

Syndrome de l'Anémie de Blackfan-Diamond
Actualités



Thierry Leblanc

XXV^{ème} Journée de l'AFMBD

25-27 Octobre 2025 - Neuvy sur Barangeon

maladies rares

euro DBA consortium

EuroBloodNet

MaRIH
Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

Hôpital Saint-Louis AP-HP

CeRAMIC
centre de référence aplasies médullaires

Hôpital Robert Debré

Filière: MaRIH → **CRMR: CERAMIC** → **RIME & OFABD**

Laboratoires de référence



PNDS 2023 ⟷ **Guidelines 2024**

AFMBD

Publications SABD en 2025

SABD: publications en 2025 (OCT 2024- OCT 2025)

☞ **30 articles référencés sur PubMed**

Physiopathologie : 6

Modèles animaux : 1

Aspects cliniques

- Déficit immunitaire & SABD : 1
- Corrélations GENO/PHENO : 1
- Cas cliniques : 9

Diagnostic génétique : 7

Aspects thérapeutiques:

- Thérapie génique : 2
- Allogreffe : 1

Revues & éditoriaux : 2

PubMed.gov PubMed.gov PubMed.gov PubMed.gov PubMed.gov

Genotype-phenotype associations in individualswith Diamond Blackfan anaemia

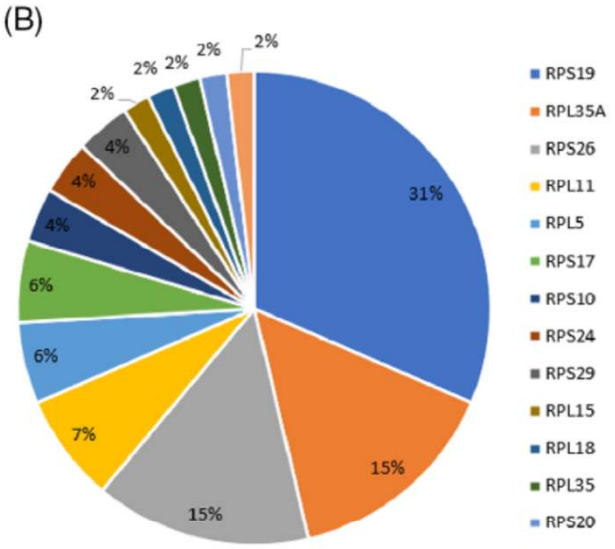
Cohorte du NCI: 121 pts (84 familles)

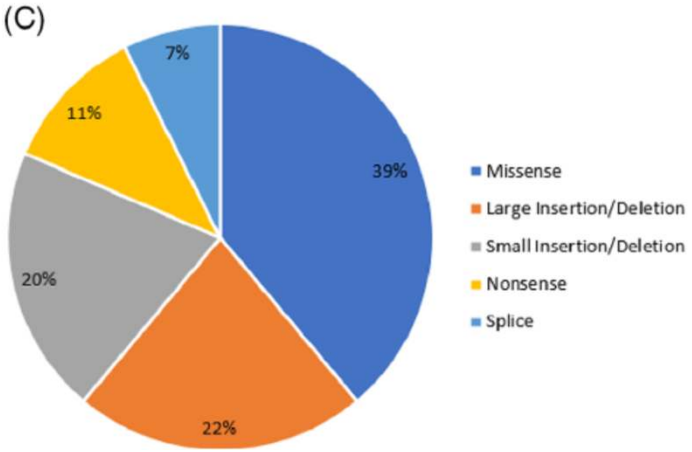
Age médian au diagnostic: 0,25 an [0–65.1]

Age médian au dernier suivi: 23,2 ans [0,89–85,91]

Variant génétique identifié: 71% des pts: 67% *RPS* et 33% *RPL*

- **Gène le plus fréquent: *RPS19***
- **Grandes insertions/délétions: 22%**





NIH NATIONAL CANCER INSTITUTE

Gianferante & al, eJHaem 2025

Comparaison pts AVEC ou SANS gène identifié

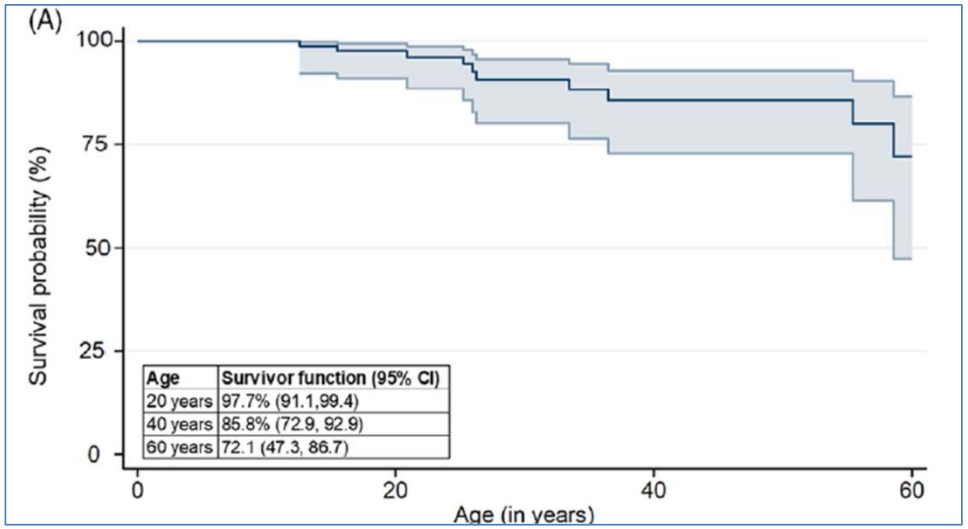
	Total cases		Cases with known gene		Cases with unknown gene		
Bone marrow phenotypes[1]	***n* = 121**	**Per cent**	***n* = 86**	**Per cent**	***n* = 35**	**Per cent**	***p*-value**
Anemia	110	90.9%	76	88.4%	34	97.1%	0.174
Neutropenia	29	24.0%	19	22.1%	10	28.6%	0.485
Thrombocytopenia	7	5.8%	5	5.8%	2	5.7%	1
Treatment-related phenotypes	***n* = 121**	**Per cent**	***n* = 86**	**Per cent**	***n* = 35**	**Per cent**	***p*-value**
On treatment for anaemia	86	71.1%	54	62.8%	32	91.4%	0.002 *
On steroid treatment	35	28.9%	17	19.8%	18	51.4%	0.001 *
On chronic pRBC treatment	33	27.3%	22	25.6%	11	31.4%	0.509
HCT	18	14.9%	15	17.4%	3	8.6%	0.269
Spontaneous remission	18	14.9%	17	19.8%	1	2.9%	0.022 *
Anaemia not needing treatment	17	14.0%	15	17.4%	2	5.7%	0.147
Congenital abnormalities	***n* = 114**	**Per cent**	***n* = 80**	**Per cent**	***n* = 34**	**Per cent**	***p*-value**
Any congenital abnormality	68	59.6%	43	53.8%	25	73.5%	0.061
Craniofacial	35	30.7%	19	23.8%	16	47.1%	0.025 *
Cardiac	21	18.4%	13	16.3%	8	23.5%	0.430
Thumb	28	24.6%	20	25.0%	8	23.5%	1
Urogenital	15	13.2%	8	10.0%	7	20.6%	0.140
Intellectual disability	26	22.8%	18	22.5%	8	23.5%	1
Other	13	11.4%	6	7.5%	7	20.6%	0.057
Other abnormalities	***n* = 114**	**Per cent**	***n* = 80**	**Per cent**	***n* = 34**	**Per cent**	***p*-value**
Short stature[2]	51	44.7%	33	41.3%	18	52.9%	0.305
Chronic GI problems	17	14.9%	10	12.5%	7	20.6%	0.267

