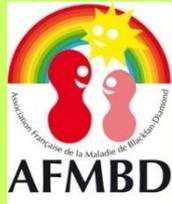


Anémie de Blackfan-Diamond

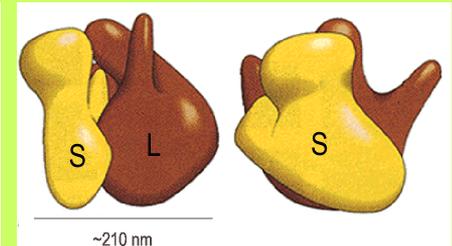
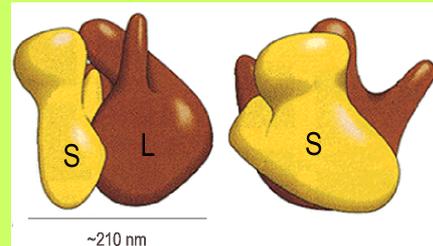
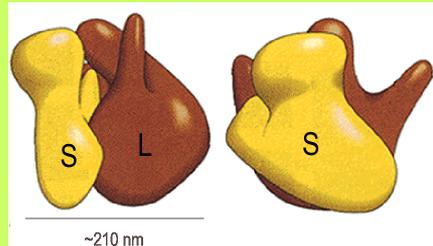
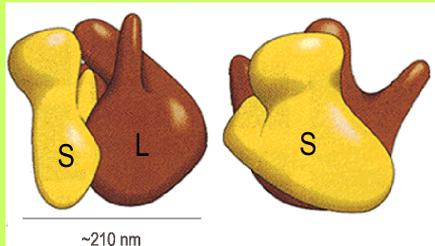
Actualités



21^{ème} réunion de l'AFMBD.

Toulouse - Mondonville. 31.10.2021

T. Leblanc



ABD: une maladie rare (1/7000)

➔ Un CRMR (1/387): renouvelé en 2017
ABD ajoutée à ce centre



➔ Deux bases de données:

- OFABD (> 400 Pts; > 50% adultes)
- RIME

➔ Une filière maladies-rares (1/23)



➔ Un ERN (1/24)



➔ 1 association de pts



L'ABD n'est pas une maladie orpheline!



BaMaRa

(anciennement CEMARA)

Banque à visée surtout épidémiologique

Si utilisé pour la recherche: données anonymisées

Intérêt pour le CRMR: pour 2021 cela sera le seul outil utilisé pour estimer l'activité des CRMR dont dépend renouvellement (2023) et une partie du budget alloué (part variable)

Merci de ne pas vous opposer à l'enregistrement de votre observation dans cette base

RIME

Registre des insuffisances médullaires

Base de données du CRMR

Remplit toutes les cases éthiques & légales

☞ permet toutes les études de recherche

Financée

☞ Pérennité +++

Merci d'accepter aussi l'enregistrement de votre observation dans cette base

Oct. 2020 ▶ Oct. 2021:  38 articles publiés

Revue	: 4
Articles cliniques dont corrélation phéno./ géno.	: 12
<i>Registre (Suisse): 1</i>	
<i>Gène/phénotype: 2 (RPS20, RPL35a)</i>	
<i>Cas cliniques: 7</i>	
<i>Etude clinique (croissance): 1</i>	
<i>Recommandations</i>	
Biologie clinique dont diagnostic génétique	: 3
Basic science (dont 3 études pour un gène donné)	: 6
Modèles animaux (<i>souris RPL5</i>)	: 1
Aspects thérapeutiques	: 12
<i>New drugs: 4</i>	
<i>Greffe: 6</i>	
<i>Chelation: 1</i>	
<i>Thérapie génique (souris): 1</i>	



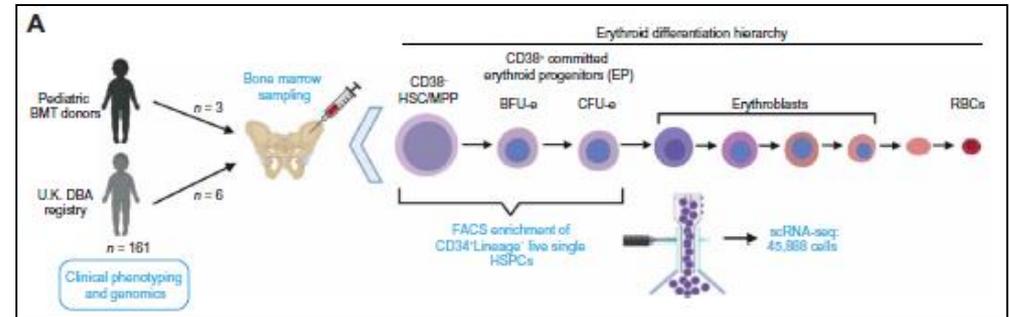
DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA

Single-cell profiling of human bone marrow progenitors reveals mechanisms of failing erythropoiesis in Diamond-Blackfan anemia

