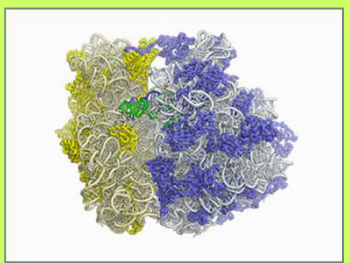
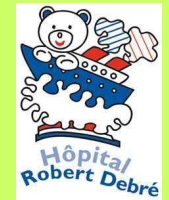
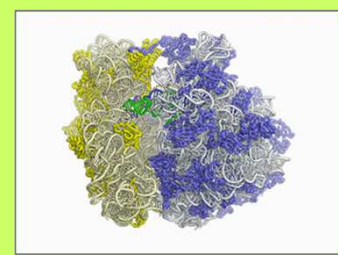




# Anémie de Blackfan-Diamond: Observatoires, registres & Thérapie génique



*Thierry Leblanc*  
*thierry.leblanc@aphp.fr*  
**XXIII<sup>ème</sup> Journée de l'AFMF**  
**28-30 Octobre 2023 - Cabourg**



# ABD: une maladie rare

- 👉 Un CRMR: renouvelé en 2023  
ABD intégrée aux AM Acquises/constitutionnelles & HPN
- 👉 Une filière maladies-rares (1/23)
- 👉 Un ERN (1/24)
- 👉 1 association de pts



**L'ABD n'est pas une maladie orpheline!**

# Maladies rares

**Définition** : < 1 personne sur 2000

*Soit pour la France: moins de 30.000 patients*

**Nombre de maladies rares : 7000 (au moins...)**

**👉 globalement : 1 personne sur 20 en France**

---

**Rareté ⇒ manque de connaissances ⇒ recherche clinique  
nécessaire ⇒ constitution de cohortes de pts**

*NB: fait partie des missions des CRMR*



# BaMaRa

*(anciennement CEMARA)*

Banque à visée surtout épidémiologique

Si utilisée pour la recherche: données anonymisées

**Intérêt pour le CRMR: depuis 2021** c'est le seul outil utilisé pour estimer l'activité des CRMR dont dépend le renouvellement et une partie du budget alloué (part variable). Permet également des études épidémiologiques au niveau national.

**Merci de ne pas vous opposer à l'enregistrement de votre observation dans cette base!  
Important aussi pour les centres de compétence**

# CRMR ABD



: « Filière » maladies rares en Immunologie & Hématologie



: AM acquises et constitutionnelles dont l'ABD



**Observatoire des Insuffisances médullaires:  
RIME**



**Observatoire OFABD**

## OFABD

# Observatoire Français de l'Anémie de Blackfan-Diamond

**Observatoire: moins contraignant sur le plan épidémiologique  
qu'un registre: revient à la constitution d'une cohorte de patients**

*Registre: doit être labélisé en tant que tel; suppose une recherche active de tous les cas possibles en croisant plusieurs sources de données 📍 moyens importants...*

**« Mise au norme » du « registre historique » établi par le Pr. Gil TCHERNIA**

# OFABD

## Accord CNIL

**Suppose un consentement signé des parents/patients**

**👉 Nouvelle signature du pt à l'âge adulte**

# OFABD

**Date de point: 01.09.2023:**

👉 **N = 427 pts vivants**

**NB1: problème de suivi: date des dernières nouvelles variable...**

**NB2: pts des DOM-TOM: 17/427**





# ABD: profil des patients enregistrés

**Sexe :**        **F: 206**                      **M: 221**

**Age :**        **> 18 ans : 256 : 60%**

**> 40 ans : 80**

**> 60 ans : 11**

**Gène:**        **connu pour 70% des patients**

# RIME

## *Registre des insuffisances médullaires*

Base de données du CRMR

Remplit toutes les cases éthiques & légales

👉 permet toutes les études de recherche

Financée: 👉 Pérennité +++



Défaut d'enregistrement  
des pts ABD

Lien (site du CRMR): <https://aplasiemedullaire.com/patient/observatoire-rime-et-etudes-secondaires/>

**Merci d'accepter aussi l'enregistrement de votre observation dans cette base!  
(non opposition simple; pas de formulaire à signer sauf pour la biothèque)**

# Observatoire RIME

Accès rapide

[Présentation <](#)

<https://aplasiemedullaire.com/centre-de-referance/presentation/>>

[Pathologies <](#)

<https://aplasiemedullaire.com/les-pathologies/>>

[> Traitements <](#)

<https://aplasiemedullaire.com/traitements/>>

[CENTRE DE RÉFÉRENCE <](#)  
[HTTPS://APLASIEMEDULLAIRE.COM/CENTRE-DE-REFERANCE/>](https://aplasiemedullaire.com/centre-de-referance/>)

[PROFESSIONNEL <](#)  
[HTTPS://APLASIEMEDULLAIRE.COM/PROFESSIONNEL/>](https://aplasiemedullaire.com/professionnel/>)

[ACTUALITÉS <](#)  
[HTTPS://APLASIEMEDULLAIRE.COM/ACTUALITES/>](https://aplasiemedullaire.com/actualites/>)

[AGENDA <](#)  
[HTTPS://APLASIEMEDULLAIRE.COM/AGENDA/>](https://aplasiemedullaire.com/agenda/>)



Observatoire rime et études secondaires

## Observatoire rime et études secondaires

Le Centre de Référence des Aplasies Médullaires Acquises et Constitutionnelles a mis en place un observatoire (RIME) visant à collecter les informations sur un maximum de patients suivis en France pour une aplasie médullaire quel que soit sa cause et son traitement. L'objectif est d'améliorer les connaissances médicales et scientifiques concernant les aplasies médullaires afin de mieux prendre en charge les patients en terme diagnostique, thérapeutique et de suivi. La recherche de nouvelles causes d'aplasies médullaires constitutionnelles et l'identification de facteurs prédictifs de réponse aux différents traitements sont deux des objectifs principaux de cet observatoire.