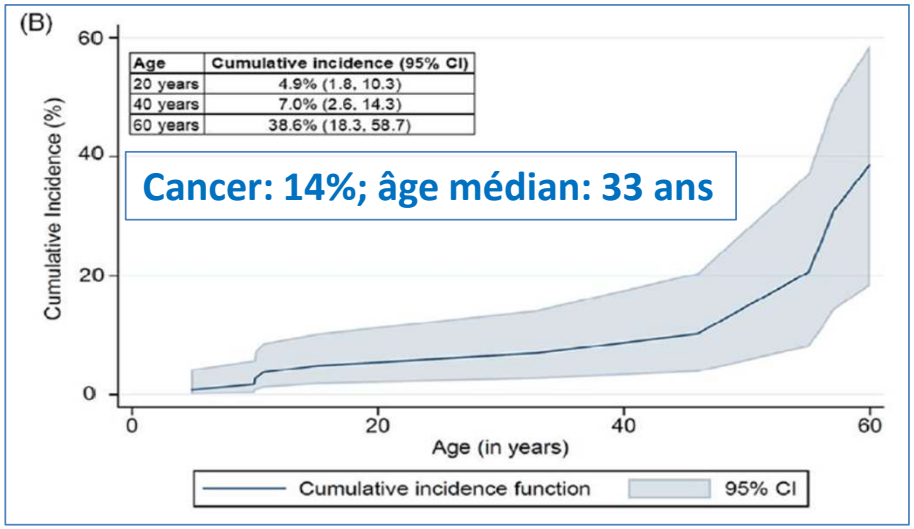
Gianferante & al, eJHaem 2024

Cohorte du NCI (3)

TABLE 2 Association of phenotypic features of patients with Diamond Blackfan anaemia (DBA) by gene and ribosomal protein subtype.

Phenotype	Gene	Per cent of cases (counts)	Per cent of comparison cases (counts)	*p*-value
Requiring treatment	*RPS29*	19% (3/16)	73% (51/70)	9.6E-05
Neutropenia[1]	*RPL35A*	100% (8/8)	14% (11/78)	1.4E-06
Intellectual disability	*RPL*	55% (11/20)	12% (7/60)	0.00020
Chronic GI abnormality	*RPL*	40% (8/20)	3% (2/60)	0.00014





Gianferante & al, eJHaem 2024

Identification of 2 novel noncoding variants in patients with Diamond-Blackfan anemia syndrome by whole genome sequencing

2 enfants avec un tableau de SABD mais bilan génétique (NGS, CGH & WES) négatif.

Ré-analyse du WES: identification de 2 variants dans les séquences non-codantes:

- **de *RPS7* (transmis par la mère)**
- **de *RPS19* (*de novo*)**

Caractère pathogène confirmé par l'étude des ARN (RNASeq)

Wen & al, Blood Advances 2025

Maturation des ARN messagers

Necessite le retrait des introns (partie non codante)

Phénomène d'EPISSAGE

Patients sans gène identifié

Quelle est la proportion de faux-négatifs actuellement?

Plus de variants non retenus/reconnus dans des gènes connus que de

nouveaux gènes?

Germline mosaicism in a family affected by Diamond–Blackfan anaemia

1ère grossesse:

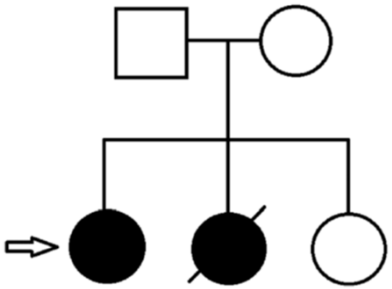
RCIU : < 5ème percentile à 22SA; pas de malfo.

MFIU à 29 SA (*hydrops* non évident)

Génétique: variant de classe 5 de *RPL35A* absent chez les parents

⇨ mutation *de novo*

2ème grossesse:
RCIU + pré-éclampsie: extraction en urgence à 37 SA; pas de malfo.
2 mois: anémie (infection)
3 ans: anémie (7,8 g) macrocytaire (VGM 95) + thrombocytose (610 G/L)
HbF: ⇗ , ADAe: ⇗ , mais moelle atypique (dyserythropoïèse & dysmégacaryopoïèse)
Génétique: variant *RPL35A* présent…



Conclusion: mosaïcisme somatique (non démontré ici)

Dunlea & al, Br J Haematol 2025

Enfant SABD & mutation absente chez les 2 parents?