Single-cell assays

Comparaison *RPS* vs *RPL*

6 pts transfusés: 3 *RPS19*,
2 *RPL5* & 1 *RPL11*

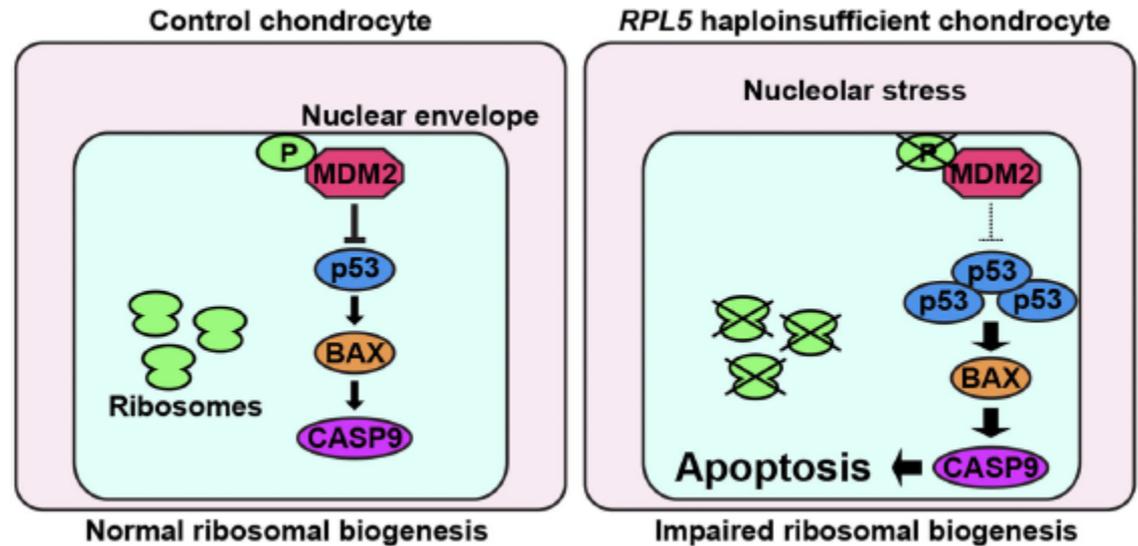


Gènes <i>RPS</i>	Gènes <i>RPL</i>
Perte quasi complète de la différenciation érythroïde précoce	Relative préservation de progéniteurs et de précurseurs érythroïdes (anormaux)
Arrêt de la différenciation érythroïde	Préservation de l'expression et de l'activité de GATA1
Signature inflammatoire	Signature inflammatoire
	Anémie moins sévère
	Meilleure réponse aux corticoïdes

Investigation of the molecular causes underlying physical abnormalities in Diamond-Blackfan anemia patients with *RPL5* haploinsufficiency

Etude à partir d'un pt ABD muté *RPL5* et malformations

⇒ Obtention d'IPS



👉 L'haplo-insuffisance en *RPL5* est associée à l'induction d'une apoptose TP53 médiée dans le chondrocytes via l'inhibition de MDM2 et explique les malformations

👉 Pas de retentissement sur les ostéoblastes

Short Stature in Patients with Diamond-Blackfan Anemia: A Cross-Sectional Study



Etude monocentrique

N = 129

RS: 38%

HAZ	-1.54 (-6.36 to 1.96)
<-3 SD	24 (18.60%)
-3 to <-2 SD	25 (19.38%)
-2 to <-1 SD	32 (24.81%)
-1 to <0 SD	33 (25.58%)
≥0 SD	15 (11.63%)
WAZ	-0.98 (-2.83 to 5.84)
<-2 SD	16 (12.40%)
-2 to 0 SD	79 (61.24%)
≥0 SD	34 (26.36%)
BMI	15.94 (8.40-37.33)
BMI-age-z score	-0.20 (-3.65 to 16.11)
BMI percentile	
≤15th	31 (24.03%)
15-85th	71 (55.04%)
85-95th	8 (6.20%)
>95th	19 (14.73%)

Table II. Factors associated with short stature (HAZ <-2SD)

Variables	Percentage of short stature	Univariate logistic regression analysis		Multivariate logistic regression analysis	
		OR (95% CI)/ β (95% CI)	P Value	aOR (95% CI)/ β (95% CI)	P Value
Sex					
Male	30.00% (24/80)	1		1	
Female	51.02% (25/49)	2.43 (1.16, 5.08)	.0181	4.92 (1.29, 18.71)	.0195
Age of measurement					
<24 mo	11.43% (4/35)	1		1	
24-120 mo	49.33% (37/75)	7.55 (2.42, 23.49)	.0005	31.49 (0.51, 1953.37)	.1014
\geq 120 mo	42.11% (8/19)	5.64 (1.41, 22.48)	.0143	16.55 (0.22, 1225.45)	.2013
WAZ					
\geq 2SD	34.51% (39/113)	1		1	
<-2SD	62.50% (10/16)	3.16 (1.07, 9.35)	.0373	10.41 (1.41, 76.98)	.0217
Midparental height					
\geq 165 cm	37.33% (28/75)	1		1	
<165 cm	61.90% (13/21)	2.73 (1.01, 7.39)	.0486	1.66 (0.39, 7.02)	.4941
Congenital anomalies					
No	30.23% (26/86)	1		1	
Yes	52.38% (22/42)	2.54 (1.19, 5.43)	.0164	8.78 (1.34, 57.40)	.0234
Type of congenital anomalies					
None	29.89% (26/87)	1		1	
Cardiovascular malformations	71.43% (5/7)	5.87 (1.07, 32.20)	.0417	216.65 (3.29, 14279.79)	.0118
Digit abnormalities	45.45% (5/11)	1.96 (0.55, 6.98)	.3018	15.29 (0.98, 238.51)	.0517
Facial deformities	75.00% (3/4)	7.04 (0.70, 70.86)	.0977	inf. (0.00, inf)	.9918
Other kinds of malformations	46.15% (6/13)	2.01 (0.62, 6.57)	.2471	15.87 (0.82, 306.38)	.0672
\geq Two kinds of malformations	50.00% (3/6)	2.35 (0.44, 12.40)	.3154	1.97 (0.00, 17944.60)	.8837
Ribosomal protein mutation					
No	14.29% (5/35)	1		1	
Yes	51.95% (40/77)	6.49 (2.28, 18.48)	.0005	4.52 (0.93, 21.93)	.0614
Mutated ribosomal protein gene					
No mutation	14.29% (5/35)	1		1	
<i>RPL5</i>	88.89% (8/9)	48.00 (4.89, 471.32)	.0009	62.11 (0.53, 7252.25)	.0891
<i>RPL11</i>	66.67% (4/6)	12.00 (1.72, 83.81)	.0122	29.14 (1.18, 719.10)	.0392
<i>RPS17</i>	50.00% (2/4)	6.00 (0.68, 52.90)	.1067	4.68 (0.35, 62.53)	.2438
<i>RPS19</i>	37.50% (12/32)	3.60 (1.10, 11.80)	.0344	3.09 (0.48, 19.86)	.2346
<i>RPS24</i>	33.33% (1/3)	3.00 (0.23, 39.61)	.4040	0.35 (0.00, 27.15)	.6394
<i>RPS26</i>	87.50% (7/8)	42.00 (4.21, 418.62)	.0014	53.49 (1.40, 2044.30)	.0323
<i>RPL35a</i>	0.00% (0/4)	0.00 (0.00, inf)	.9902	0.00 (0.00, inf)	.9931
Other	54.55% (6/11)	7.20 (1.58, 32.86)	.0108	11.51 (0.80, 165.89)	.0727
Therapeutic status					
No steroid therapy yet	13.64% (3/22)	1		1	
Steroid dependence	49.30% (35/71)	6.16 (1.67, 22.67)	.0063	5.80 (0.54, 62.14)	.1459
Remission	12.50% (2/16)	0.90 (0.13, 6.16)	.9185	0.82 (0.04, 15.14)	.8940
Transfusion dependence	38.46% (5/13)	3.96 (0.76, 20.67)	.1027	0.68 (0.04, 11.92)	.7889
Post HSCT	57.14% (4/7)	8.44 (1.23, 58.16)	.0302	3.95 (0.14, 111.82)	.4202



Retard statural associé de façon indépendante:

- Au sexe F
- A une insuffisance pondérale
- Aux malformations CV
- A certains (?) génotypes: *RPL11* ou *RPS26*

Pour les patients sous corticoïdes RSP associé:

- A une durée de CT > 2 ans
- A une posologie > 0,1 mg/kg/j

ABD & croissance

Intérêt de la LEUCINE?