Cette base de données est anonymisée, ce qui signifie que seuls le ou les médecins référents du patient auront l'identité exacte du patient.

Une « biobanque » a été créée pour optimiser ce travail : il s'agit d'une collection d'échantillons biologiques (cellules du sang, de la moelle et de la peau) prélevés dès lors que le patient a donné son consentement (appelé « inclusion ») puis tout au long de la prise en charge thérapeutique du patient. Ces prélèvements ont pour objectif d'identifier des marqueurs biologiques diagnostiques et pronostiques, ainsi que de mieux comprendre certaines complications observées au cours de l'évolution des aplasies médullaires. Ces échantillons biologiques sont collectés au moment où ces examens sont réalisés dans le cadre du suivi normal du patient. Il n'y aura pas de prise de sang ou de ponction de moelle spécifiquement pour cette biobanque. Leur fréquence varie entre 6 et 18 mois en fonction de la phase de traitement.

Le choix de participer ou pas à cet observatoire et / ou à la biobanque pour un patient est entièrement libre. Après avoir été clairement informé le patient, le médecin recueillera d'une part la non opposition du patient pour collecter les données médicales et biologiques, et, d'autre part, le consentement du patient pour la collection biologique. Un patient peut choisir de participer à l'un ou à l'autre distinctement.

Pour plus d'informations sur cet observatoire, vous devez contacter votre médecin hématologue référent.

Vous pouvez dès à présent prendre connaissance des documents d'information qui vous seront remis ainsi que si l'on vous propose la collection biologique le consentement. Plusieurs versions existent en fonction que vous soyez adulte, mineur ou sous tutelle.

Ces documents sont téléchargeables et imprimables en cliquant sur chaque modèle.

[📄 Note d'information pour l'observatoire RIME et sans collection biologique pour un patient adulte < https://aplasiemedullaire.com/wp-content/uploads/2022/11](#)

[📄 Note d'information pour l'observatoire RIME et avec collection biologique pour un patient adulte < https://aplasiemedullaire.com/wp-content/uploads/2022/11/rime\\_ni\\_nopp\\_adulte\\_v3\\_028012021\\_avec\\_collection\\_biologique.pdf>](#)

[📄 Note d'information pour l'observatoire RIME et sans collection biologique pour un patient mineur < https://aplasiemedullaire.com/wp-content/uploads/2022/11/rime\\_ni\\_nopp\\_tutelle\\_v3\\_0\\_28\\_janvier\\_2021\\_sans\\_collection\\_biologique.pdf>](#)

[📄 Note d'information pour l'observatoire RIME et avec collection biologique pour un patient mineur < https://aplasiemedullaire.com/wp-content/uploads/2022/11/rime\\_ni\\_no\\_mineur\\_v4\\_0\\_20210128\\_avec\\_collection\\_biologique.pdf>](#)

[📄 Note d'information pour l'observatoire RIME et sans collection biologique pour un patient sous tutelle < https://aplasiemedullaire.com/wp-content/uploads/2022/11/rime\\_ni\\_nopp\\_mineur\\_v3\\_0\\_du\\_28\\_janvier\\_2021\\_sans\\_collection\\_biologique.pdf>](#)

[📄 Note d'information pour l'observatoire RIME et avec collection biologique pour un patient sous tutelle < https://aplasiemedullaire.com/wp-content/uploads/2022/11/rime\\_ni\\_no\\_tutelle\\_v4\\_0\\_20210128\\_avec\\_collection\\_biologique.pdf>](#)

[📄 Note d'information pour l'observatoire RIME et sans collection biologique d'un patient mineur devenant adulte dit "de poursuite" < https://aplasiemedullaire.com/wp-content/uploads/2022/11/rime\\_nifc\\_poursuite\\_adulte\\_sans\\_coll\\_bio\\_v2\\_0\\_20210128.pdf>](#)

[📄 Note d'information pour l'observatoire RIME et sans collection biologique d'un patient mineur devenant adulte dit "de poursuite" < https://aplasiemedullaire.com/wp-content/uploads/2022/11/rime\\_nifc\\_poursuite\\_adulte\\_avec\\_coll\\_bio\\_v2\\_0\\_20210128.pdf>](#)

Si l'observatoire vous a été proposé avant le 16 Octobre 2019, voici un document d'information complémentaire (addendum n°1) sur la réglementation RGPD

[RIME- Addendum-information nouvelle réglementation sur l'accès aux données- RGPD < https://aplasiemedullaire.com/wp-content/uploads/2022/11/rime\\_addendum\\_ninifc\\_rgpd\\_v1\\_0\\_du\\_30042019\\_lbt.pdf>](#)

Si l'observatoire vous a été proposé avant le 17 Mars 2021, voici un document d'information complémentaire (addendum n°2) qui mentionne que les études menées à partir de l'observatoire RIME (études secondaires sur données dites rétrospectives) sont disponibles sur notre site internet, ci-après.