Situation la + fréquente: mutation *de novo* pendant la gamétogénèse

(maladie AD: 1 grossesse/295) *

Mutation *de novo*:

- rares (taux de mutation chez l'homme: $1,2 \times 10^{-8}$ par pb)
- Fréquence variable selon la maladie

Survient le plus souvent comme un évènement ponctuel

- Pendant la spermatogénèse: 71%

- Pendant l'oogénèse: 17%

Risque de récurrence pratiquement nul

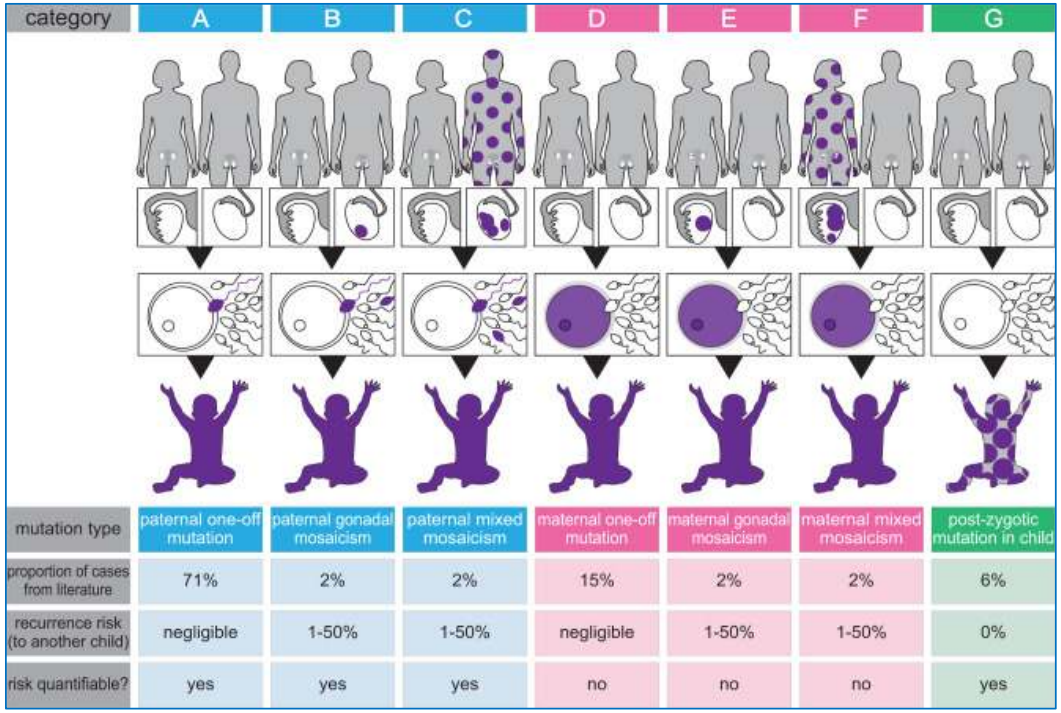
Beaucoup + rare: mosaïcisme post zygotique pouvant atteindre ≠ types de cellules

Si origine parentale: diagnostic difficile et variable selon le degré de mosaïcisme (gonosomal ou gonadique pur)

Si analyse sang négative (sensibilité 10-15%) faire étude sur d'autres types de cellules (salive, urine,…) & cellules germinales

** Bernkopf M & al, Nat Com 2023*

Comment distinguer ces 2 situations?



category	A	B	C	D	E	F	G
mutation type	paternal one-off mutation	paternal gonadal mosaicism	paternal mixed mosaicism	maternal one-off mutation	maternal gonadal mosaicism	maternal mixed mosaicism	post-zygotic mutation in child
proportion of cases from literature	71%	2%	2%	15%	2%	2%	6%
recurrence risk (to another child)	negligible	1-50%	1-50%	negligible	1-50%	1-50%	0%
risk quantifiable?	yes	yes	yes	no	no	no	yes

Etude systématique: 59 familles avec 1 seul enfant atteint ⇨ Prélèvements multiples: sang, muqueuse, urines + sperme

- **5 familles (9%) : mosaïcisme démontré**

  Sperme: risque estimé: 5 à 12%

- **35 familles (59%): mosaïcisme exclu: risque de récurrence < 0,1%**

Bernkopf M & al, Nat Com 2023

category	A	B	C	D	E	F	G	A / D / E
mutation type	paternal one-off mutation	paternal gonadal mosaicism	paternal mixed mosaicism	maternal one-off mutation	maternal gonadal mosaicism	maternal mixed mosaicism	post-zygotic mutation in child	haplotype unresolved
this study overall	57.6% 34/59 cases	1.7% 1/59 cases	5.1% 3/59 cases	15.3% 9/59 cases		3.4% 2/59 cases	1.7% 1/59 cases	15.3% 9/59 cases
refined RR	negligible < 0.1%	VAF_{sperm}	VAF_{sperm}	estimated RR ~ 0.49%		high - not quantifiable	0%	estimated RR ~ 0.1%

Quid du diagnostic prénatal?

Pour mémoire: pas de possibilité de prédire le phénotype d'un enfant à naitre à partir de celui du parent atteint

Approches courrantes:

- **DPN: en début de grossesse:**
  - **Biopsie de trhophoblaste**
  - **Amniocentèse**
  - **Ponction de sang fœtal (si test fonctionnel)**
- **DPI: + lourd; suppose un âge maternel < 30-35 ans**

DPN, DPI & DPNI

	DÉPISTAGE PRÉ NATAL	DÉPISTAGE PRÉ IMPLANTATOIRE
Pré requis	Accord d'un CPDPN	Accord d'un CPDPN Age maternel < 38 ans Bilan de fertilité
Délai d'accès	Immédiat	12 à 18 mois
Modalités pratiques	→ DPN Invasif : - Biopsie de trophoblaste entre 12 et 14 SA - Amniocentèse après 16 SA → DPNI : Prélèvement sanguin maternel à partir de 12 SA	Stimulation hormonale maternelle Prélèvement d'ovocyte par ponction ovarienne Prélèvement de sperme paternel. Réalisation d'une FIV-ICSI. Prélèvement d'une cellule embryonnaire
Principales difficultés	Implique le recours a une IMG si le fœtus est porteur Spécifique au DPN invasif : Risque de fausses couches de 0,5 à 1% Spécifiques au DPNI : - Uniquement en cas de pathologie de transmission paternelle - Rares échecs techniques	Délai d'accès Lourdeur logistique Contre indications en cas de troubles de la fertilité ou d'âge maternel « avancé » Chances de succès autour de 20% Difficultés d'accès supplémentaires si mutation de novo (DPI non réalisable dans tous les centres le cas échéant)

Nouvelle approche: DPNI

Diagnostic d'exclusion +++: présence ou absence du variant paternel dans le sang de la mère:

- **Maladie AD: OK si c'est le père qui est atteint**
- **Maladie AR: il ne faut pas que les parents aient le même variant (homozygotie): OK si hétérozygotie composite: si c'est le cas:**
  - **Si absence de variant paternel: c'est bon!**
  - **Si présent il faudra, par une technique invasive, déterminer si la mère a transmis ou non « son » variant**