Nécessité d'un suivi systématique

Discuter un arrêt des CT:

👉 juste avant la puberté





The landscape of pediatric Diamond-Blackfan anemia in Switzerland: genotype and phenotype characteristics

17 patients recensés

Mutations dans les gènes *RPL*:

- Plus de malformation
- Anémies moins sévères

Colorectal cancer screening and surveillance strategy for patients with Diamond Blackfan anemia: Preliminary recommendations from the DBA Registry

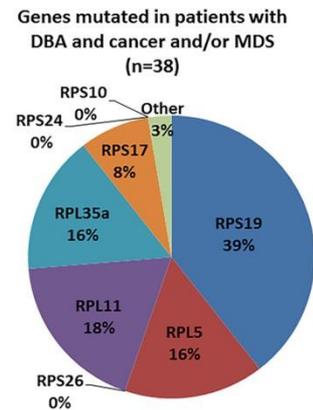
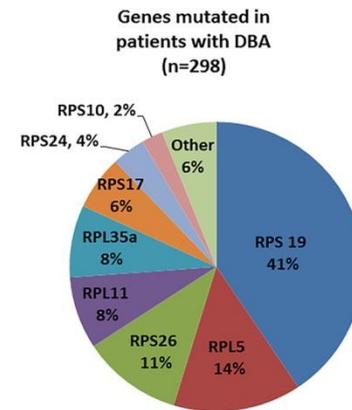


Données du registre américain

N = 9 cas/366 (+ 2 post GMO)

Génotypes: RP19: 3, RPL11: 1, NA: 7

Age médian: 41 ans [20-51]



Propositions:

👉 **coloscopie à partir de 20 ans & tous les 5 ans**

ABD & Chélation du fer

Chélation insuffisante



**Toxicité du fer
sur les organes**



Hyperchélation



**Toxicité
des chélateurs**

**Surcharge + importante que les autres patients
dépendant des transfusions**

Surcharge en fer: objectifs

Thalassémies majeures PNDS 2021

Chélation:

Débuter si ferritine > 1000µg/L

Maintenir taux < 1000 µg/L

IRM: maintenir:

- CHF entre 3 et 7 mg Fe/g foie (soit 53 à 125 µmole/g)
- T2* (myocarde) > 20 ms

NB: bi-thérapie DFP+DFP si T2 < 10 ms ou altération fonction VG*

Hémochromatose génétique Reco. internationales 2018.

MEP des saignées si:

- Ferritine > 200 µg/L (F) ou 300 (H)
- CST Tf > 45%

Maintenir taux < 50 µg/L

Conduite de la chélation

A adapter à chaque patient

A adapter & modifier au cours du temps

Patient avec une surcharge en fer: les 6 questions à se poser à chaque consultation

1. Apports transfusionnels: OK?

2. Evaluation de la surcharge en fer?

☞ (CDS Tf)

☞ Evolution ferritine

☞ IRM: de quand date la dernière IRM? Résultat? A contrôler?

3. Chélateur bien toléré?



4. Adhésion thérapeutique?

5. Faut-il adapter la posologie?

- Non contrôle:

☞ discuter association +++

- Ferritine basse:

☞ attention à l'hyperchélation!

6. Retentissement clinique de l'hémochromatose? De quand date la dernière évaluation?

Stem Cell Transplantation for Diamond–Blackfan Anemia.
A Retrospective Study on Behalf of the Severe Aplastic Anemia
Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation
Group (EBMT)



1985 à 2016

N = 106

Age médian: 6,8 ans [1-32]

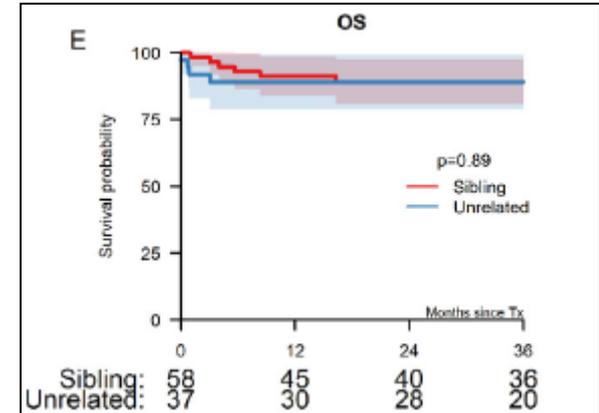
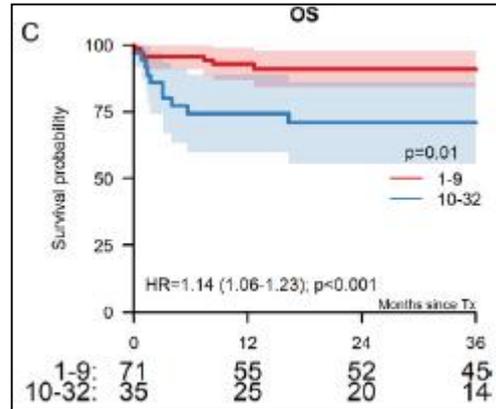
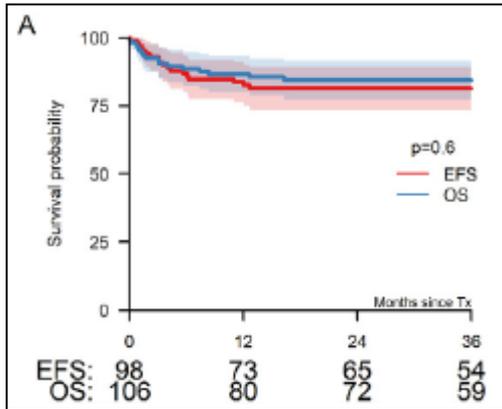
Donneur familiaux: 57%