[RIME-Addendum 2 information études secondaires disponibles sur site internet < https://aplasiemedullaire.com/wp-content/uploads/2022/11/rime\\_addendum\\_ninifc\\_site\\_v1\\_0\\_du\\_29012021\\_cr.pdf>](#)



# Un registre Européen?



**Discussion actuellement en cours**

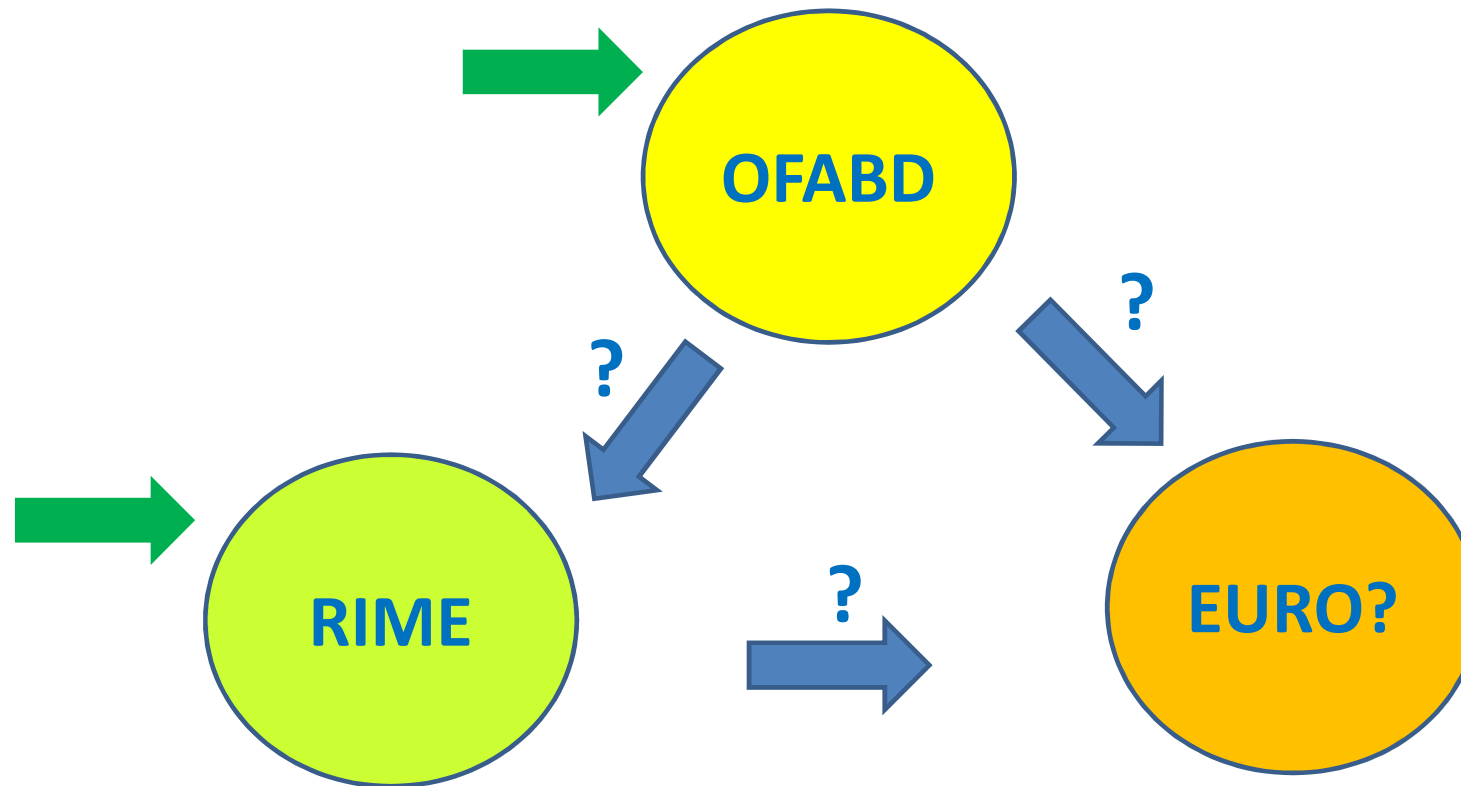
**Accord de principe obtenu après discussion à la réunion de Madrid (DBAGeneCure, 14-15 septembre) / confirmé au meeting d'Atlanta**

**Soutien probable d'EuroBloodNet**



**Pas simple sur le plan méthodologique et légal....**

# Au total: 3 enregistrements?



Malheureusement il faut un consentement spécifique (ou une non opposition, pour chaque registre...

# Conclusion

**Les patients atteints de maladie rare doivent être acteur de la constitution de registres nécessaires à la recherche clinique et aussi fondamentale**

**Démarche pro-active!**

# Actualités sur la thérapie génique de l'ABD



# Thérapie génique: principes (1)

Remplacer un gène « malade » (maladie monogénique)

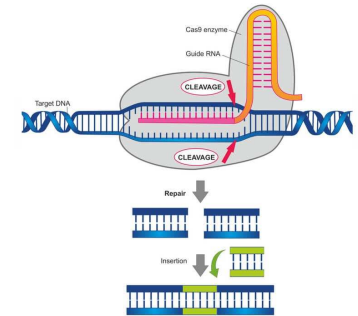
☞ importer la copie d'un **gène** fonctionnel dans une cellule cible, pour que le gène s'y exprime et aboutisse à la production de la **protéine** qui fait défaut. Le gène est acheminé grâce à un **vecteur**

Cette correction peut être faite:

- *in vivo* directement dans l'organisme le patient
- *ex vivo*, afin de modifier génétiquement les cellules en laboratoire avant de les réinjecter au malade



# Thérapie génique: principes (2)



Réparer un gène altéré directement dans la cellule

Cette technique, appelée **édition génomique**, permet de réparer des mutations génétiques de façon ciblée. Elle nécessite d'importer plusieurs outils dans la cellule :

- des enzymes spécifiques (nucléases) qui vont couper le génome là où c'est nécessaire
- un segment d'ADN qui sert à la réparation du génome et permettra de retrouver un gène fonctionnel
- Parmi ces outils, on trouve les nucléases à doigt de zinc, les TALEN et surtout les outils CRISPR.

