des dernières nouvelles ? : |_|_|_|_|

Splénomégalie ? : Oui
 Non
 ND

Si oui, année d'apparition : |_|_|_|_|

Taille (Grand axe) : |_|_| cm Volume splénique : |_|_|_| cm²

Lithiase vésiculaire ? : Oui
 Non
 ND

Si oui, année d'apparition : |_|_|_|_|

Cholécystectomie ? : Oui
 Non
 ND

Si oui, année d'apparition : |_|_|_|_|

Cancer ? : Oui
 Non
 ND

Si oui, année d'apparition : |_|_|_|_|

Thrombose ? : Oui
 Non
 ND

Si oui, année d'apparition : |_|_|_|_|

Autres complications ? : Oui
 Non
 ND

Si oui, préciser en clair :

Evolution hématologique

Taux d'hémoglobine le plus bas : |_|_| g/dl Année de survenue : |_|_|_|_|

Taux d'hémoglobine le plus élevé : |_|_|_| g/dl Année de survenue : |_|_|_|_|

Dernier taux de ferritinémie : |_|_|_| ng/ml Année du dosage : |_|_|_|_|

Traitement

Transfusion(s) ? : Oui
 Non
 ND

Si oui, nombre total de transfusions : |_|_|

Année de la première transfusion : |_|_|_|_|

Année de la dernière transfusion : |_|_|_|_|

Supplémentation en folates ? : Oui
 Non
 ND

Splénectomie ? : Oui
 Non
 ND

Si Splénectomie, pré- splénectomie valeur Hémoglobine : |_|_|_| g/l

Durée de réponse :

Si Splénectomie, Hémoglobine post- splénectomie : |_|_| g/l

Durée de réponse :

Vaccination à jour ? : Oui
 Non
 ND

Haemophilus ? : Oui
 Non
 ND

Pneumocoque ? : Oui
 Non
 ND

Méningocoque A/C/W/Y ? : Oui
 Non

		<input type="checkbox"/> ND
Méningo B ?	:	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ND
Cholécystectomie?	:	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ND
Si oui, Date	:	_ _ / _ _ / _ _ _ _
Allogreffe de moelle ?	:	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ND
Si oui, Date	:	_ _ / _ _ / _ _ _ _
Interféron ?	:	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ND
Si oui, Date	:	_ _ / _ _ / _ _ _ _
<i>Tolérance</i>		
Réponse à l'interféron ?	:	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ND
Si oui, date de début du traitement	:	_ _ / _ _ / _ _ _ _
Date de fin du traitement	:	_ _ / _ _ / _ _ _ _
		Ou <input type="checkbox"/> En cours

Chélation du fer ? : Oui
 Non
 ND

Si chélation, traitement relatif à la chélation : Desféral
 Ferriprox
 Exjade
 Autre :
 ND

Si oui, date de début du traitement : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Date de fin du traitement : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Ou En cours

Autres traitements ? : Oui
 Non
 ND

Si oui, date de début du traitement : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Date de fin du traitement : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Année de début du traitement par EPO : |_|_|_|_|

Posologie hebdomadaire :

Complication

Lithiase vésiculaire ? : Oui
 Non
 Ne sait pas

Si oui, Date : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Episodes aigus de majoration de l'anémie chronique ?	Si oui, Date d'apparition	Causes
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Grossesse <input type="checkbox"/> Infection <input type="checkbox"/> Erythroblastopénie <input type="checkbox"/> Autre :
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Grossesse <input type="checkbox"/> Infection <input type="checkbox"/> Erythroblastopénie <input type="checkbox"/> Autre :
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Grossesse <input type="checkbox"/> Infection <input type="checkbox"/> Erythroblastopénie <input type="checkbox"/> Autre :
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Grossesse <input type="checkbox"/> Infection <input type="checkbox"/> Erythroblastopénie <input type="checkbox"/> Autre :
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	_ _ / _ _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Grossesse

Infection

Erythroblastopénie

Autre :

Manifestations cliniques de la surcharge en fer ? : Oui

Non

ND

Diabète : Oui

Non

ND

Si oui, Date d'apparition : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Endocrinopathie : Oui

Non

ND

Si oui, Date d'apparition : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Atteinte myocardique : Oui

Non

ND

Si oui, Date d'apparition : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Hypogonadisme : Oui

Non

ND

Si oui, Date d'apparition : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Autre complication de la surcharge en fer : Oui
 Non
 ND

Si oui, précisez :