Survie à 3 ans: 84%

Pas de différence entre MDS et MUD

TRM: impact de l'âge +++

Résultats

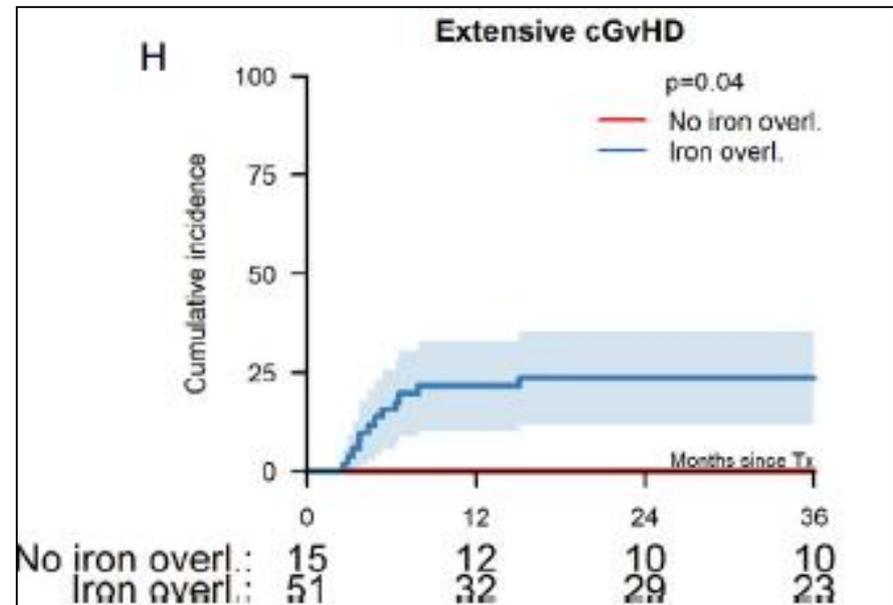


Events: perte greffon, rechute,
2^{de} greffe ou cancer

Impact de la surcharge
en fer +++ 

Déf.: ferritine < 1000 µg/l
et/ou IRM pathologique

⇒ Intensifier la chélation si on se
Dirige vers une greffe



Favorable outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with Diamond-Blackfan anemia



Brigitte Strahm,¹ Felicia Loewecke,¹ Charlotte M. Niemeyer,¹ Michael Albert,² Marc Ansari,³ Peter Bader,⁴ Yves Bertrand,⁵ Birgit Burkhardt,⁶ Lydie M. Da Costa,⁷ Alina Ferster,⁸ Alexandra Fischer,¹ Tayfun Güngör,⁹ Bernd Gruhn,¹⁰ Ina Hainmann,¹¹ Friedrich Kapp,¹ Peter Lang,¹² Ingo Müller,¹³ Ansgar Schulz,¹⁴ Amina Szvetnik,¹ Marcin Wlodarski,¹ Peter Noellke,¹ Thierry Leblanc,¹⁵ and Jean-Hugues Dalle¹⁵

N = 70 greffes entre 1985 & 2017 (3/4 après 1999)

Age médian à la greffe : 5,5 ans [0,9-17,3]

MSD: 64%

☞ cGFS: 87% et 94% après 2000

☞ Pas de différence MDS et MUD 10/10

**NB: après 2000: aucun décès
et aucune GVH sévère**

Autres greffes?



Clinical Notes

Successful unrelated cord blood transplantation for Diamond–Blackfan anemia

Consensus reste le même avec choix de la source des CSH selon l'indication:

- Si corticorésistance ou surcharge non contrôlée

☞ Donneur GENO ou PHENO 10/10

- Si évolution clonale:

☞ Greffe alternative possible (MUD non 10/10, USP, HAPLO)

ARTICLE

 Check for updates

Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for patients with Diamond–Blackfan anemia. On behalf of the Pediatric Diseases and Severe Aplastic Anemia Working Parties of the EBMT

Indications:

Steroid-unresponsive, defined as no increase in reticulocyte count at a dose of at least 1 mg/kg/day prednisone

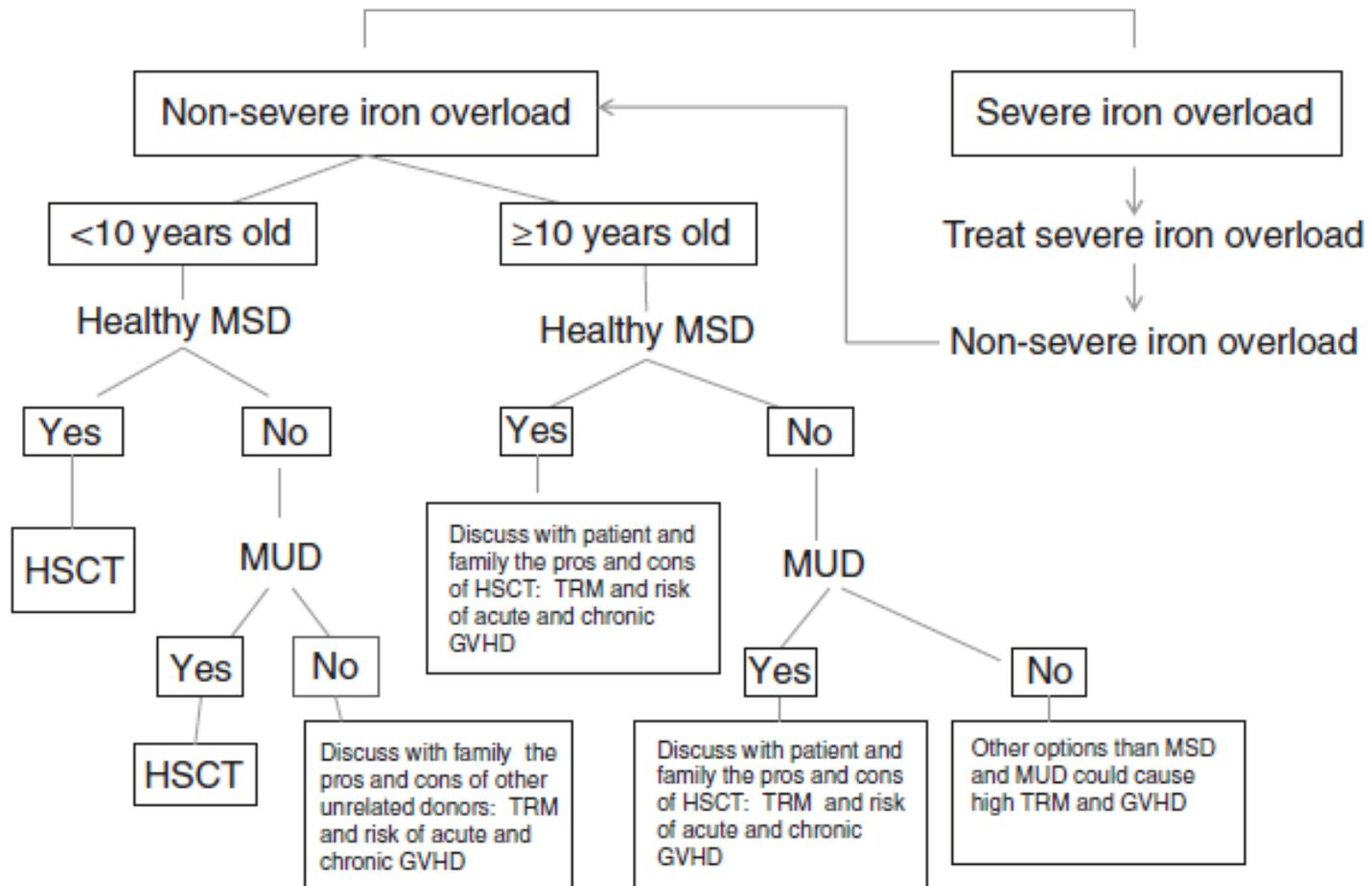
Steroid-responsive but requires more than 0.3–0.5 mg/kg/day prednisone to maintain acceptable hemoglobin levels