# Thérapie génique: principes (3)

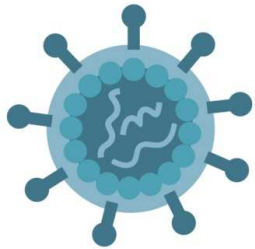
## Les vecteurs

On utilise le plus souvent un **vecteur viral**,

☞ fait pénétrer un acide nucléique (gène) à visée thérapeutique dans les cellules d'un patient

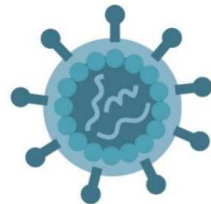
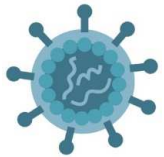
On distingue les vecteurs:

- **intégratifs** : l'ADN du vecteur viral s'intègre dans l'ADN de l'hôte
- **non intégratifs** : le gène thérapeutique demeure dans la cellule sans s'intégrer au génome de l'hôte

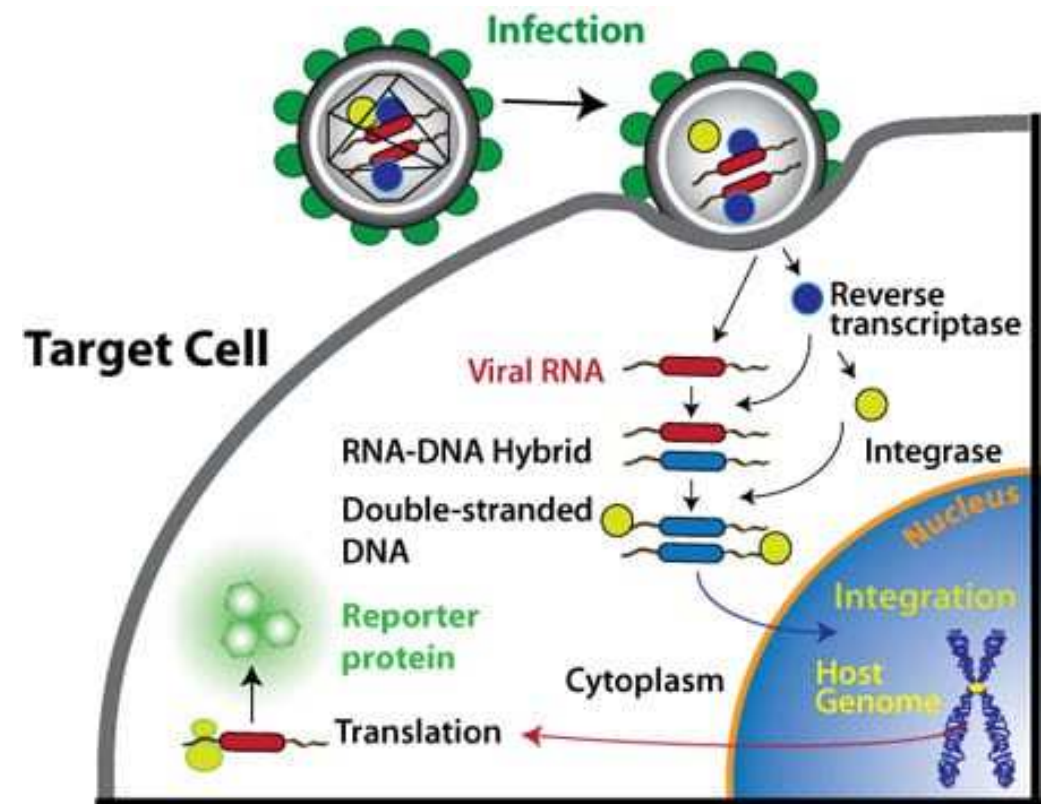
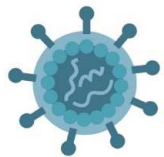


# Vecteurs viraux

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

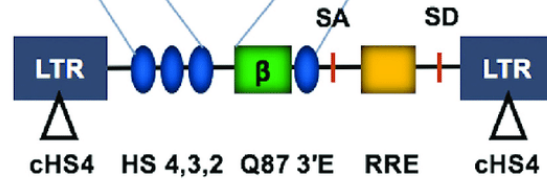


S'intègrent à l'ADN:



# Exemple: lentivirus employés pour la thérapie génique de la $\beta$ -thalassémie

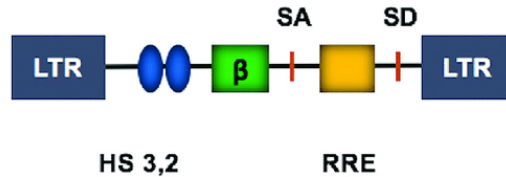
Locus des gènes  $\beta$ :



TNS9  
HPV569



Lenti- $\beta$ AS3-FB



GLOBE

# Thérapie génique

## Etapes pré-cliniques

Connaitre le gène...