Etat du patient

Quel est l'état du patient ? : Vivant
 Décédé
 ND

Si décédé, préciser la date de décès : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Décès dû à la maladie rare : Oui
 Non
 ND

Décès liés à la CDA : Oui
 Non
 ND

Quelle est la cause principale ? :

Suivi ultérieur du patient

Réalisation de nouveaux prélèvements sanguins
 Médullaires

Valeur de la dernière hémoglobine : g/dl

Introduction d'un nouveau traitement : Oui

Complications rencontrées

- Non
- Infectieuses
- Surcharge martiale
- Autres

Le suivi ultérieur sera assuré dans le même lieu :

- Oui
- Non
- ND

Le suivi ultérieur sera assuré dans un lieu différent :

- Oui
- Non
- ND

Si oui, merci d'indiquer les informations suivantes

Nom du médecin référent :

Adresse du centre :

Annexe 2. Notice d'information (enfant 7-12 ans)



NOTICE D'INFORMATION ENFANT 7-12 ANS
« REGISTRE CDA »
Registre National des patients atteints de Dysérythroïèse congénitale

Numéro de protocole : OBS-0020
Autorisation CNIL : XXXXXXXXX
Avis favorable du Comité d'éthique interne le :
Investigateurs coordonnateurs : Pr. Christian Rose & Pr. Lydie Da Costa

Tu es suivi par ton médecin pour une maladie du sang appelée dysérythroïèse.

A l'hôpital, des médecins-chercheurs étudient cette maladie. Ceci permettra de faire avancer la connaissance de la maladie et, peut-être de mieux prendre en charge des cas comme le tien.

C'est pourquoi nous te proposons de participer à notre recherche.

Si tu acceptes de participer, ton médecin recopiera les informations qui sont déjà dans ton dossier médical, dans un cahier spécialement conçu pour cette recherche.

Si tu as bien compris cette notice, tu pourras le dire à ton médecin qui cochera la case qui correspond à ton choix de participer ou non.

Ton nom n'apparaîtra nulle part sur les documents de l'étude. Les informations seront enregistrées puis analysées dans un ordinateur.


Tu peux refuser de participer à cette recherche sans en donner la raison. Tu seras soigné de la même façon.

Si tu ne comprends pas, n'hésites pas à poser des questions au médecin qui te suit. Tu n'es pas obligée de participer à cette recherche si tu ne veux pas.

Identification du patient (nom, prénom) : _____

Identification du médecin ayant recueilli le formulaire : _____

Le patient a exprimé :  son opposition

 sa non opposition

Date et signature du médecin : _____

Annexe 3. Notice d'information (enfant 13-17 ans)



NOTICE D'INFORMATION PATIENT MAJEUR
« REGISTRE CDA »
Registre National des patients atteints de Dysérythropoïèse congénitale

Numéro de protocole : OBS-0020

Autorisation CNIL : XXXXXXXX

Avis favorable du Comité d'éthique interne le :

Investigateurs coordonnateurs : Pr. Christian Rose & Pr. Lydie Da Costa

Nous te proposons de participer à une étude organisée par le Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille intitulée «**Registre National des patients atteints de Dysérythropoïèse congénitale – REGISTRE CDA**».

Nous te demandons de lire attentivement cette lettre d'information qui explique le travail de recherche auquel il t'est proposé de participer et qui essaie de répondre aux questions que tu pourrais te poser.

Avant de prendre la décision de participer, tu pourras prendre le temps d'y réfléchir. N'hésites pas à poser toutes tes questions et à en parler avec ton médecin avant d'accepter.

Si tu as bien compris cette notice, tu pourras informer ton médecin de ta décision qui cochera la case correspondant à ton choix à la fin de ce document, nous demanderons également l'avis de tes parents.

OBJECTIF DE LA RECHERCHE

L'objectif de cette recherche est d'établir un registre français des patients qui comme toi souffre de CDA. Ce registre vise à mieux connaître le nombre de patients atteints de CDA en France, comment les patients sont pris en charge, les complications qui peuvent arriver à cause de cette maladie, les traitements reçus et l'impact de la maladie sur la vie quotidienne.

DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Au cours de ta consultation, le médecin qui te suit, te présentera à toi et tes parents ce registre. Durant cette rencontre, tu pourras poser toutes les questions que tu veux. Si tu ne t'opposes pas à l'utilisation de tes données, ton médecin le notera dans ton dossier médical.

Cette étude est réalisée à partir de tes données de santé qui sont soit déjà disponibles dans ton dossier médical, soit que ton médecin recueillera lors de tes consultations de suivi des 3 prochaines années. Aucune visite supplémentaire n'est prévue par rapport à ta prise en charge habituelle.