Growth impairment or other unacceptable toxic effects of steroids, even on low doses, including weight gain, irritability, insomnia, hypertension, hyperglycemia, osteoporosis, and skin alterations

Transfusion dependency

Clonal evolution or myelodysplasia or clinically relevant thrombocytopenia or neutropenia

Algorithme



Abbreviations: MSD, matched sibling donor; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; MUD, matched unrelated donor; TRM, transplant related mortality; GVHD, graft versus host disease

Essais cliniques?

53 études enregistrées:

Transplantation	: 33 essais	
Registres & Co	: 5	<i>(dont RIME)</i>
Chélation	: 7	: DFX, IRM,...
Nouveaux agents	: 8 essais	

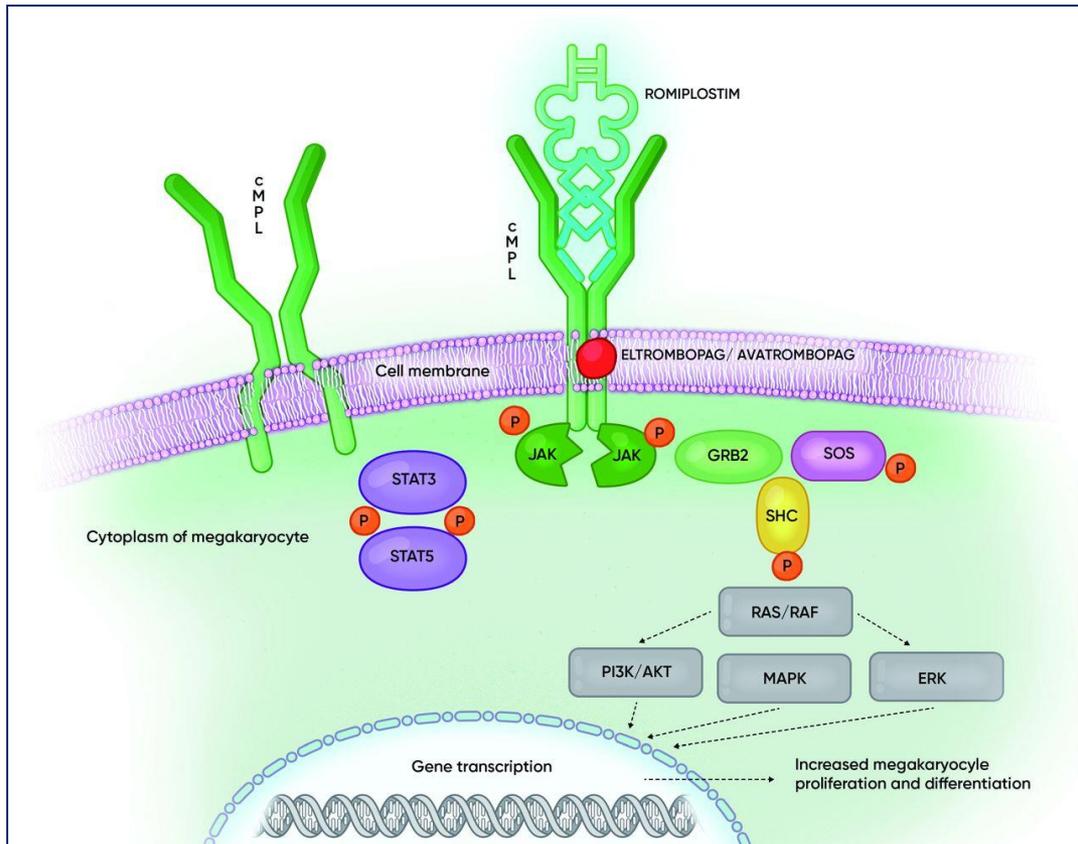
Essais cliniques (2)

Agent	Patients	Pays	Statut actuel
Sotatatercept	Pts ABD transfusés Adultes	USA	En cours
Leucine	Pts ABD transfusés Enfants + adultes	USA	En cours
Leucine	Pt ABD	Russie	?
Trifluopérazine	Pts ABD transfusés	USA	Clos
Eltrombopag	Pts ABD transfusés Enfants > 2 ans + adultes 6 mois de traitement	USA	En cours

+ rituximab, daclizumab (anti-R IL2, lénalidomide: clos

Eltrombopag

ARTPO: agoniste du récepteur à la TPO



AMM (*enfants/adultes*)