Construire un vecteur

Démontrer son efficacité dans des modèles cellulaires (*in vitro*) et animaux (si ils existent):  accès à des cellules de patients ou à des lignées EBV

Vérifier que l'expression du gène est adéquate et corrige le phénotype cellulaire/animal considéré

*NB: correction de la fonction uniquement pour un type cellulaire donné*

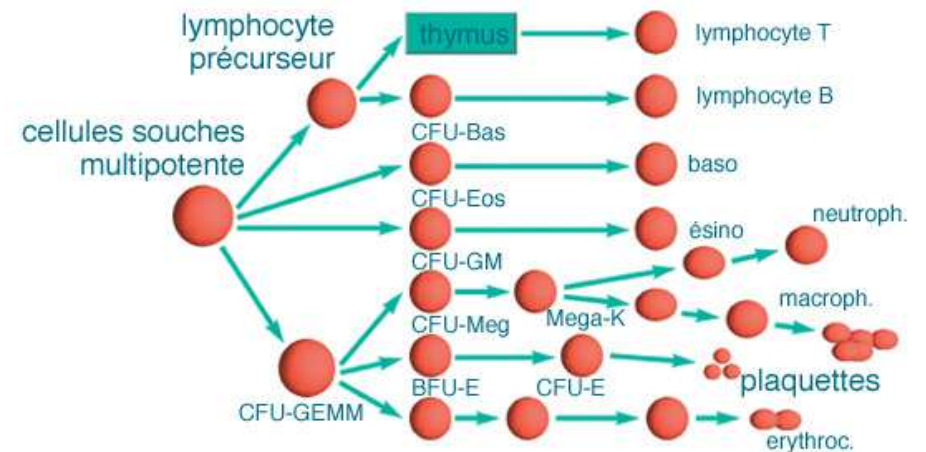
# Thérapie génique dans l'ABD

Correction d'une cellule souche hématopoïétique: cellule capable:

- De s'auto-renouveler
- De se différencier

Cellules CD34:

👉 présentes dans la moelle et dans le sang périphérique après stimulation par des facteurs de croissance hématopoïétiques



# ABD & thérapie génique

## L'ABD est une bonne candidate:

Maladie de la CSH: sont accessibles!

Gènes connus

Exemple de succès dans les maladies hématologiques (AMC & MGR)

Résultat partiel cliniquement intéressant

## Difficultés propres à l'ABD:

Nombreux gènes (N = 26)

Correction d'une haplo-insuffisance: il faut apporter assez mais pas trop...

Ne corrigera que l'érythropoïèse

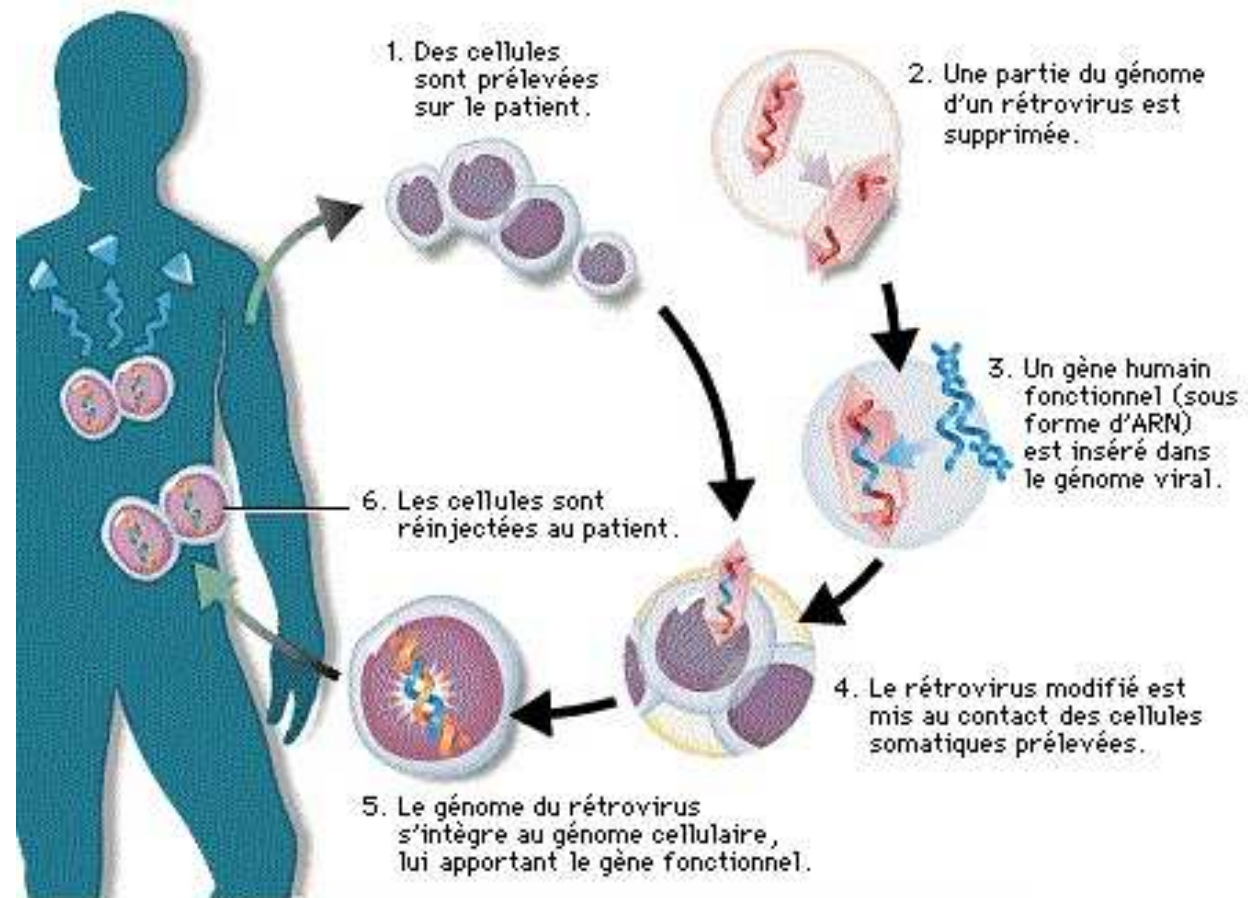
Risque résiduel d'évolution clonale?

# Thérapie génique: les étapes pour le patient

ABD: recueil de cellules CD34+  
☞ cytophérèse

1) Stimulation par un ou  
des FCH

2) Pose d'un cathéter central  
pour le recueil (1 ou 2 séances)

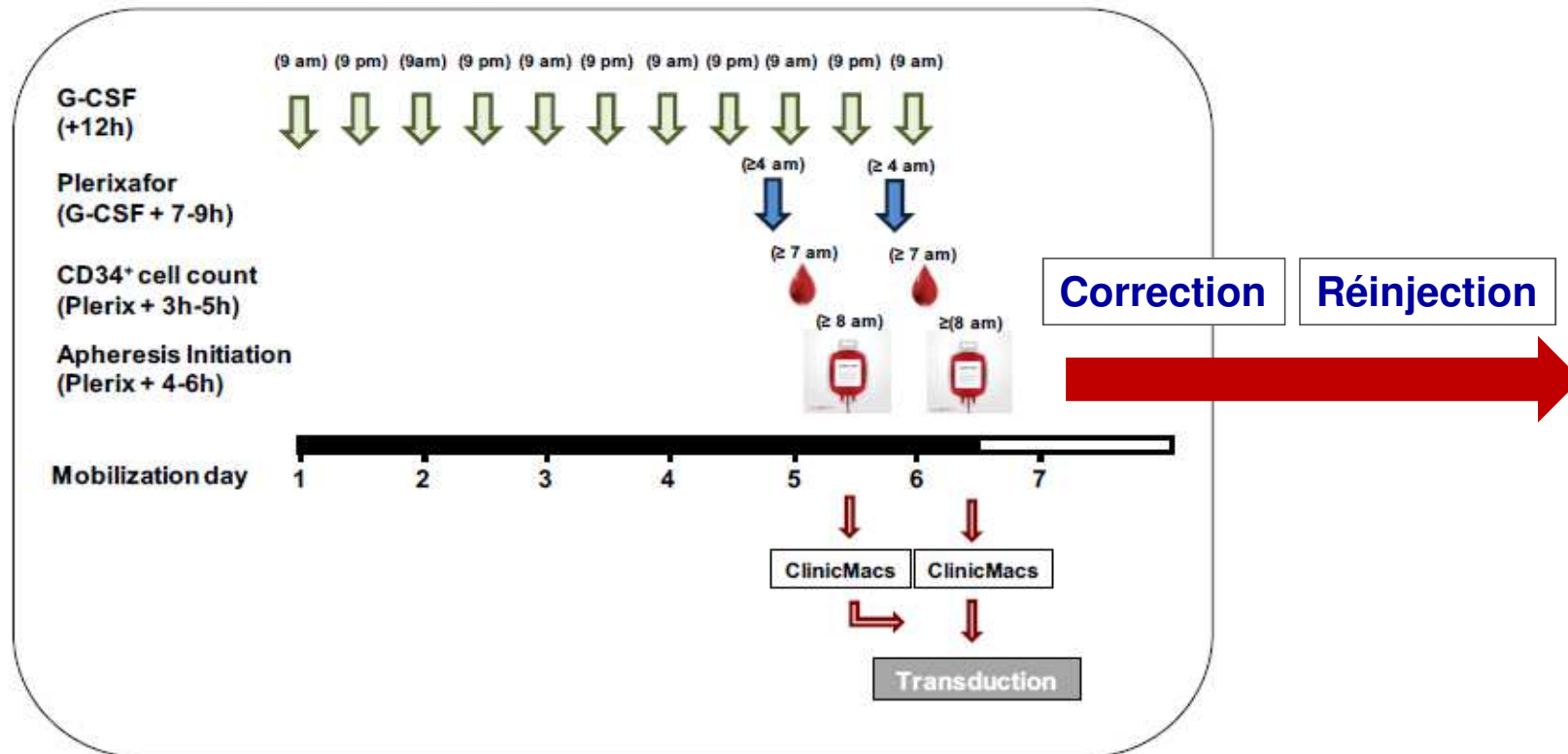


Les principales étapes de la thérapie génique



# Exemple: essais FANCOLEN-II (AF)

Figure 2 Illustration of the CD34+ mobilization protocol with G-CSF (Neupogen) and Plerixafor (Mozobil)