Technique actuellement appliquée à Cochin

Préalable:

- **Mutations connues et approche applicable**

NB: peut être difficile si grandes délétions/additions

- **Parents qui prendront en compte le résultat**
- **Accord d'un comité d'éthique**
- **Si 1er cas pour ce variant: temps de mise au point de la technique: 3 à 4 semaines (au mieux: anticiper!)**

Résultats pour l'équipe de Cochin
Dr. Juliette NECTOUX

- **Mise au point de la technique: OK dans 93% des cas**
- **Prélèvement à analyser: dès S10 d'aménorrhée**
- **Résultat clinique dans quasi 100% des cas (rares échecs: insuffisance d'ADN fœtal circulant: reprélever un peu plus tard…)**

Immunodeficiency in children with Diamond Blackfan and Diamond Blackfan like anemia



N = 34: âge md: 24 ans [1-85]

NB: consanguinité: 56%

- **14/34 ont un score IDR > 6 ⇨ 4 des 14 ont un taux bas d'Ig**
- **taux d'Ig non ≠ chez les pts corticosensibles & corticorésistants**

NB: 8 ont eu un test génétique: 7/8 ont des variants du gène *CECR1/DADA2* +++

Diagnosis or condition	Score	Diagnosis or condition	Score
Pneumonia, organism unknown	3	Malabsorption	2
Bacterial pneumonia	3	Giardiasis	2
Septicemia	3	Autoimmune hemolytic anemia	2
Empyema	3	Chronic sinusitis[a]	1
Bronchiectasis	3	Chronic bronchitis[a]	1
Osteomyelitis	3	Chronic otitis media	1
Other abscess	3	Chronic diarrhea[a]	1
Aseptic meningitis	3	Acute bronchitis	1
Splenic abscess	3	Acute sinusitis	1
Chronic mastoiditis[a]	3	Fever of unknown origin	1
Bacterial meningitis	3	Cutaneous candidiasis[a]	1
Liver abscess	3	Suppurative otitis media	1
Lung abscess	3	Failure to thrive	1
Lymphopenia	2	Thrush	1
Cellulitis	2	Lymphadenitis	1
Neutropenia	2	Gastroenteritis	1
Splenomegaly	2	Mycosis	1
Lymphadenopathy	2	Acute otitis media	1
Immune thrombocytopenia	2	Abnormal weight loss	1

[a] Diagnoses counted as chronic conditions counted only once in a 12-month period.

Ragab & al, Blood Cells, Molecules and Diseases 2025

Conditionnement de greffe

Un conditionnement de greffe permet:

- **d'éliminer la moelle du receveur**
- **D'éliminer le système immunitaire du receveur**

Balance entre l'efficacité & la toxicité

MAC : *Myelo-Ablative Conditioning regimen*

RIC : *Reduded-Intensity Conditioning regimen*

Exemple de RIC: Fludarabine : 30 mg/m²/j x 5
Thiotepa : 10 mg/kg/j x 1
Melphalan : 70 mg/m²/j x 2 ± SAL si MUD

→ **Etude**

Reduced toxicity conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in children with DBA

Characteristics	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age at diagnosis in months/age at HSCT in years	3/14 ⬆	3/8 ⬆	4/5	8/8 ⬆
DBA mutation	*RPS17* (whole gene deletion)	*RPS26* (p.R87*)	*RPS19* (p.Ala100Trpfs*12)	*RPS19* (exon 2-3deletion)
BM cellularity pre-HSCT, %	90	60-70	40-50	30
LIC: highest/pre-HSCT, mg/gm liver tissue	12.8/2.98	8.76/4.18	14.06/5.75	7.04/2.23
Ferritin pre-HSCT, ng/mL	895	4,301	1,054	227
Donor type/graft source	MSD/BM	MUD/BM	MUD/BM	MUD/BM

NB: MVO

☞ ***4/4 vivants sans GVH à 11-21 mois de la greffe***

Amr Qudeimat & al, Haematologica 2024

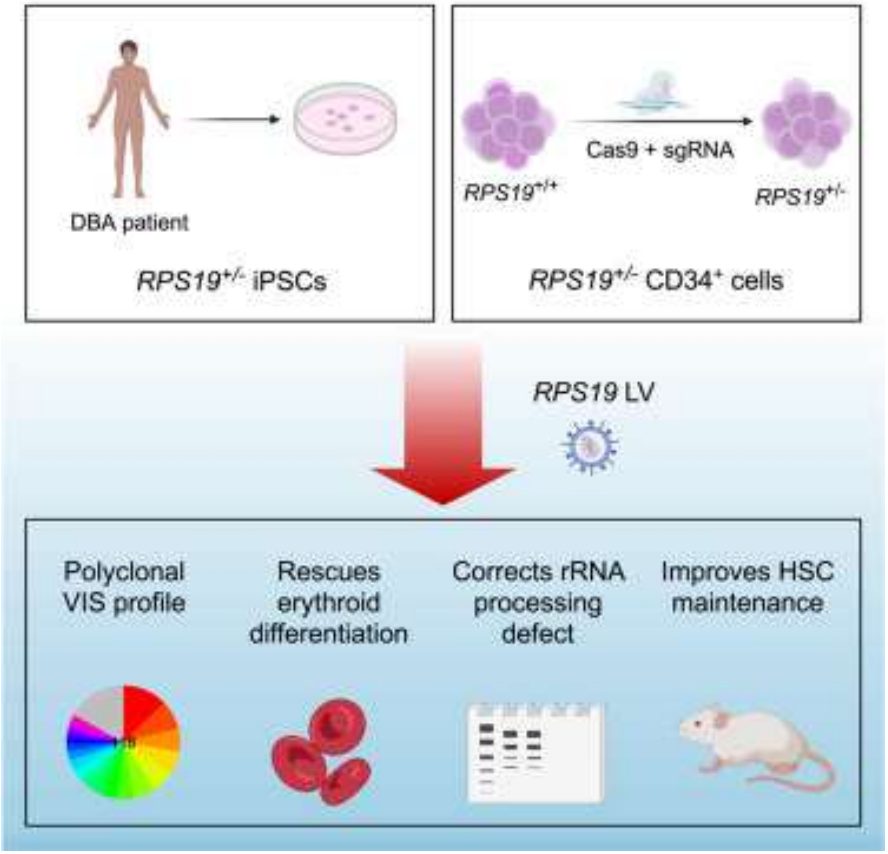
Preclinical development of lentiviral vector gene therapy for Diamond-Blackfan anemia syndrome

St. Jude Children's Research Hospital®
Finding cures. Saving children.