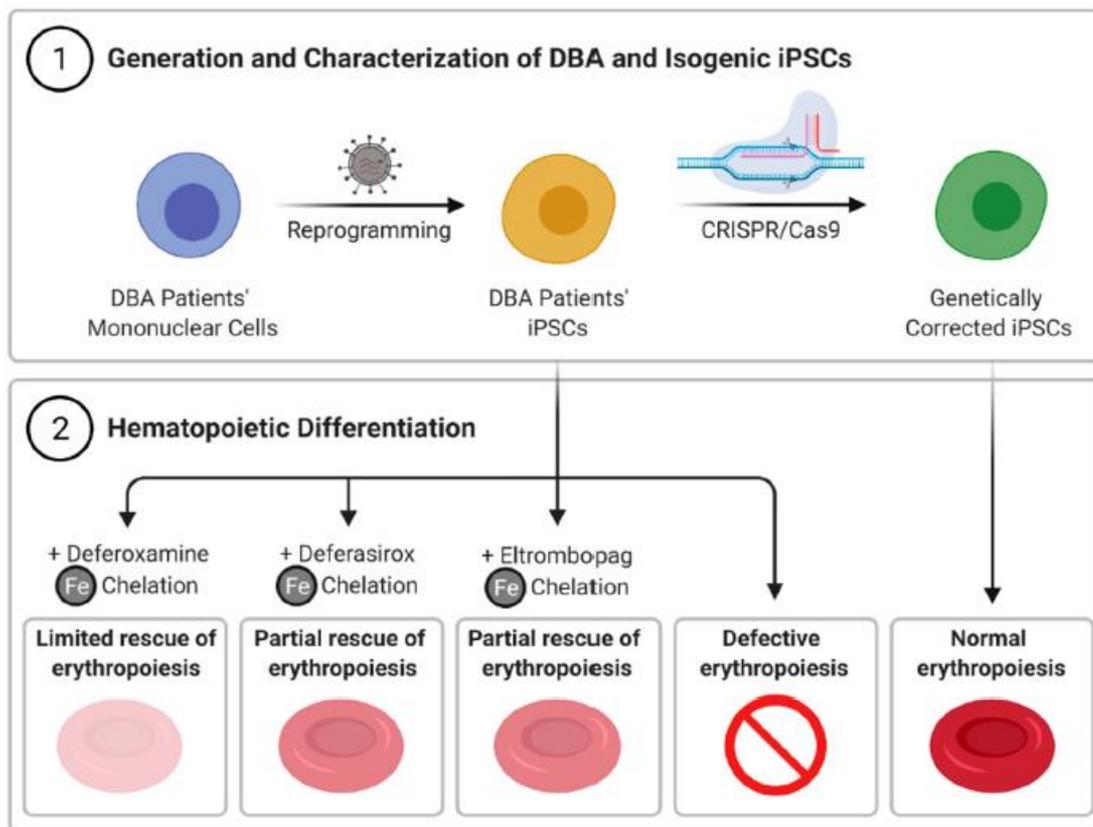
☞ Traitement de l'AM

☞ Traitement du PTI



Article

Eltrombopag Improves Erythroid Differentiation in a Human Induced Pluripotent Stem Cell Model of Diamond Blackfan Anemia



Place pour l'ELT?

Difficile en dehors d'un essai

Risque théorique de promotion tumorale

NB: aucune publication clinique cette année...

ARTICLE



<https://doi.org/10.1038/s41467-020-17100-z>

OPEN

Diamond Blackfan anemia is mediated by hyperactive Nemo-like kinase

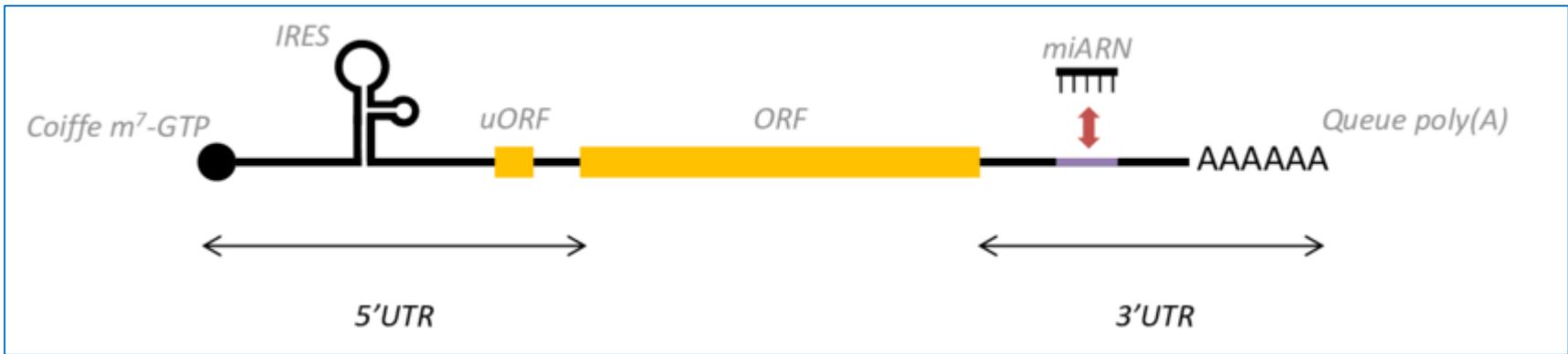


Experimental Hematology 2020;000:1–13

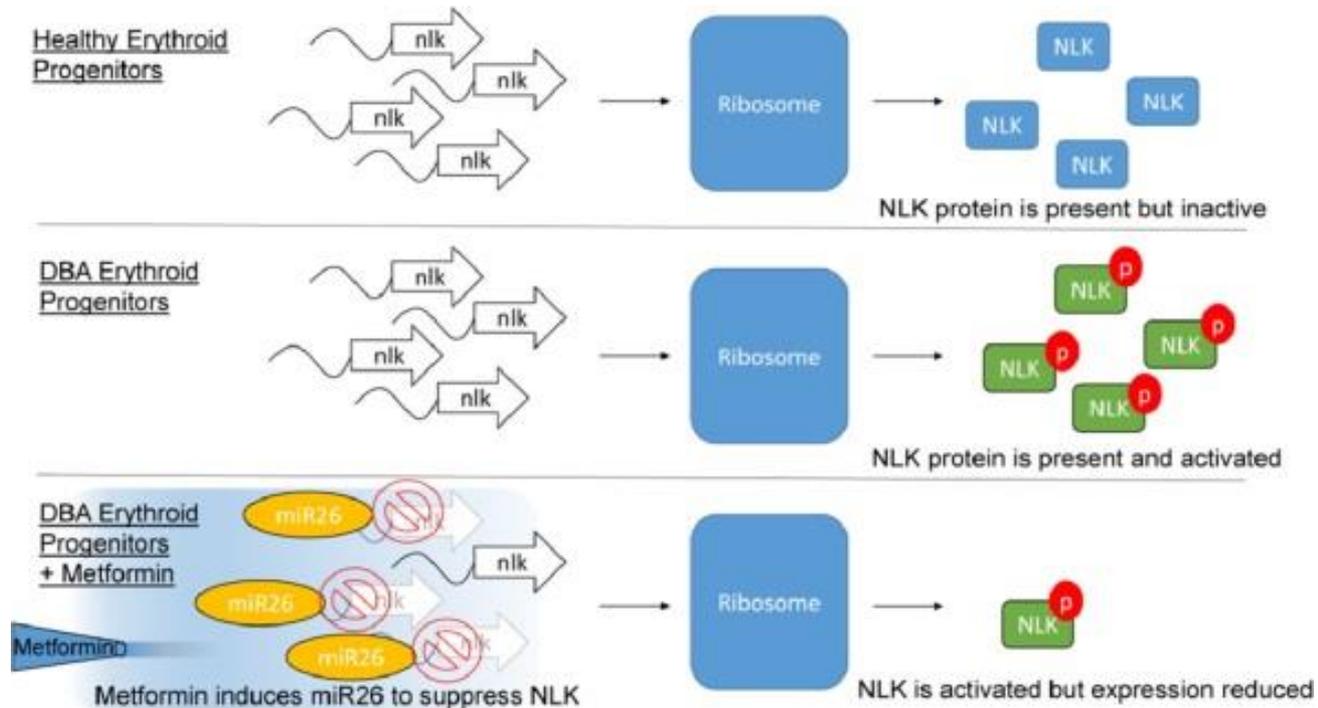
**Experimental
Hematology**

FAST TRACK SUBMISSION

Metformin-induced suppression of Nemo-like kinase improves erythropoiesis in preclinical models of Diamond–Blackfan anemia through induction of miR-26a



Mode d'action de la metformine:

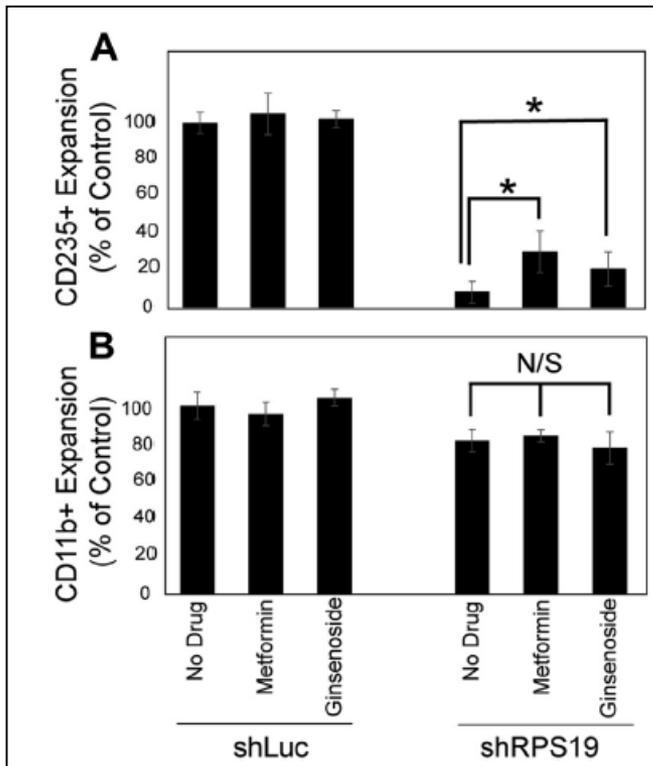




The active component of ginseng, ginsenoside Rb1, improves erythropoiesis in models of Diamond–Blackfan anemia by targeting Nemo-like kinase

Modèle *in vitro*: cellules CD34 avec inactivation de *RPS19* via shRNA
(réduction de l'expression d'environ 50%)

Témoins: cellules traités par metformine + cellules de sujets sains



- ⇒ **Effet positif du ginsenoïde** (*similaire à la metformine*)
- ⇒ **Réduction de l'ARNm de NLK ~ 50%**
- ⇒ **Lié à une régulation + de l'expression de mi-R208**

Pb: concentrations requises (voie parentérale?) et effet sur d'autres ARNm?



Thérapie génique



**Collaboration en cours avec
Juan A. Buren (Madrid)**

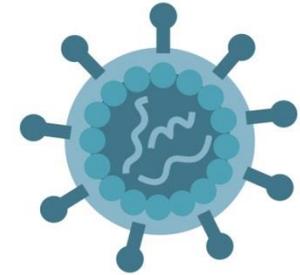


*(a traité les premiers patients atteints d'anémie de Fanconi par
thérapie génique; gène FANCA)*

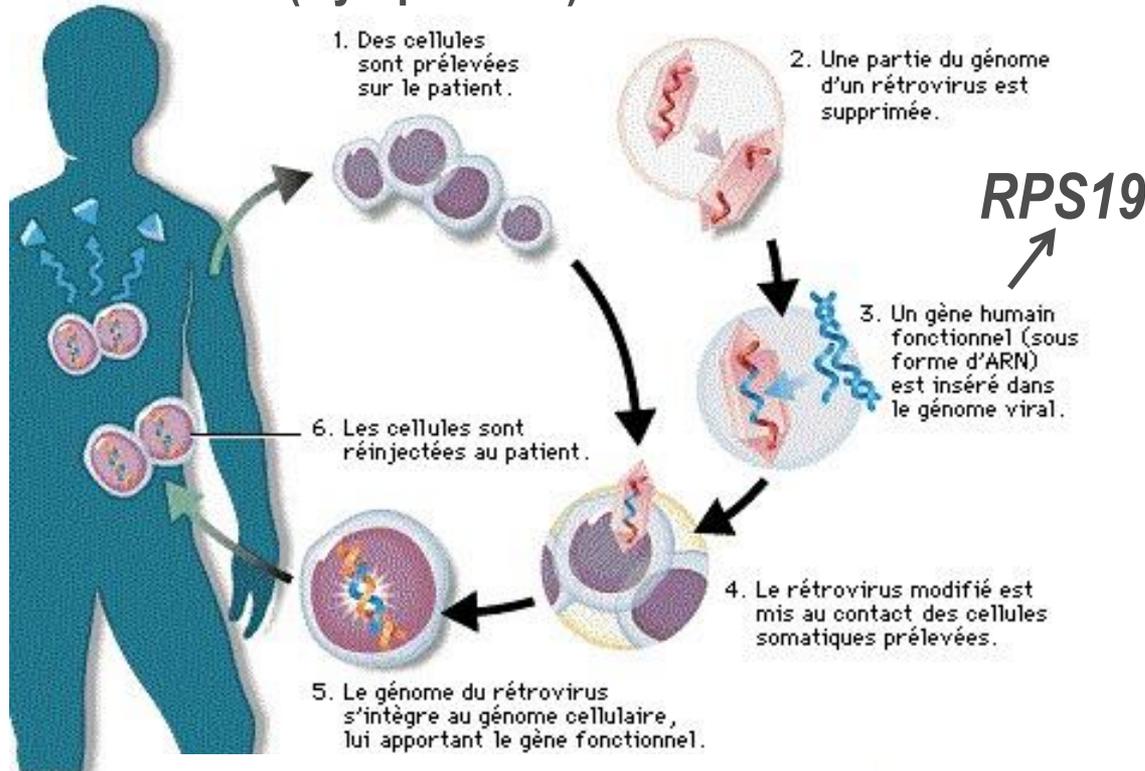
**NB1: actuellement 3 équipes concurrentes sur un projet de
thérapie génique pour *RPS19***

**NB2: autre approche: thérapie génique visant à augmenter
l'expression de *GATA1***

Thérapie génique: principes

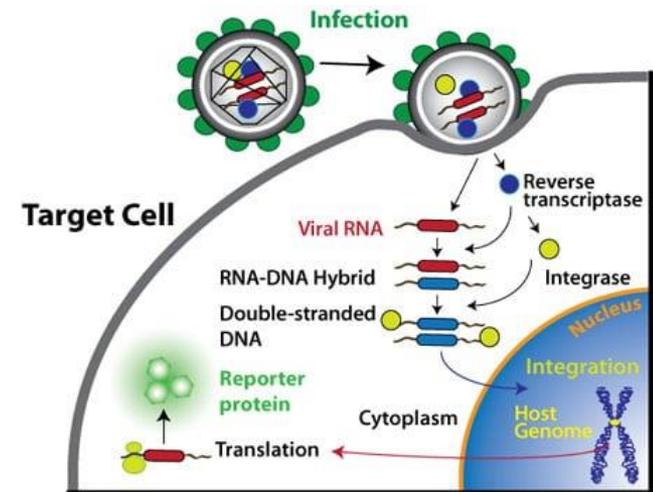


ABD: cellules CD34+
(Cytaphérèse)



Virus enveloppés, à ARN
(famille des *Retroviridae*)

S'intègrent à l'ADN:



Thérapie génique pour l'ABD

EN FAVEUR

Bonne évolution hématologique de rares patients révertants

Absence de conditionnement +++:

- Risque toxique limité
- Ne compromet pas l'avenir
- Pas d'augmentation de risque de tumeurs solides (*pas de conditionnement, pas de GVHc*)

ABD: on peut attendre que « ça prenne » et même une RP sera bénéfique

CONTRE

Approche encore expérimentale

- Restreinte à *RPS19*
- Encore à un stade très précoce: pas raisonnable d'attendre si indication de greffe & bon donneur

Quid du risque d'évolution leucémique?

Thérapie génique: actualités



Mise en place d'un consortium EU

- ➡ **Projet DBAGeneCure: études pré-cliniques nécessaires à un projet d'étude clinique de thérapie génique**
- ➡ **Projet financé par l'EU!**

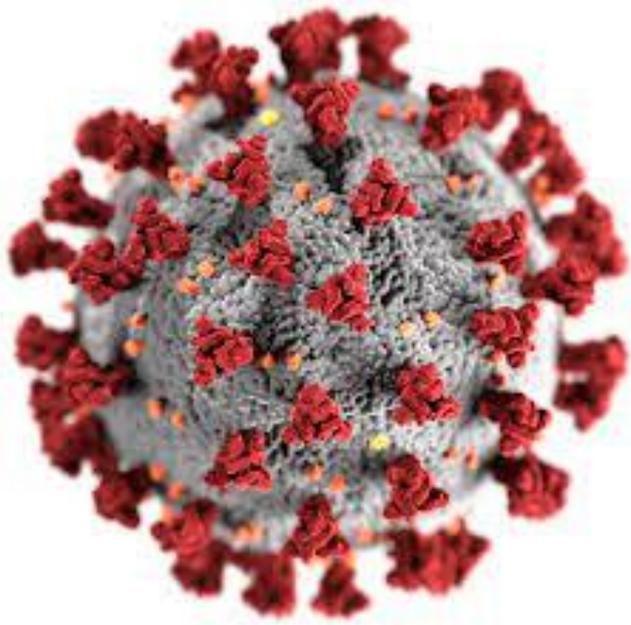
Pour les patients volontaires: collection de prélèvements médullaires à l'occasion d'un AG (dont pré-greffe)

Successful gene therapy of Diamond-Blackfan anemia in a mouse model and human CD34+ cord blood hematopoietic stem cells using a clinically applicable lentiviral vector

**Modèle animal + cellules USP *RPS19*-
Validation des « outils »**

Prets pour un essai clinique?

ABD & SARS-CoV-2



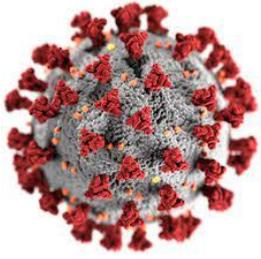
Pts ABD a priori non à risque

Rôle d'une IS discutée

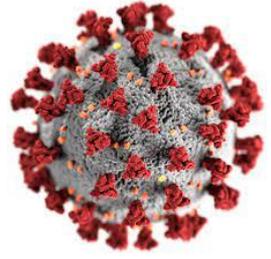
**Aucune publication ou retour de pt
en faveur de formes graves**

**Pas de contre-indication à la
vaccination**

3^{ème} dose si déficit B?



ABD & SARS-CoV-2



Bénéfice de la pandémie:

Apprentissage de la téléconsultation!



Conclusion

Pas de nouveau gène: il reste 20% de pts sans diagnostic génétique

Piste actuelle: mutations non détectées

Pandémie de Covid-19: peu d'impact spécifique pour les patients ABD.



Pas de contre-indication à la vaccination

Nouvelles approches thérapeutiques:

- **2021: confirmation des progrès en ce qui concerne la greffe**
- **à court terme potentiellement: nouveaux agents qui seraient capables de « débloquer » l'érythropoïèse?**
- **à moyen terme (*RPS19*): thérapie génique?**



**APLASIE
MEDULLAIRE**
centre de référence

Remerciements:

L'équipe ABD: Lydie Da COSTA, Isabelle MARIE

CRMR Aplasies médullaires

- Régis Peffault De La Tour, Flore Sicre de Fontbrune, Jean Soulier
- Jean-Hugues Dalle, Mony Fahd, Odile Fenneteau

AFMBD