BENEFICES ET EFFETS INDESIRABLES

Ta participation à cette recherche nous permettra de mieux comprendre ta maladie. Toutes les informations que nous utiliserons pour cette étude sont dans ton dossier médical et nous ne te demanderons pas de faire plus d'exams pour cette étude.

PARTICIPATION A LA RECHERCHE ET PRISE EN CHARGE SI TU REFUSES

Version 1.1 du 18/11/2016

Page 1 sur 2



Ta participation consistera à donner ton accord pour l'utilisation des données recueillies lors des visites avec ton médecin, à des fins de recherche.

Ton refus de participer ne modifiera en rien ta prise en charge habituelle.

QUELS SONT TES DROITS

Tu es en droit d'accepter ou non de participer à cette recherche.

Si tu acceptes de participer à cette étude, tu dois savoir que toutes les informations que nous pourrions utiliser sont soumises au secret professionnel et que tu peux quitter l'étude à n'importe quel moment si tu le désires et sans avoir à donner de raison, ceci sans aucun préjudice ou reproche. Le médecin continuera à te suivre normalement.

Tu pourras poser au médecin qui te suit toutes les questions que tu souhaites. Les résultats communiqués seront anonymes. Ton nom n'apparaîtra nulle part sur les documents de l'étude. Les informations seront enregistrées puis analysées dans un ordinateur.

Les données médicales te concernant et les données relatives à l'étude seront transmises au Promoteur (la personne qui gère la recherche).

Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé, à d'autres entités du Promoteur.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, tu peux accéder aux données te concernant ou t'opposer à leur transmission. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui te suit dans le cadre de la recherche.

A la fin de cette étude, tu pourras si tu le souhaites, être informé des résultats de l'étude. Pour cela, tes parents en feront la demande à ton médecin.

CONTACT POUR PLUS D'INFORMATION

Si vous avez une question quelconque concernant cette recherche, n'hésitez pas à vous adresser à votre médecin ou au médecin coordonnateur de la recherche :

Pr. Christian Rose
Chef du Service d'Onco-Hématologie de l'Hôpital Saint Vincent de Paul
Tél : 03 20 87 45 32

Identification du patient (nom, prénom) : _____

Identification du médecin ayant recueilli le formulaire : _____

Le patient a exprimé : son opposition sa non-opposition

Date et signature du médecin : _____

Annexe 4. Notice d'information (adultes)



NOTICE D'INFORMATION PATIENT MAJEUR « REGISTRE CDA » Registre National des patients atteints de Dysérythroïèse congénitale

Numéro de protocole : OBS-0020
Autorisation CNIL : XXXXXXXX
Avis favorable du Comité d'éthique interne le :
Investigateurs coordonnateurs : Pr. Christian Rose & Pr. Lydie Da Costa

Madame, Monsieur,

Le médecin qui vous suit, Dr/Pr..... vous propose de participer à un registre de recherche intitulée «**Registre National des patients atteints de Dysérythroïèse congénitale – REGISTRE CDA**».

Nous vous proposons de lire attentivement cette lettre d'information dont le but est de répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser.

Avant d'accepter de participer, vous disposez d'un délai de réflexion afin de prendre connaissance de ce document.

Vous pourrez, à tout moment durant la recherche, vous adresser au médecin pour lui poser toute question complémentaire.

OBJECTIF DE LA RECHERCHE

L'objectif de cette recherche est d'établir un registre français des patients souffrant de CDA, celui-ci vise à mieux connaître le nombre de patients atteints de CDA en France ainsi que leur répartition sur le territoire, les modalités de la prise en charge clinique, la fréquence et le type des complications liées à la maladie, les thérapeutiques reçues et l'impact de la maladie sur la vie quotidienne.

DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Au cours de votre consultation, le médecin qui vous suit, vous présentera ce registre. Durant cette rencontre, vous pourrez poser toutes les questions que vous voudrez. Si vous ne vous opposez pas à l'utilisation de vos données, votre médecin le notifiera dans votre dossier médical.

Cette étude est réalisée à partir de vos données de santé qui sont soit déjà disponibles dans votre dossier médical, soit que votre médecin recueillera lors de vos consultations de suivi des 3 prochaines années. Aucune visite supplémentaire n'est prévue par rapport à votre prise en charge habituelle.

Afin de répondre aux objectifs de ce registre, votre médecin recueillera :

- Votre profil sociodémographique (âge, sexe, département de naissance),
- Des informations sur votre santé présentes dans votre dossier médical seront utilisées (antécédents familiaux de dysérythroïèses congénitales, malformations associées, notion de consanguinité familiale, antécédents durant la période néonatale, traitements ...).
- Dans le cadre de la prise en charge et du diagnostic de votre maladie, votre médecin a sollicité votre consentement afin de réaliser un prélèvement pour des analyses génétiques. Les données obtenues à partir de ces analyses (mutations génétiques



pouvant être à l'origine de votre dysérythroïèse) seront également recueillies dans le registre.

- Au cours des 3 années du registre, votre médecin recueillera l'évolution de votre état de santé, les complications liées à la maladie ainsi que les thérapeutiques reçues.

BENEFICES ET CONTRAINTES

Il n'y a aucun risque ou bénéfice en lien avec cette recherche. Tous les examens, prélèvements et visites sont réalisés en pratique courante.

PARTICIPATION A LA RECHERCHE ET PRISE EN CHARGE EN CAS DE REFUS DU PATIENT

Votre participation consistera à donner votre accord pour l'utilisation des données recueillies lors des visites de suivi avec votre médecin, à des fins de recherche.

Votre refus de participation ne modifiera en rien votre prise en charge habituelle.

CONFIDENTIALITE ET PROTECTION DES PATIENTS

Cette recherche est réalisée dans le respect de la législation nationale en vigueur.

Dans le cadre de la recherche à laquelle le médecin vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. Ces données seront identifiées par un numéro de code, sans mention du nom ou du prénom.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à l'étude seront transmises au Promoteur de la recherche. Le promoteur de l'étude qui en assure la gestion et la responsabilité est le Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL).

Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé, à d'autres entités du Promoteur.

En vertu des articles 39, 40 et 56 de la loi n° 78-17 du 06 Janvier 1978 modifiée par la loi 2004-801 du 06 août 2004 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification et également d'un droit d'opposition à la transmission de vos données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche.

Conformément à l'article L 1122-1 du Code de Santé Publique, à l'issue de la recherche, vous pourrez si vous le souhaitez, être informé des résultats globaux de l'étude par l'intermédiaire du médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

DECISION DE PARTICIPER A LA RECHERCHE

Vous êtes libre de décider de participer ou non à cette recherche. Vous pouvez refuser ou retirer votre accord à tout moment sans avoir à donner la raison de votre décision. Vos relations avec l'équipe médicale et votre prise en charge ne seront en rien affectées par votre décision.



Votre participation à la recherche sera sans frais pour vous et vous ne recevrez aucune indemnité pour cette participation.

CONTACT POUR PLUS D'INFORMATION

Si vous avez une question quelconque concernant cette recherche, n'hésitez pas à vous adresser à votre médecin ou au médecin coordonnateur de la recherche :

Pr. Christian Rose

Chef du Service d'Onco-Hématologie de l'Hôpital Saint Vincent de Paul

Tél : 03 20 87 45 32

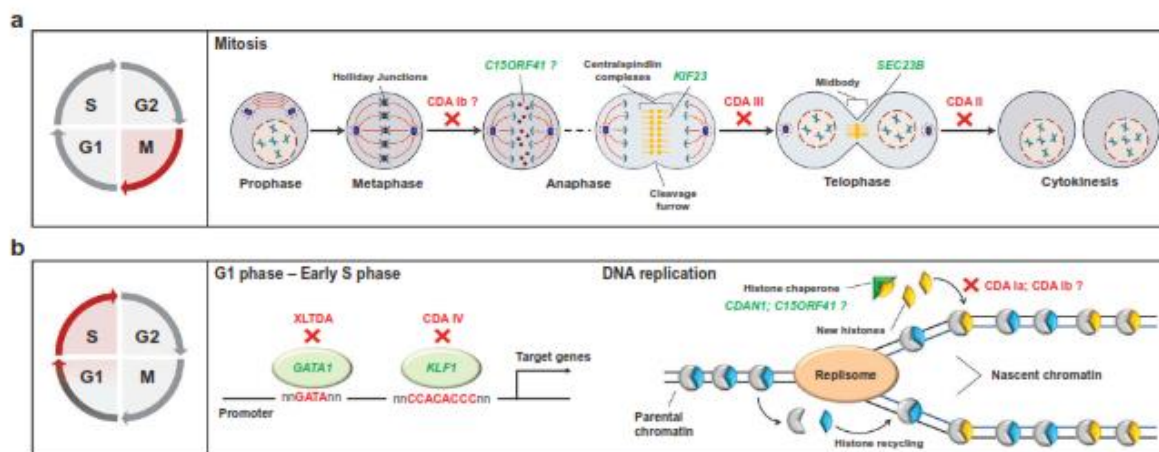
Identification du patient (nom, prénom) : _____

Identification du médecin ayant recueilli le formulaire : _____

Le patient a exprimé : son opposition sa non opposition

Date et signature du médecin : _____

Annexe 5. Résumé de la physiopathologie des CDA



Physiopathologie des CDA (adapté de A. Gambale et al., *Expert Review of Hematology*, 2016 (116)).

a. Anomalies de la division cellulaire (M : mitose). SEC23B joue un rôle au cours de la télophase (constituant du corps intermédiaire de Flemming). KIF23 intervient dans la formation du sillon de division lors de la cytokinèse. C15ORF41 participe probablement à la ségrégation des chromosomes (similitude avec les enzymes de résolution de la jonction de Holliday)

b. Anomalies de la synthèse d'ADN et de l'assemblage de la chromatine (S : Synthèse). KLF1 facilite la transcription de gènes spécifiques lors de l'entrée en phase G1 (*growth* ou croissance). CDAN1 intervient dans le complexe cytosolique Asf1-H3-H4-importin-4 (rôle dans l'assemblage et le désassemblage) et C15ORF41 interagit avec Asf1b.

Nom : **CARPENTIER**Prénom : **Benjamin**Date de Soutenance : **28 juin 2017**

Titre de la Thèse : **Les anémies dysérythroïétiques congénitales en France. Mise en place d'un registre et analyse de 47 patients.**

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Hématologie

DES + spécialité : Hématologie – Maladies du Sang

Mots-clés : **anémie dysérythroïétique congénitale, hémochromatose secondaire, interféron- α , splénectomie, chélation martiale, corrélation génotype-phénotype**

Résumé :

Introduction – Les anémies dysérythroïétiques congénitales (CDA) forment un groupe hétérogène de pathologies bénignes constitutionnelles, marquées par une anémie arégénérative, une hémolyse et des anomalies morphologiques des érythroblastes. Il existe de nombreux cas rapportés dans la littérature, ainsi que des cohortes nationales. L'objectif de notre étude était l'analyse des cas français de CDA, dans la population adulte et pédiatrique, afin de mieux connaître leurs spécificités (épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives).

Méthodes – Nous avons travaillé à partir du registre des analyses génétiques réalisées dans le Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Robert Debré (laboratoire national de référence) et avons interrogé les praticiens français susceptibles de prendre en charge cette pathologie. Nous avons élaboré un questionnaire en vue de recueillir les données cliniques, biologiques et génétiques qui nous paraissaient pertinentes.

Résultats – Nous avons retenu 81 patients (*propositus* et apparentés malades) à partir du registre (entre mai 2010 et novembre 2016), auxquels nous avons ajouté 6 autres patients (à partir de contacts directs avec les praticiens français). 47 patients sur les 87 ont été analysés, en fonction de leur type de CDA et de leur type de mutation. Parmi les différences significatives, les patients avec une CDA de type I (CDA-I) présentent une macrocytose ($p=0,0044$) et des LDH ($p=0,045$) plus élevées au diagnostic, ainsi que plus de malformations ($p=0,037$) et de ponts chromatiniens en microscopie optique ($p=0,00099$). Quant aux patients avec une CDA de type II (CDA-II), ils présentent un nombre plus important de cholécystectomies ($p=0,0046$). La présence d'une mutation non-sens est associée à une hémoglobine néonatale plus basse et un délai diagnostique plus court. En revanche, il n'existe pas de différence quant au risque d'hémochromatose secondaire, qui existe même en l'absence de support transfusionnel. Nous avons objectivé 14 nouvelles mutations de SEC23B (CDA-II) et CDAN1 (CDA-I).

Conclusion – Les patients français suivis pour une CDA présentent des caractéristiques cliniques et biologiques identiques à celles décrites dans la littérature. De nombreuses mutations ou gènes intervenant dans l'érythroïèse restent à découvrir. Etre porteur d'une mutation non-sens semble être associé à un phénotype plus sévère (hémoglobine néonatale plus basse et diagnostic posé plus précocement).

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Thierry FACON, PU-PH

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Franck MORSCHHAUSER, PU-PH**Madame le Professeur Lydie DA COSTA, PU-PH****Madame le Docteur Anne LAMBILLIOTTE, PH**

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Christian ROSE, PU-PH