Développement d'un nouveau vecteur (RPS19)

Efficacité démontrée via modèles cellulaires & murins

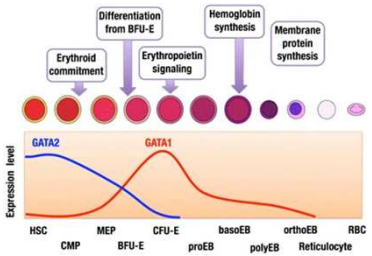
Futur essai de phase 2…



Bhoopalan & al, Mol therapy 2025

GATA1

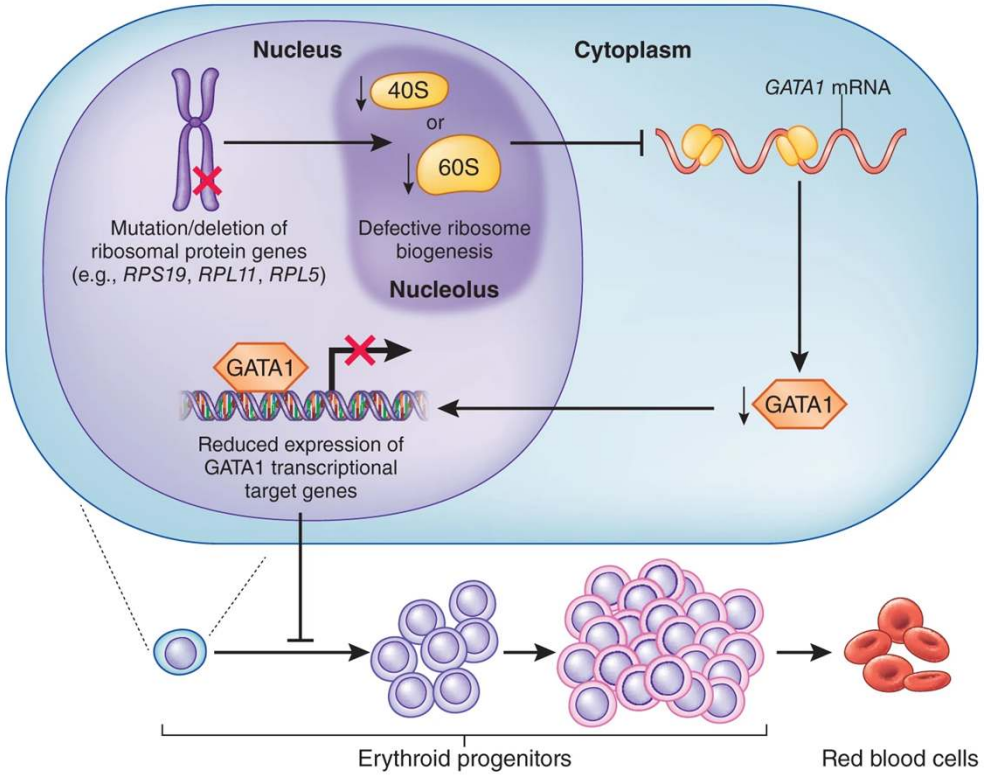
GATA1: FDT majeur de l'érythropoïèse



Passé de gène candidat

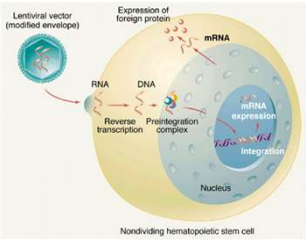
Actuellement: causal pour des cas de « DBAS-other »

(< 1% des cas dans les registres)



Ludwig & al, Nat Med 2014

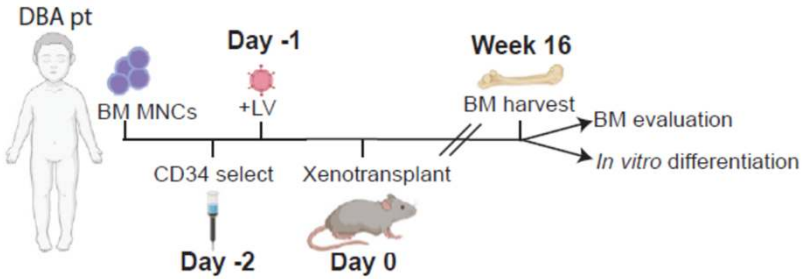
Regulated GATA1 expression as a universal gene therapy for Diamond-Blackfan anemia

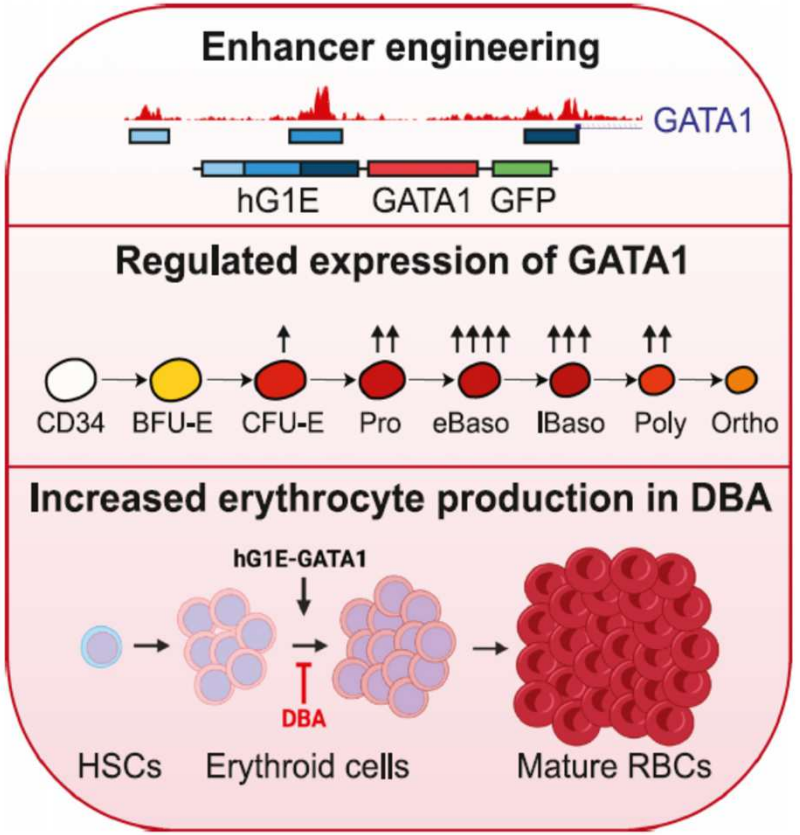


Vecteur (lentivirus) ciblant la lignée érythroïde

Etudes *in vitro*: cellules de pts SABD: ⇗ de l'érythropoïèse par l'expression « erythroïde-restreinte » de GATA1

Génotypes testés: *RPS19* (2), *RPS17*, *RPS24*, *RPS26*, *RPL5* (2), *RPL11*, *RPL35A*





Voit RA & al, Cell Stem cell 2025

Thérapie génique: on en est où en 2025?