# Cytaphérèse (et plasmaphérèse)

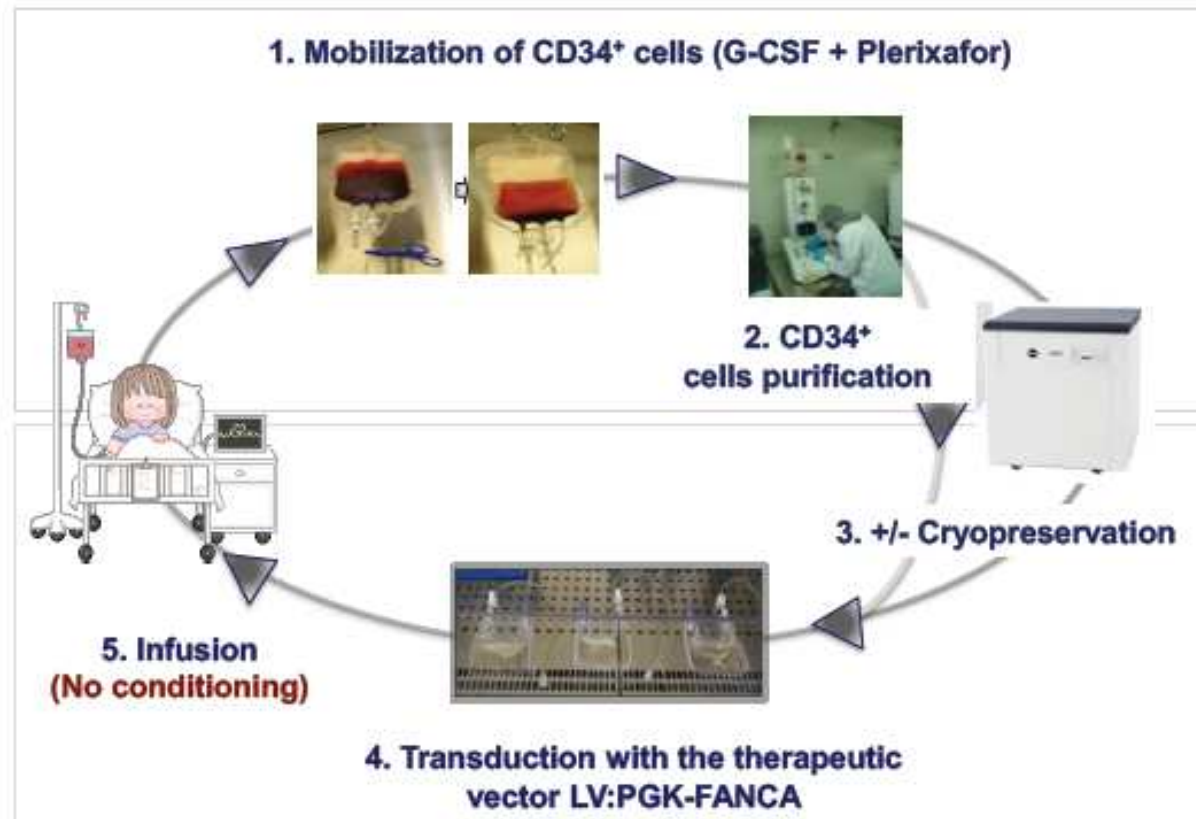


Technique utilisée pour le don:

- De plaquettes
- De granulocytes
- De CD34: greffe de CSH (AUTO ou ALLO)
- De plasma

# Exemple: essai FANCOLEN-II

Figure 1 Schematic Diagram of the Trial Design



# Conditionnement

**Association de chimiothérapie et d'immunosuppresseurs**

**Permet la prise de greffe ( $\pm$  éliminations de cellules leucémiques résiduelles)**

**Fait avant: AUTO ou ALLOGREFFE, injection de CAR-T cells et injection de cellules corrigées (TG)**

*Ex: thérapie génique de la drépanocytose ou de la  $\beta$ -thalassémie*

**NB: conditionnement  $\pm$  légers », partiellement ou totalement myéloablatifs  $\Rightarrow$  toxicité propre: aplasie, infections, mucite,  $\pm$  stérilité,...**

# DBA GeneCure



## Mise en place d'un consortium EU

➡ **Projet DBAGeneCure: réaliser l'ensemble des études pré-cliniques nécessaires à la mise en place d'un essai clinique de thérapie génique**

➡ **Projet financé par l'EU:**



**Pour les patients volontaires: merci de participer à la collection de prélèvements médullaires à l'occasion d'une AG (dont pose d'un cathéter pré-greffe par exemple)**



# **DBA Gene Cure.**

## **2<sup>nd</sup> meeting; September 14 & 15, 2023**



# Equipe de Juan Bueren (Madrid)



## Essai FANCOLEN-I



**LETTERS**

<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0550-z>

**nature  
medicine**

**Successful engraftment of gene-corrected  
hematopoietic stem cells in non-conditioned  
patients with Fanconi anemia**

*(Septembre 2019)*

# ***Susana Navarro: lentiviral-mediated gene therapy update in DBA GeneCure***

## **Points clés:**

**Le nombre de cellules CD34 présentes dans la moelle des pts ABD apparait normal (idem donneurs sains): différence majeure avec l'AF +++**

*NB: peu de pts adultes ont été explorés*

**Développement des vecteurs OK; 2 promoteurs différents conçus & évalués**

☞ **transduction efficace des CD34**

*NB: efficacité démontrée sur la biosynthèse ribosomale*

**Point majeur: pas d'évidence que les cellules corrigées aient un avantage prolifératif**

☞ **Il faudra *a priori* utiliser un conditionnement**



# ***Mise en place d'un essai clinique en Espagne?***

## ***Cristina Belendez: design of a gene therapy clinical for DBA pts***

**L'essai sera mis en place en Espagne uniquement (essai académique)**

**Critère d'inclusion: ABD dépendant des transfusions + moelle pas trop pauvre (au moins 30 CD34/ml de moelle)**

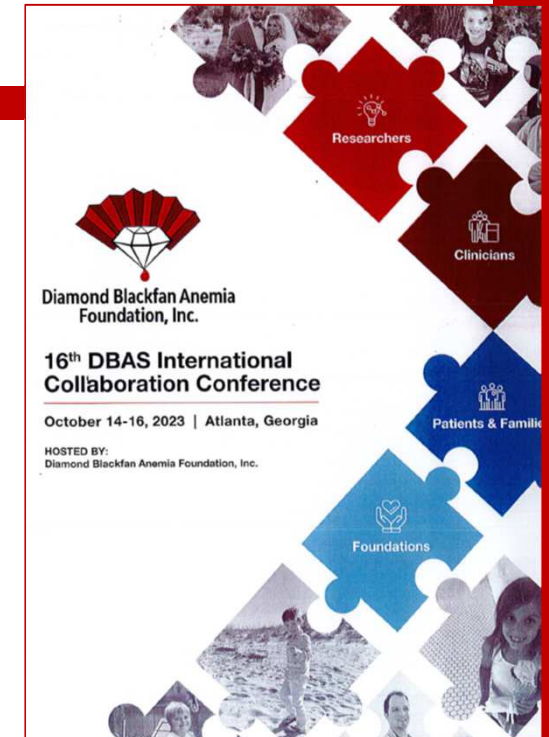
**Trois cohortes de patients seront considérées:**

- Cohorte 1 : 18-35**
- Cohorte 2 : 12-17**
- Cohorte 3 : 2-11**



# DBAS-ICC. Atlanta 14-16 Octobre

- SESSION 1: Dyserythroïsis
- SESSION 2: **Gene therapy** & new models
- SESSION 3: Fire talks for poster presentation (1)
- SESSION 4: Cancer: from ribosomal proteins to DBA
- SESSION 5: Registries and cancer
- SESSION 6: Fire talks for poster presentation (2)
- SESSION 7: Emerging therapies and methodologies



# DBAS-ICC: thérapie génique (1)

## 5 présentations:

*Lentiviral-mediated gene therapy for DBA: one step closer to the clinic*



*Regulated expression of GATA1 as gene therapy for DBA*



*Preclinical evaluation of an RPS19-expressing lentiviral for DBA gene therapy*



*Engineered human DBA disease model confirms therapeutic effects of clinically applicable vector at single-cell resolution*



*Single-cell multiomics demonstrates molecular efficacy of a clinical lentiviral for gene therapy of RPS19-deficient anemia*



# DBAS-ICC: thérapie génique

## Synthèse

👉 **3 projets consacrés à la thérapie génique pour les patients mutés *RPS19***

**Plus ou moins au même stade d'avancement**

**3 projets « académiques »**

*NB: le groupe Suédois collabore avec APRILIGEN (US company) décrit comme une Venture philanthropic company (?)*

**Premiers essais cliniques annoncés pour fin 2024-2025**

# Thérapie génique pour l'ABD: considérations cliniques

## EN FAVEUR

### Exemple des pts révértants

Moelle non pauvre globalement (au moins enfants et sujets non âgés)

Si 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 pour l'instant à *RPS19*
- Encore à un stade très précoce

Probabilité élevée qu'un conditionnement soit nécessaire:

- ☞ Risque toxique,  $\pm$  augmentation du risque de cancer

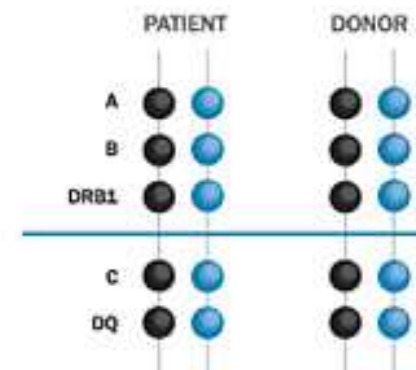
Ne supprimera pas *a priori* (?) le risque d'évolution vers une leucémie

# Dois-je attendre la TG plutôt que faire une greffe?

Question surtout pour les pts mutés *RPS19* actuellement

A prendre en compte:

- **Âge du patient:**
  - Très jeune (< 2 ans)?
  - Optimal pour la greffe ou non (< 5 ou < 10 ans)?
- **Donneur disponible?**
  - géno-identique? Phéno-identique (10/10)?
- **Degré d'urgence clinique?**
  - Difficultés transfusionnelles
  - Surcharge en fer non contrôlée ou toxicité des chélateurs
  - Evolution clonale?



# Attendre...?

**Reste une approche expérimentale: on ne sait pas encore si cela va marcher, quand et si cela sera disponible pour un usage clinique (hors essais),...**

**En 2023/2024: si bonne indication et bon donneur: prioriser la greffe**

**Mais vrai espoir pour tous ceux qui n'ont pas de donneur, qui sont trop âgés (mais encore pas trop âgés...) ou ayant des CI pour la greffe**

# Conclusion

**La thérapie génique ARRIVE... pour les patients mutés *RPS19* et Espagnols!**

**Vrai espoir à moyen/long terme?**

**Un temps d'évaluation clinique sera nécessaire**





**Merci pour votre attention**

**thierry.leblanc@aphp.fr**

**MaRIH network: Reference centres for rare Immunological and hematological diseases**



**Patients associations**



**AMSAO**

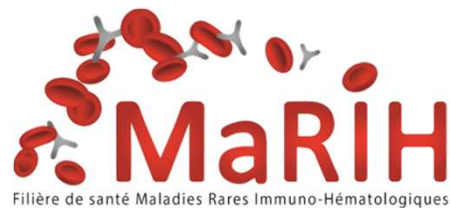


**Anémie de Blackfan-Diamond en France**

- Site pédiatrique: **Mony FAHD, Jean-Hugues DALLE & Thierry LEBLANC**
- Site adulte: **Flore SICRE de FONTBRUNE & Régis PEFFAULT DE LATOUR**
- Laboratoire (génétique & recherche): **Lydie DA COSTA**
- **OFABD: Isabelle MARIE**



Reconnue par le Ministère de la Santé



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