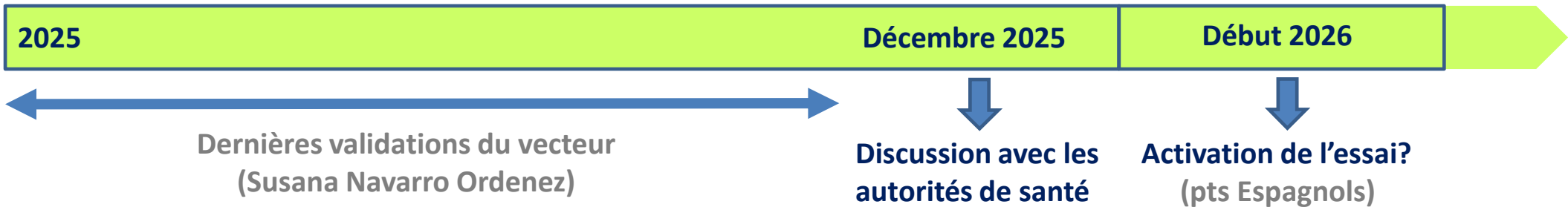
Aucun essai ouvert ou qui ouvrira cette année

Toujours beaucoup de « com »…

Equipe de Madrid est la plus avancée?

Timeline *(Cristina Belendez)*

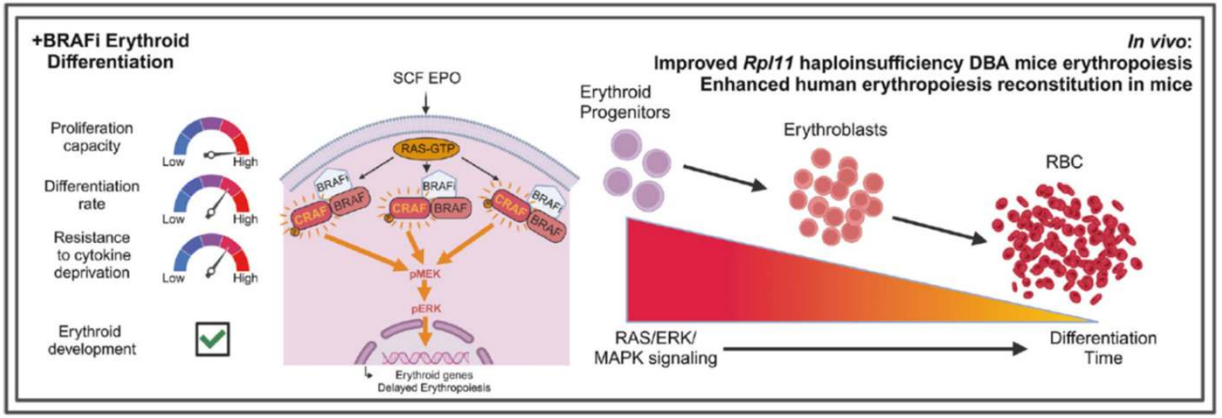




<u>En pratique</u>:
même pour un enfant muté *RPS19*, si bonne indication de GREFFE+bon donneur: y aller

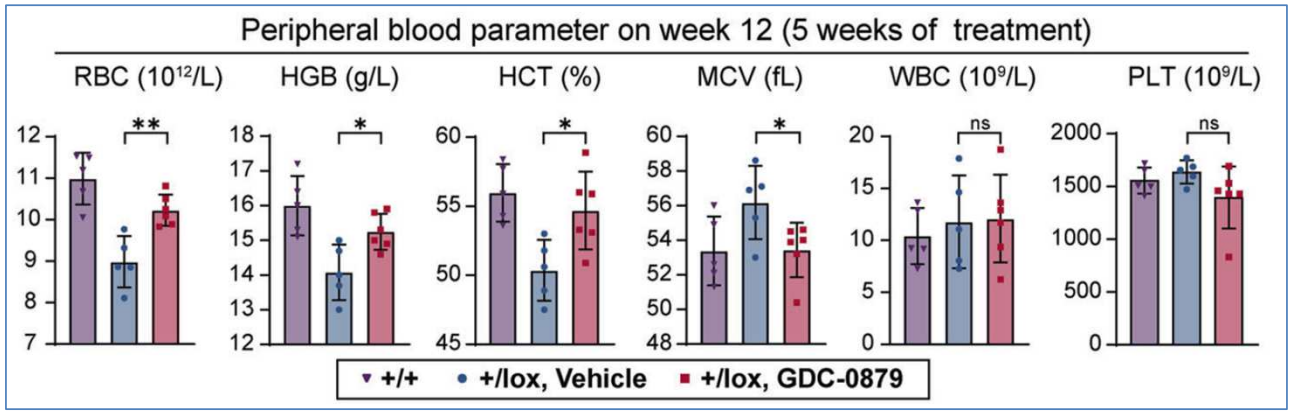
BRAF inhibitors enhance erythropoiesis and treat anemia through paradoxical activation of MAPK signaling

Effet promoteur de l'érythropoïèse des BRAFi: stimulation de la prolifération par décalage de la différenciation



Effet démontre aussi dans un modèle murin SABD (*RPL11*)

sans modification GB & plaquettes



Wu & la, Signal Transduction and Targeted Therapy, 2025

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Nouvelles approches thérapeutiques en cours?

NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

Etudes & essais cliniques

NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

59 études enregistrées sur le site:

- la plupart (pas d'étude spécifique pour les pts SABD): études sur les modalités de greffe (N = 35: sources de CSH, conditionnements, GVH,…) ou de chélation (N = 8)

NB: nombreuses études terminées

Etudes de registre dont RIME (N = 3)

Etudes sur le diagnostic génétique (N = 2)

Etudes cliniques évaluant un traitement hors greffe (N = 11):

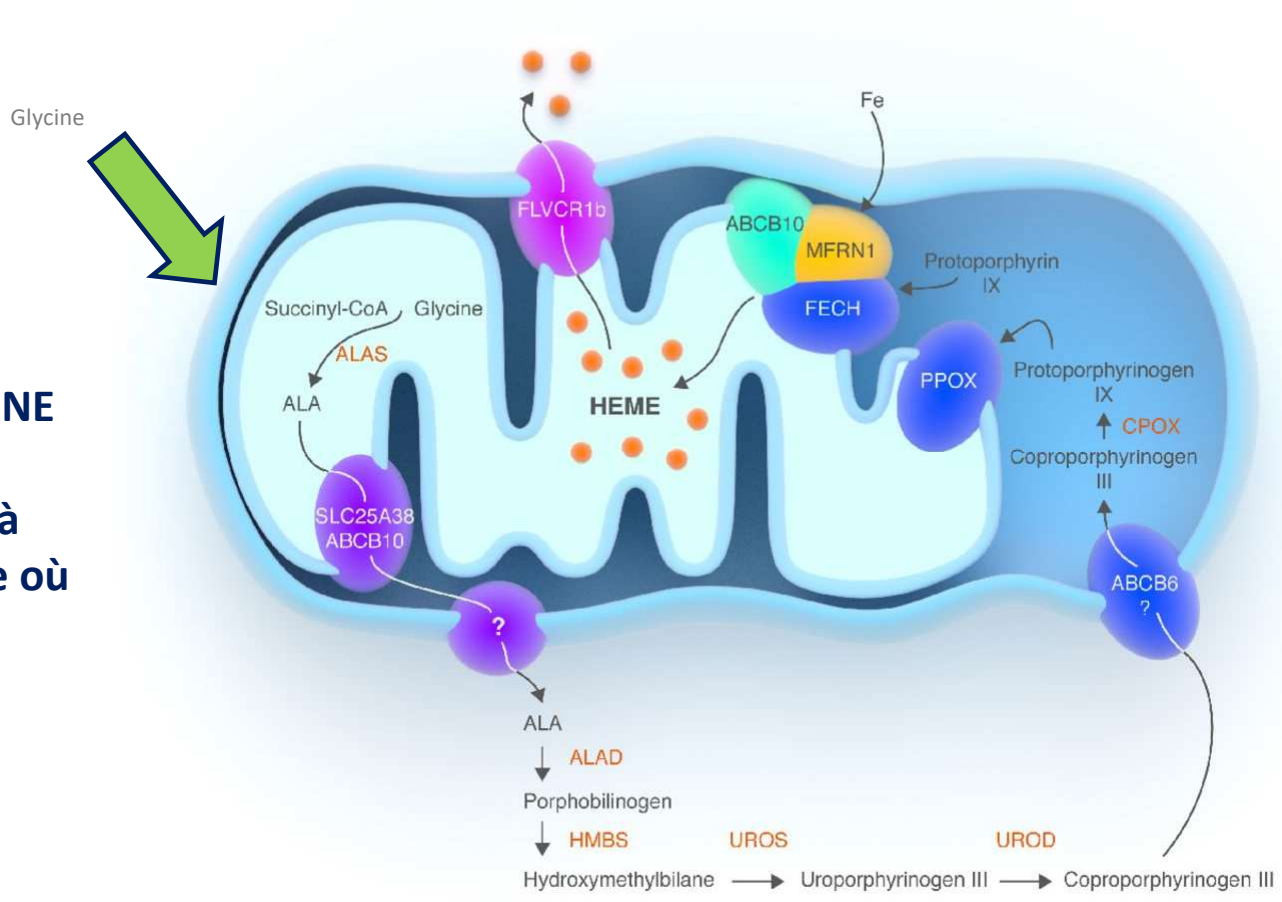
- Anciennes études toujours sur le site mais arrêtées et non concluantes *(sotatercept, eltrombopag, trifluoperazine, lenalidomide, CSA & ATG, rituximab)…*
- 1 étude de phase 1/2: bitopertin
- Toujours pas d'étude actuellement ouverte de thérapie génique sur ce site

Synthèse de l'hème

1ère étape de la synthèse nécessite de la GLYCINE

GlyT1: transporteur de la Glycine permettant à l'acide aminé de rentrer dans la mitochondrie où se fait cette synthèse

Bitopertine: inhinbiteur de ce transporteur



Chiabrando & al, Haematologica 2014

A Phase I/II, Intra-Patient Dose-Escalation Study of the Selective GlyT1 Inhibitor, Bitopertin for Steroid-Refractory Diamond-Blackfan Anemia

N = 30 pts prévus

Etude monocentrique (NIH) 

<u>Pts ABD adultes:</u>

Non-répondeurs aux corticoïdes:

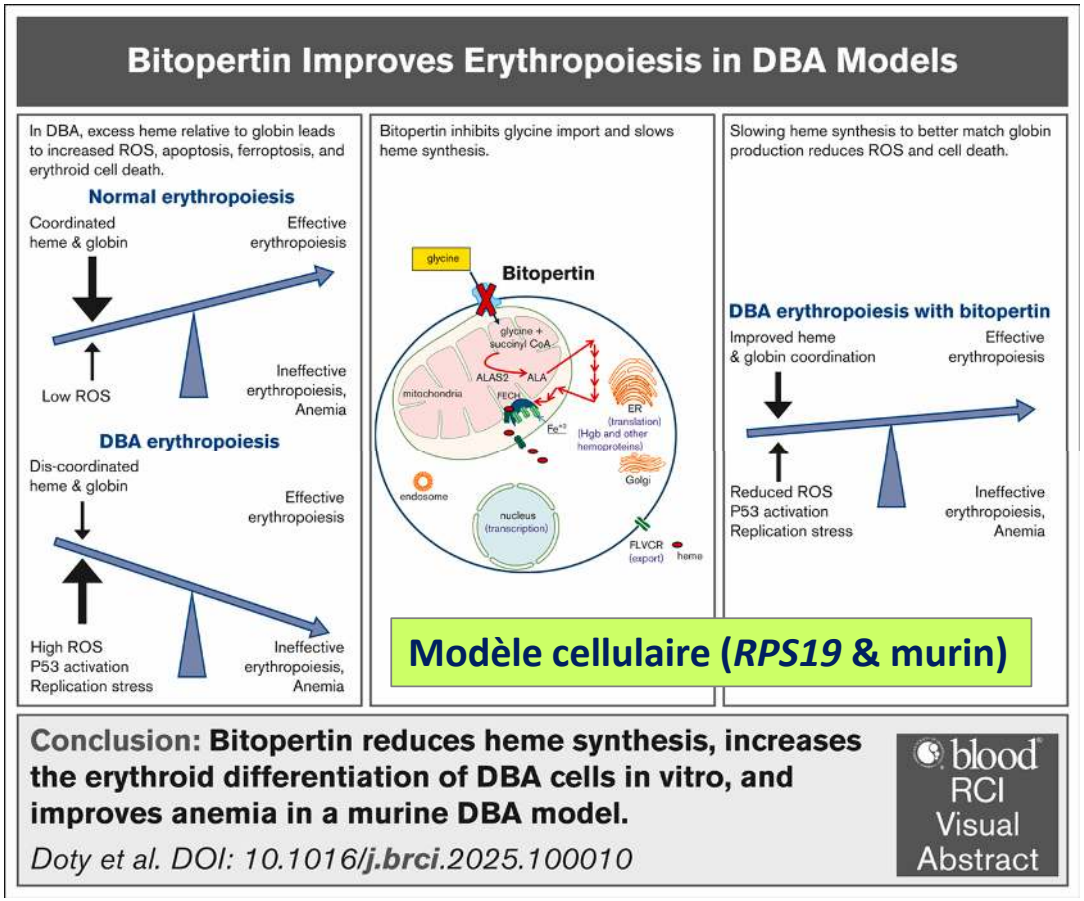
- patients transfusés
- patients non transfusés mais avec Hb < 9 g/dL

Patients intolérants aux corticöides

<u>ASH 2023</u>:

1086: Description étude
1355: Études pré-cliniques

Restricting glycine uptake with bitopertin improves erythropoiesis in preclinical models of Diamond-Blackfan anemia



NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Study: completed (25.08.2025)

N = 15 pts recruited

Results?

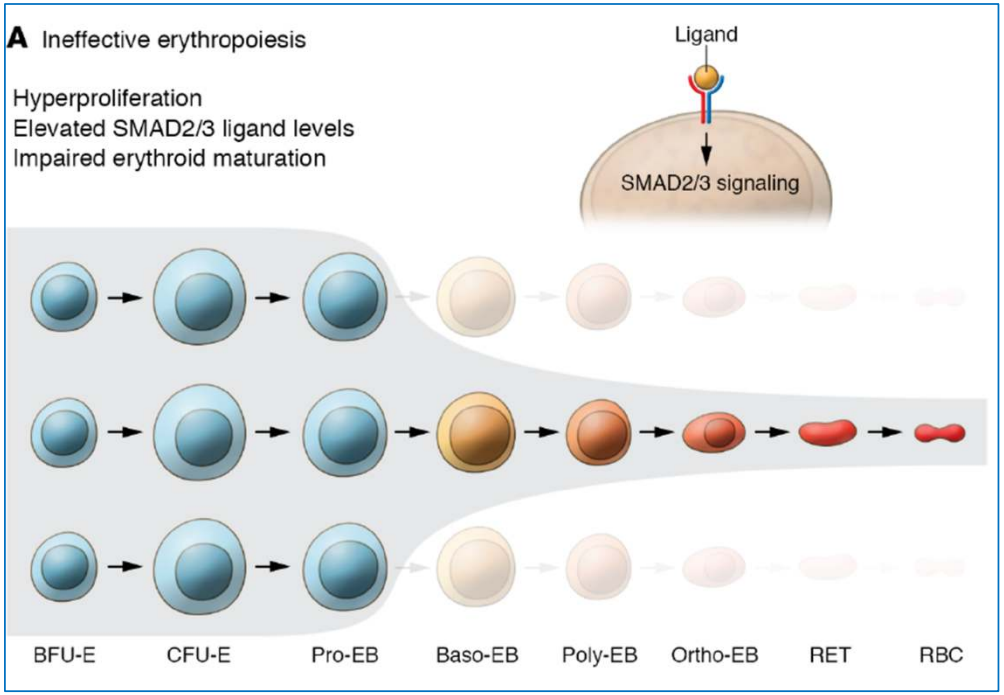
Doty & al, Blood RCI 2025

Luspatercept

Les ligands de la voie SMAD2/3 (activine & GDF) ont un effet régulateur (-) sur l'érythropoïèse

<u>LUSPA & Co</u>: ligand-traps

☞ **Restauration de l'érythropoïèse**



Verma & al, J Clin Invest 2020

Luspatercept & anémies constitutionnelles

Syndrome thalassémiques:

- β thalassémies majeures et thalassémies NDT

- Hémoglobinose H (α thalassémie)

***Anémies rares*:**

- **Anémies sidéroblastiques constitutionnelles**
- **Dysérythropoïèses constitutionnelles**
- **Syndrome de l'Anémie de Blackfan Diamond?**

} **à évaluer**

LUSPARA trial

Population de l'étude: pts adultes, ayant une anémie rare génétiquement caractérisée, transfusés ou non

Dont SABD: mais ici patients TRES sélectionnes:

- **uniquement pts non transfusés:**
  - **Sous corticoïdes ou en indépendance thérapeutique**
  - **MAIS anémiques: Hb < 10 g/dL**
- **Gène identifié: 2 sous-groupes: *RPS19* vs *RPL5* & *RPL11***

LUSPARA trial

Protocole: injection SC toutes les 3 semaines

3rd dose reduction	2nd dose reduction	1st dose reduction	Starting dose	1st dose increase
0.45 mg/kg	0.6 mg/kg	0.8 mg/kg	1.0 mg/kg	1.25 mg/kg

Conclusion

Guidelines disponibles: devraient améliorer le diagnostic du SABD et la prise en charge des patients

Greffe de moelle: nouvelles approches?

Nouveaux espoirs thérapeutiques avec 3 approches en cours d'évaluation:

- **Bitopertine**
- **Thérapie génique**
- **Luspatercept**

Merci pour votre attention

thierry.leblanc@aphp.fr

MaRIH network: Reference centres for rare Immunological and hematological diseases

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***

Patients associations

Reconnue par le Ministère de la Santé

MaRIH
Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques