Syndrome de l'Anémie de Blackfan-Diamond
Actualités

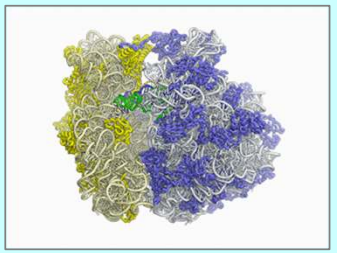




Thierry Leblanc

XXVI^{ème} Journée de l'AFMBD

24-26 Octobre 2025 - Marseille



MaRIH
Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

CeRAMIC
centre de référence aplasies médullaires

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

AFMBD

Hôpital Saint-Louis AP-HP

Dr. Flore SICRE DE FONTBRUNE
Pr. Thierry LEBLANC

Dr. Lou LE MOUEL
Dr. Alice CORSIA
Pr. Jean-Hugues DALLE
Pr. Thierry LEBLANC

Hôpital Robert Debré

Laboratoires de référence



Pr. Lydie DA COSTA: Génétique (Bicêtre)
Dr. Silvia SANQUER: ADAe (NEM)
Alicia FERNANDES: lignée EBV (NEM)

Guidelines 2024 → **PNDS 2026**

Bientôt en ligne !

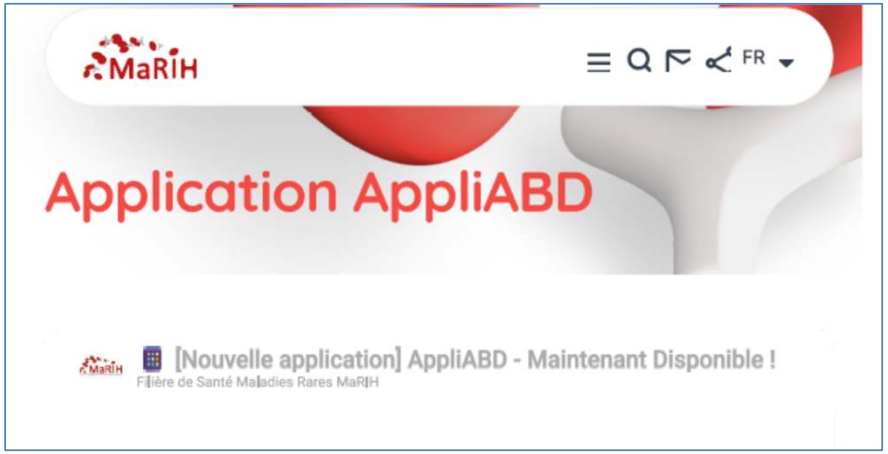
Organisation EU

Euro DBA consortium

EuroBloodNet

COST action; réponse à l'appel à projet

Appli-ABD



Découvrez **AppliABD**, une application pour vous aider dans le **suivi de l'anémie de Blackfan-Diamond (ABD)**.
Réalisée avec l'associations **AFMBD**, le centre de référence des aplasies médullaires (**CeRAMIC**) et sous l'égide de la Filière de santé immuno-hématologique **MaRIH**.
L'application offre un suivi quotidien pour faciliter les consultations et adapter votre prise en charge. Générez un rapport personnalisé pour ne rien oublié lors des consultations. Vous pouvez planifier des rappels pour la prise de vos traitements ou bien pour vos rendez-vous. De plus, elle vous permet de rassembler vos documents pour toujours les avoir à portée de main. Toutes les données sont stockées sur votre téléphone, assurant ainsi leur accessibilité et leur sécurité.



Publications SABD en 2026

SABD: publications en 2026 (OCT 2025-OCT 2026)

☞ 37 articles référencés sur PubMed

Basic science & physiopathologie : 2

Modèles animaux & cellulaires : 7
& cellules iPS




Aspects cliniques : 7

dont seulement 2 études de cohortes: chélation des moins de 3 ans & paysage hématologique des pts ABD adultes

Corrélations génotype/phénotype : 7

RPS19, RPS15, RPS26, RPL11, TP53 & EPAS1

Diagnostic biologique : 2

Diagnostic génétique : 2

dont intérêt WES & difficultés liées au mosaïcisme

Aspects thérapeutiques:

- *Corticoïdes, bitopertine & autres : 5*
- *Allogreffe : 5*

dont greffes haplo., USP & greffe chez l'adulte,

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

Diamond-Blackfan anemia gene product RPS19 counteracts SET to maintain p53 transcriptional activity and tumor suppressor function

SET*: oncoproteine régulant la structure de la chromatine, l'accès à l'ADN & l'expression des gènes; surexprimée dans de nx cancers*

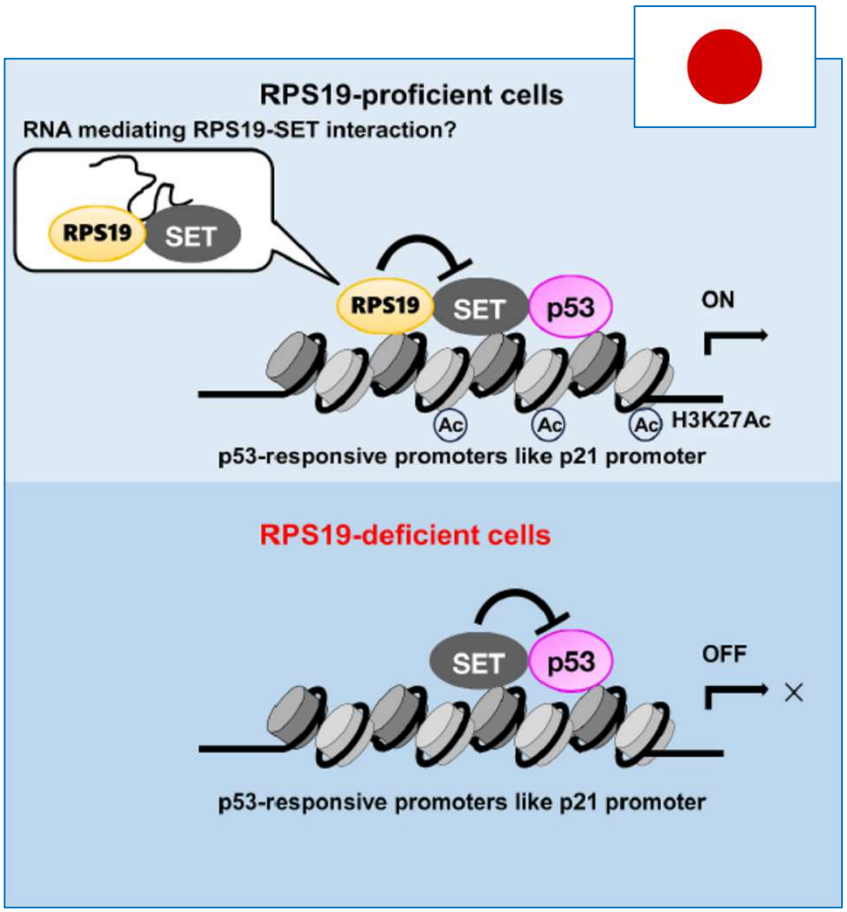
p53*: protéine suppresseuse de tumeurs*

RPS19 interagit avec SET, régulateur négatif de p53 et a ainsi un effet anti-tumoral

Le « silencing » de RPS19 (en association avec activation d'E7 & KRAS) transforme des fibroblastes

L'hyperexpression de RPS19 a un effet antiprolifératif sur des lignées de cellules malignes

☞ *RPS19* est un gène suppresseur de tumeur



Fujiyama & al, Cell reports 2026

Actualités sur la génétique du SABD

Gènes SABD

Pas de nouveau gène RP cette année

Pour mémoire: guidelines 2024:

- **DBAS-ribosomopathie (26 gènes)**
- **Gènes RP à valider**
- **DBA-others (*TP53* & *GATA1*)**
- **Phénocopies (*EPO* & *DADA2*)**

+ *EPAS1*?*

Patients sans gène identifié:

Proportion de faux-négatifs actuelle: 10 à 15%?

A priori il s'agit plus souvent de variants non retenus/reconnus dans des gènes SABD connus que de nouveaux gènes

Limite actuelle: temps de techniciens & moyens nécessaires à la confirmation fonctionnelle de variants classés VUS

** Zhang & al, Br J Haematol 2024*

Germline TP53 Mutations Causing Diamond–Blackfan Anemia: A French Report

2 pts suivis à Lilles

Phénotype sévère dont:

- **Atteinte neurologique**

(microcéphalie, RDD, épilepsie)

- **Neutropénie**
- **Hypo-γ-globulinémie**

Variants révélés par WES

☞ **GOF & *de novo***

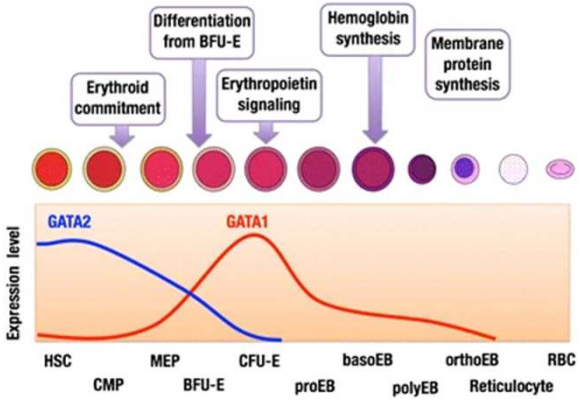


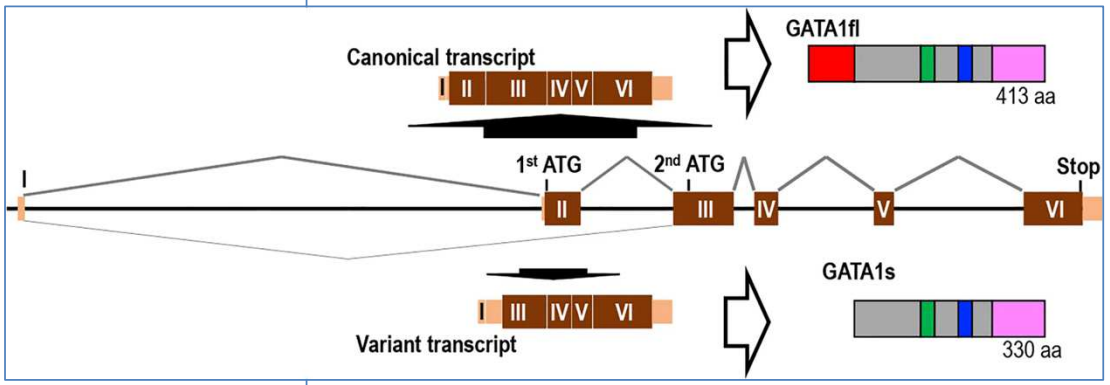
Moisan & al, Pédiatr Blood Cancer 2026

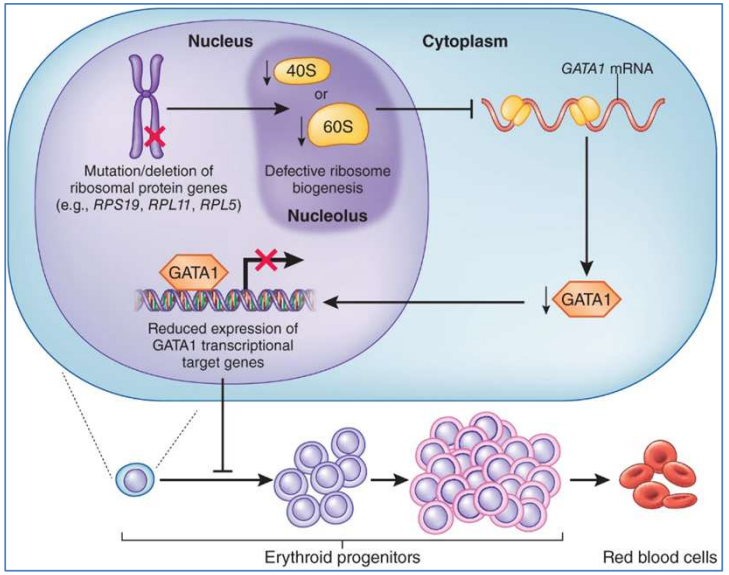
Study	This study		Toki et al. (8)		Kumar et al. (6)	Fedora et al. (7)	
Patient No.	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Sex	M	F	M	M	M	M	F
Onset of anemia	3 months	21 months	2 months	15 days	1 day	2 months	9 months
Gestational age	Full term	Full term	Full term	Full term	Full term	nd	nd
Microcephalia	+	+	+	+	+	+	–
Facial dysmorphia	–	+	–	nd	–	nd	+
Hemoglobin, g/L	18	78	59	51	50	nd	nd
Macrocytosis	–	–	+	+	nd	+	+
Thrombocytopenia	–	–	+	–	nd	+	–
Neutropenia	+	+	–	–	nd	+	–
Elevated eADA	nd	+	nd	nd	–	nd	nd
Hypogammaglobulinemia	+	–	+	+	–		–
Epilepsy	+	+	+	+	+	–	–
Onset of first seizure	4 months	7 months	3 months	9 months	2 months		
Drug-resistant epilepsy	+	–	+	nd	–		
Developmental delay	+	+	+	+	+	+	–
Other impairment	–	–	Skin Teeth		–	CMV of the portal vein	–
TP53 variant (NM_000546)	c.1077delA	c.1077delA	c.1083delG	c.1077delA	c.1083dupG	c.1077delA	c.1077+1G>C
De novo	+	+	+	+	nd[a]	+	+
Telomere shortening	nd	nd	1-10th	1-10th	>10th	nd	nd
RBC transfusion program	+	+	+	+	+	+	+
Immunoglobulin supplementation	+	–	+	+	–	–	–
Response to steroid treatment	No response	No response	No response	No response	Complete[b]	Partial	nd
Response to L-leucine	–	–	–	–	–	Complete	Complete
BMT	–	HLA-matched related donor	–	HLA-matched unrelated donor	–	–	–
Outcome (age at last view)	Transfusion program (3yo)	Disease free Off therapy (16 years)	Spontaneous remission (20 yo)	Death (7 yo)	Disease free Off therapy (18 yo)	Disease free On therapy (nd)	Disease free On therapy (nd)

GATA1

GATA1: FDT majeur de l'érythropoïèse







2 transcrits: « full length » (canonique) et « short »

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

(< 1% des ABD ; lié à l'X) : cas associés aux variants associés à la présence du seul transcrit court ☞ épissage alternatif ☞ perte de l'exon 2 ☞ perte du domaine de transactivation en N-ter

Shimizu & al, Frontiers in hematology 2026, Ludwig & al, Nat Med 2014

The GATA1 N terminus coordinates metabolic reprogramming in erythropoiesis

PKM: gène de la pyruvate-kinase M (2 isoformes par épissage alternatif: PKM1 & PKM2)

PKLR/PKR: gène de la pyruvate-kinase

GATA1: réprime *PKM* au cours de l'érythropoïèse

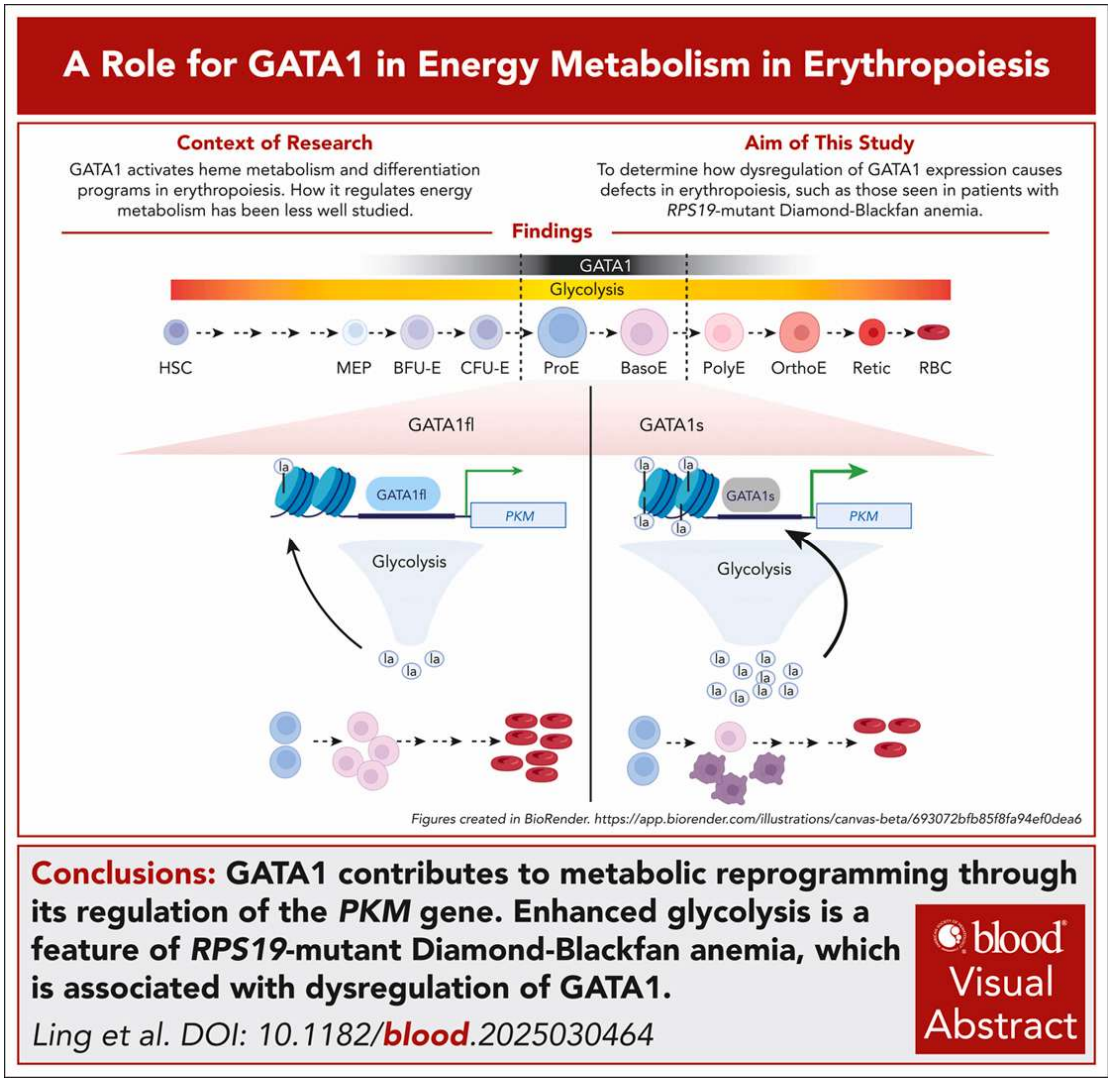
GATA1s ⇨ lactylation des histones du promoteur de *PKM* ⇨ ↗ expression de PKM ⇨ ↗ activité PK ⇨ ↗ flux glycolytique des progéniteurs érythroïdes

ABD:

- **expression de PKM est ↗ chez ABD-*RPS19***
- **si uniquement GATA1s & chez pts ABD-*RPS19*: défaut de switch PKM2/PKR qui aurait aussi un impact sur l'érythropoïèse**

Mitapivat: capable de restaurer le switch PKM/PKR ☞ potentiel traitement?

Lin & al, Blood 2026



Revertant Mosaicism Obscures Long-Awaited Molecular Confirmation of Diamond-Blackfan Anemia

Undiagnosed Diseases Network

1970: naissance avec anémie sévère + hypospadias, hernie inguinale bilatérale

☞ Support transfusionnel

☞ Consultation avec le Pr. Diamond: DBA

17 ans: espacement puis arrêt des transfusion: « rémission »

46 ans: 1ère étude génétique:

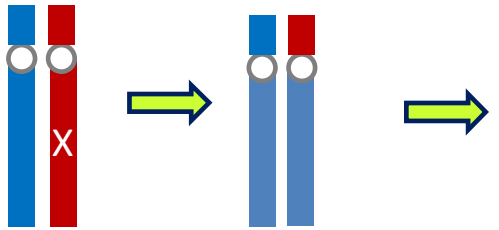
- **NGS: aucun variant identifié**
- **WES: aucun variant identifié**

Undiagnosed disease network:

Etude sur ADN non-hématologique

☞ délétion en 3q2.9 de 811 kb emportant le gène *RPL35A*

Hypothèse: disomie uniparentale



Sélection clonale & expansion

Borja & al, AmJ Med Genet Part A, 2026

Management of Iron Overload in Infants and Toddlers With Diamond–Blackfan Anemia Syndrome: A French–Italian Study

Francesca Torchio[1,2] | Baptiste Lecalvez[3] | Emanuela Garelli[1] | Coralie Mallebranche[4,5] | Adriana Carando[1] | Marie-Pierre Castex[6] | Nathalie Garnier[7] | Marco Zecca[8] | Nathalie Aladjidi[9,10] | Elisa Bertoni[11] | Arthur Sterin[12] | Maria Licciardello[13] | Anne Sirvent[14] | Antonella Sau[15] | Isabelle Marie[16] | Benedicte Bruno[17] | Lydie M. Da Costa[16,18,19,20] | Franca Fagioli[1,21] | Paola Quarello[1,21] | Thierry Leblanc[3,16,22,23]

Messages clés: 167 enfants (nés entre 2008 & 2022) transfusés avant 3 ans

- **67 enfants (38%) débutent une chélation avant 3 ans**
- **Ferritine médiane au début du traitement: 1340 µg/L**
- **Chélateur: DFX: 63% & DFO: 35%**
- **Aucun cas de surcharge myocardique (pour 22 IRM myocardiques effectuées)**
- **Chélation globalement bien tolérée (excès de cytolyses hépatiques non-sévères?)**
- **A 5-6 ans: 43% ont une ferritine < 500 et aucun > 2000**

Am J Hematol 2026

American Journal of Hematology

WILEY



RESEARCH ARTICLE

Hematologic Landscape of Adult Patients With Diamond-Blackfan Anemia Syndrome

Nicolas Lecornec[1,2] | Flore Sicre de Fontbrune[3,4] | Edouard Forcade[5] | Loïc Garçon[6] | Louis Terriou[7] | Pierre Cougoul[8] | Karen Delavigne[8] | Isabelle Marie[4] | Isabelle Brindel[4] | Éric Deconinck[9] | Étienne Daguindau[9] | Shanti Amé[10] | Marie-Pierre Ledoux[10] | Laurence Sanhes[11] | Stanislas Nimubona[12] | Guy Leverger[13] | Marianne de Montalembert[14] | Régis Peffault de Latour[3,4] | Jean-Hugues Dalle[1] | Pierre Fenaux[15] | Lydie Da Costa[4,16,17,18] | Thierry Leblanc[1,4,19,20]



THE INTERNATIONAL DIAMOND BLACKFAN ANEMIA SYNDROME CANCER CONSORTIUM: PRELIMINARY RESULTS

A. VLACHOS[1,2], M. BARTELS[3], P. DELAPORTA[4,5], P. QUARELLO[6,7], M. HUSSAIN[8], E. ATSIDAFTOS[8,9], K.L. MILLS[1], D. POSPÍŠILOVÁ[10], J. VOLEJNÍKOVÁ[10], A. PUZIK[11], K. REVAGAR[12,13], D. ISKANDER[12,13], I. MARIE[14], L. DA COSTA[14], T. LEBLANC[14], J.E. FARRAR[15], A. KATTAMIS[4,5], J.M. LIPTON[8,9,16]

1.Johns Hopkins All Children's Hospital, St. Petersburg, FL, USA; 2.Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA; 3.University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Netherlands; 4.National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; 5.'Aghia Sophia' Children's Hospital, Athens, Greece; 6.University of Turin, Turin, Italy; 7.Regina Margherita Children's Hospital, Turin, Italy; 8.The Feinstein Institutes for Medical Research, Manhasset, NY, USA; 9.Cohen Children's Medical Center, New Hyde Park, NY, USA; 10.Palacky University and University Hospital Olomouc, Czech Republic; 11.Children's Hospital, Medical Center - University of Freiburg, Freiburg, Germany; 12.St Mary's Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; 13.Imperial College London, London, UK; 14.Robert Debré Hospital, Groupe Hospitalier Universitaire, Université de Paris Cité, Paris, France; 15.University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA; 16.Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA.

INTRODUCTION

Diamond Blackfan anemia syndrome (DBAS) is an inherited bone marrow failure syndrome characterized by red cell aplasia, congenital anomalies and a predisposition to cancer. At the Diamond Blackfan Anemia International Collaboration Conference 2023, a pre-meeting was held with a goal to establish the DBA Syndrome Cancer Consortium (DBASCC). Individual country registries presented their data, including Czech Republic, France, Germany, Greece, Italy, Netherlands, United Kingdom (UK), and United States (US). The analyses are occurring in two phases; Phase 1 describes all the individuals with DBAS who have cancer and/or MDS, and Phase 2 will refine the epidemiology of cancer in DBA syndrome.

AIM

- To collect and delineate the cases of cancer and myelodysplastic syndrome (MDS) in patients with DBAS throughout the countries in the DBASCC
- To develop surveillance strategies for certain cancers with assistance from adult cancer experts

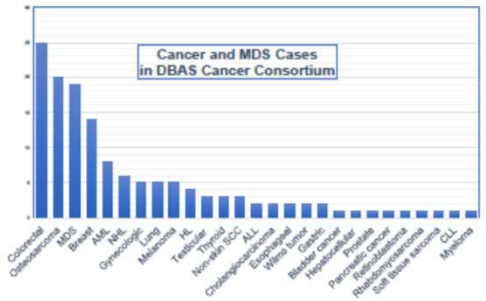
METHODS

A survey tool was developed using REDCap (Research Electronic Data Capture). REDCap is a secure web application for building and managing online surveys and databases. REDCap is compliant with various international data privacy regulations including 21 CFR Part 11, FISMA, HIPAA, and GDPR.

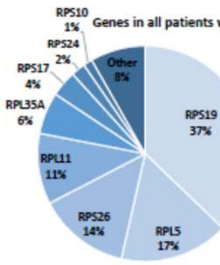
Each country inputted de-identified patient data into the database. For older registries where reconsent was necessary to share data, aggregate data were collected. Ages of cancer diagnosis are compared using Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data in the United States.

RESULTS

	Solid Tumors	Leukemia/ Lymphoma/ Myeloma	MDS	Basal cell/ squamous cell skin cancer	Total Cancers – without MDS (with MDS)	Total Patients enrolled in DBASCC	Total patients with DBAS in each country
Czech Republic	4	2	3	0	6 (9)	8	72
France	22	9	2	3	34 (36)	28	403
Germany	11	1	1	0	12 (13)	13	377
Greece	3	0	1	0	3 (4)	3	31
Italy	6	1	1	1	8 (9)	9	339
Netherlands	3	1	1	0	4 (5)	5	84
United Kingdom	4	2	0	0	6 (6)	6	183
United States	44	5	10	13	59 (72)	62	850
Total	97	19	19	17	133 (152)	134	2339

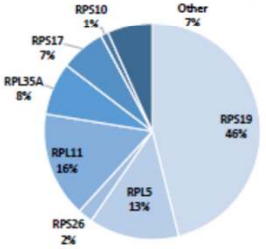


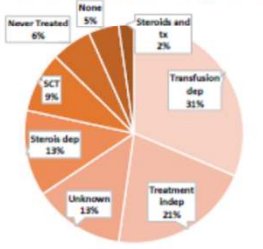
- 134 pts – 66 alive, 66 deceased and 2 lost to follow-up.
- Median age for all non-skin cancer diagnosis (dx) is 36.6 years (range, 0.5-85.7 yrs).
- Median age at dx of MDS is 26.3 years (range, 0.8-61.9 yrs); gen pop 70 yrs.
- Median age at dx of skin cancer is 49 yrs (range, 28.2-64.3 yrs); gen pop: BCC 71 yrs, SCC 75 yrs. Not included in statistical analysis as not in SEER.
- Median age at dx of breast cancer is 37.2 yrs (range, 22.6-51.2 yrs); gen pop 62 yrs.
- Median age at dx of colorectal cancer is 42.0 yrs (range, 18.8-56.0 yrs); gen pop 66-72 yrs.
- Median age at dx of osteosarcoma is 13.5 yrs (range, 6.3-34.7 yrs).



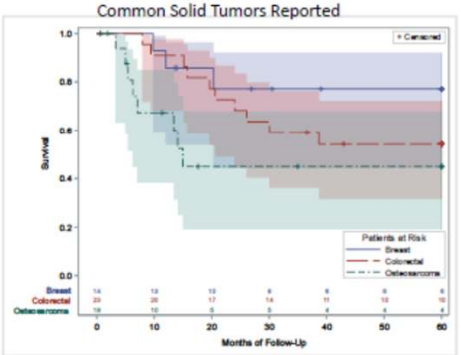
*40% of all patients do have unknown genotypes

**34% of patients with cancer/MDS have unknown genotypes





5 Yr Overall Survival for Most Common Solid Tumors Reported



CONCLUSIONS

- Combining international registry data provides a more granular and robust analysis of cancer in DBAS.
- DBAS is a significant cancer predisposition syndrome.
- The most common solid tumors are colorectal cancer, breast cancer and osteosarcoma.
- The 5 yr overall survival for patients with colorectal cancer (~55% vs 70%), breast cancer (~75% vs 91%) and osteosarcoma (~45% vs 60%) are inferior to the general population.
- Colonoscopy is recommended for patients beginning at age 20 years. Surveillance guidelines for AML/MDS, breast cancer and skin cancer are being developed.
- The genotypes follow the normal distribution seen in the DBAS population, except for *RPS26* (p<0.005). One patient with *RPS26* had prostate cancer at the typical age of 70 yrs.

REFERENCES

Vlachos A, et al. Increased risk of colon cancer and osteogenic sarcoma in Diamond-Blackfan anemia. *Blood. 2018;132(20):2205-2208.*

Lipton JM, et al. Colorectal cancer screening and surveillance strategy for patients with Diamond Blackfan anemia: Preliminary recommendations from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Pediatr Blood Cancer. 2021;68(8):e28984.*

Wlodarski MW*, Vlachos A*, Farrar JE*, et al. Diagnosis, treatment, and surveillance of Diamond-Blackfan anaemia syndrome: International consensus statement. *Lancet Haematol 2024;11(5):e368-e382.*

CONTACT INFORMATION

Adrianna Vlachos, MD

Diamond Blackfan Anemia Registry of North America

Avlacho1@jhmi.edu

Cohorte internationale

134 pts SABD avec cancer : 66 alive, 66 deceased and 2 lost to follow-up

Md age for all non-skin cancer dx : 36.6 years (range, 0.5-85.7 yrs).

Md age at dx of MDS : **26.3** years (range, 0.8-61.9 yrs) **?**

gen pop 70 yrs

Md age at dx of breast cancer : 37.2 yrs (range, 22.6-51.2 yrs)

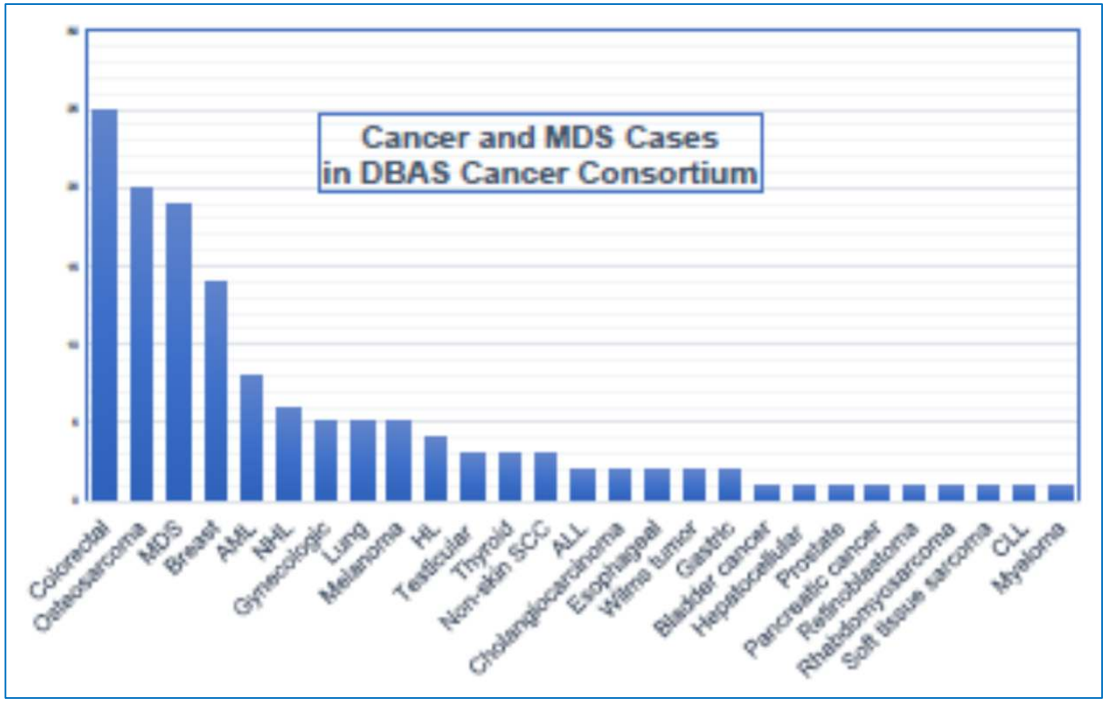
gen pop 62 yrs

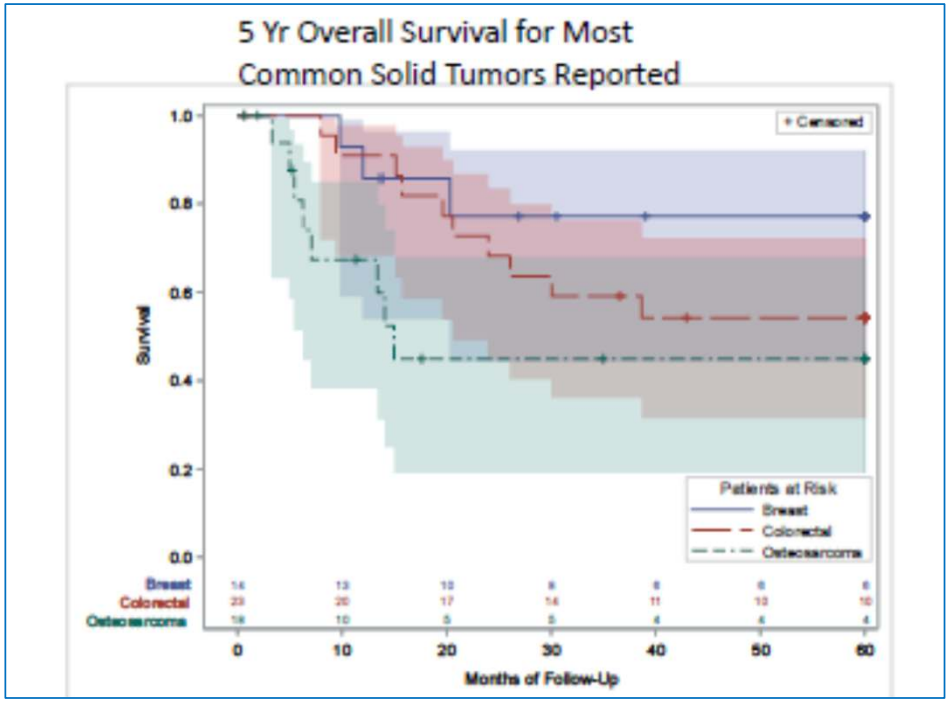
Md age at dx of colorectal cancer : 42.0 yrs (range, 18.8-56.0 yrs)

gen pop 66- 72 yrs

Median age at dx of osteosarcoma : 13.5 yrs (range, 6.3-34.7 yrs).

Type de cancer & pronostic





The 5 yr overall survival for patients with colorectal cancer (~55% vs 70%), breast cancer (~75% vs 91%) and osteosarcoma (~45% vs 60%) are inferior to the general population.

SABD & Cancer: à retenir

Risque relatif à la PG significativement élevé (probablement surestimée ici pour les SMD) mais reste rare au sein de la cohorte

Pronostic plus sévère? Possiblement multifactoriel: oncogenèse spécifique possible mais aussi retard au diagnostic (anémie …, corticoïdes …) et traitement mal délivré ou mal toléré

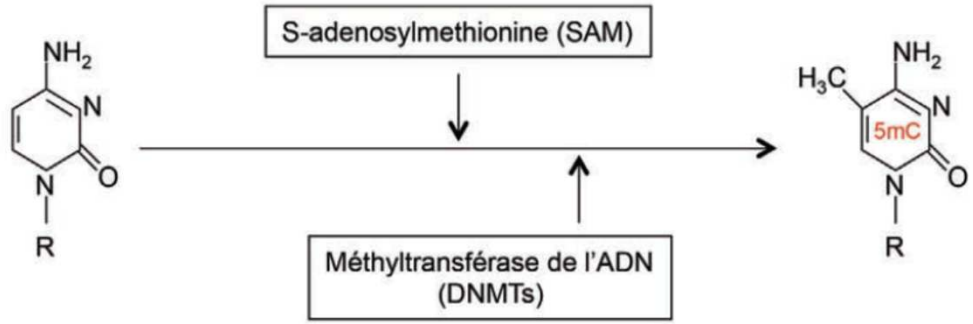
Dans tous les cas importance d'un diagnostic précoce +++:

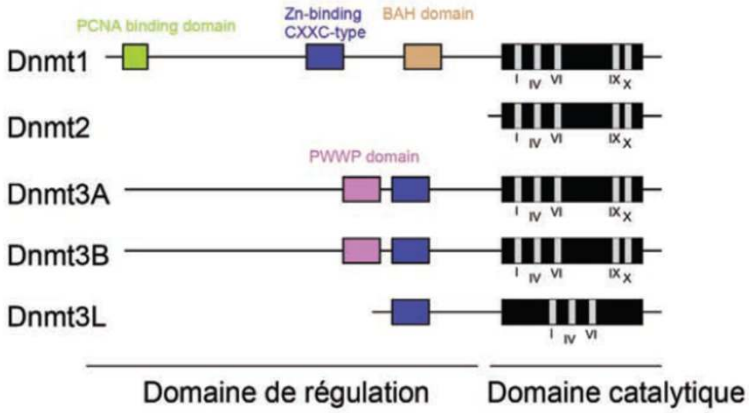
- **Coloscopies tous les 5 ans à partir de 20 ans**
- **Suivi appliqué des mesures recommandées pour la PG**



Méthylation de l'ADN

Mécanisme épigénétique lié à l'ajout d'un groupement méthyle (-CH_3) sur une base azotée de l'ADN, le plus souvent la cytosine typiquement au sein des dinucléotides CpG





En règle associé à une répression de l'expression des gènes

Profil stable (et transmissible) mais qui peut être très modifié en cas d'évolution clonale

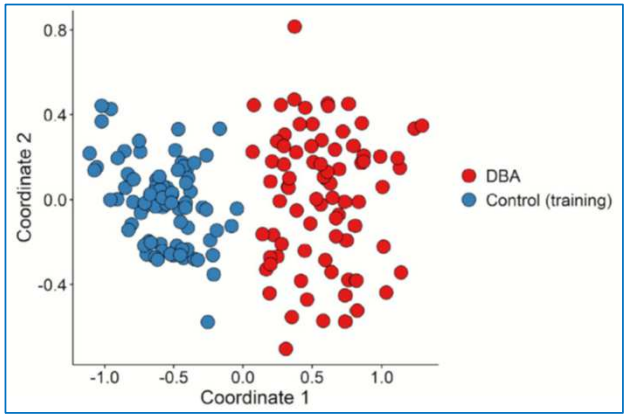
Carton & al, 2015

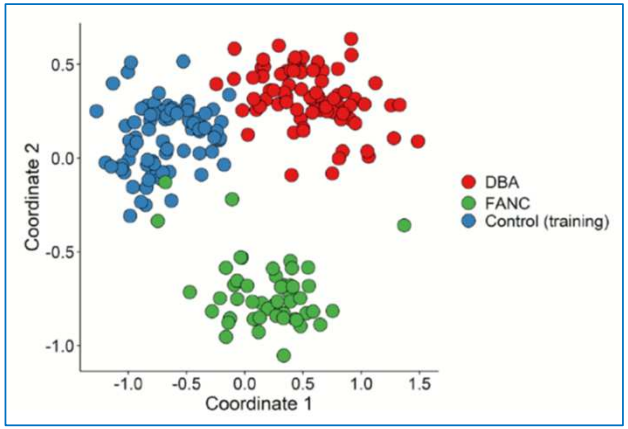
DNA Methylation Episignature as a Novel Diagnostic Tool for Diamond-Blackfan Anemia Syndrome

Analyse du profil de méthylation dans une cohorte de 80 pts avec génotype connu

(DBA1/*RPS19*: *n* = 3), DBA4/*RPS17*: *n* = 6, DBA5/*RPL35A*: *n* = 8, DBA6/*RPL5*: *n* = 15, DBA7/*RPL11*: *n* = 13 & DBA10/*RPS26*: *n* = 8)

☞ **Profils spécifique du SABD (vs FA & autres)**



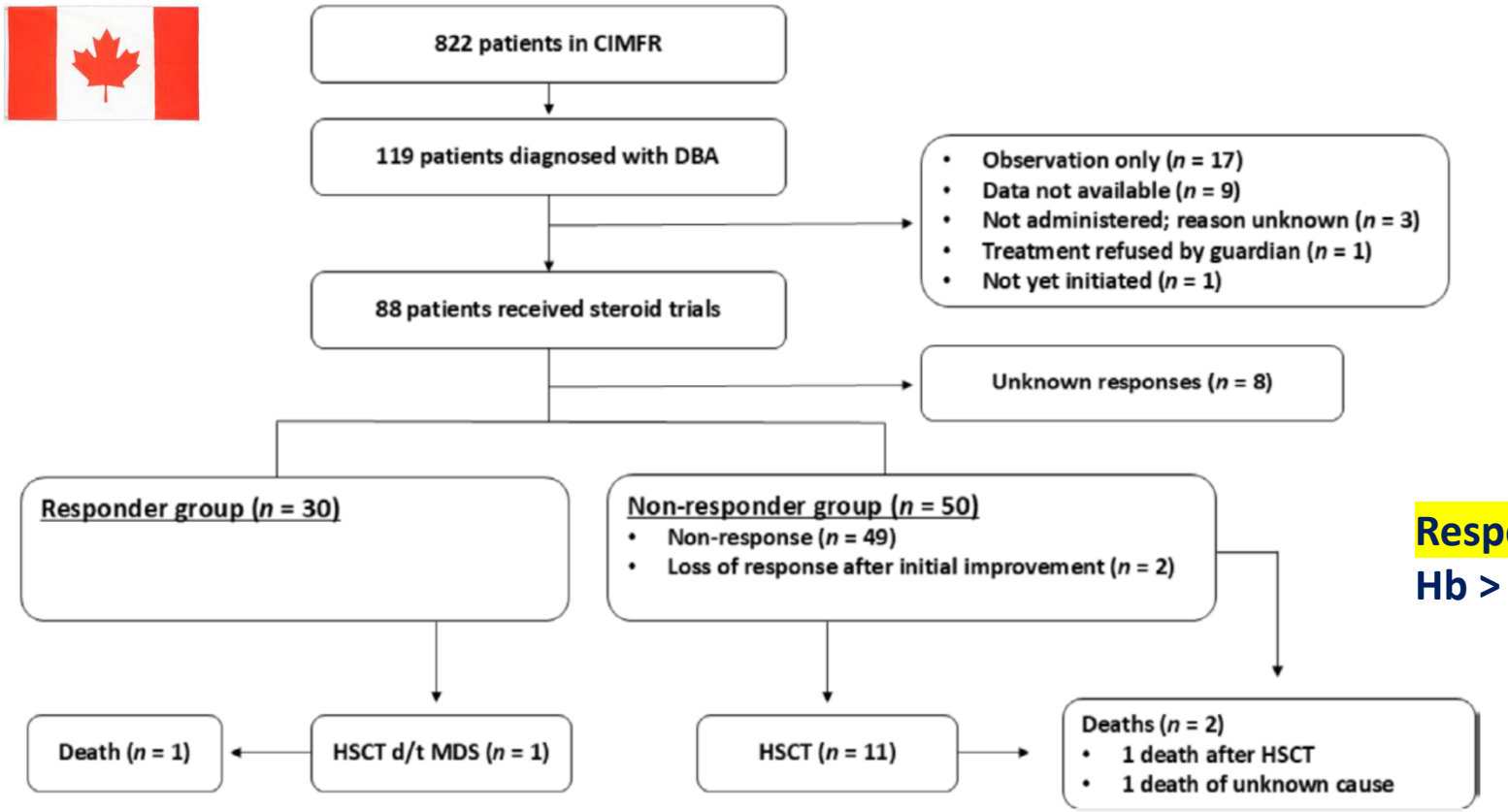


Autres applications pratiques:

- **6 pts sans gène connu: 3 ont un profil DBAS typique et pour les 3 ☞ identification *in fine* d'un variant dans un gène RP**
- **Profil peut être spécifique d'un gène précis: validation d'un VUS?**

Quarello & al, Am J Hematol 2026

Steroid Responsiveness and Clinical Outcomes in Diamond–Blackfan Anemia: Analysis From the Canadian Inherited Marrow Failure Registry

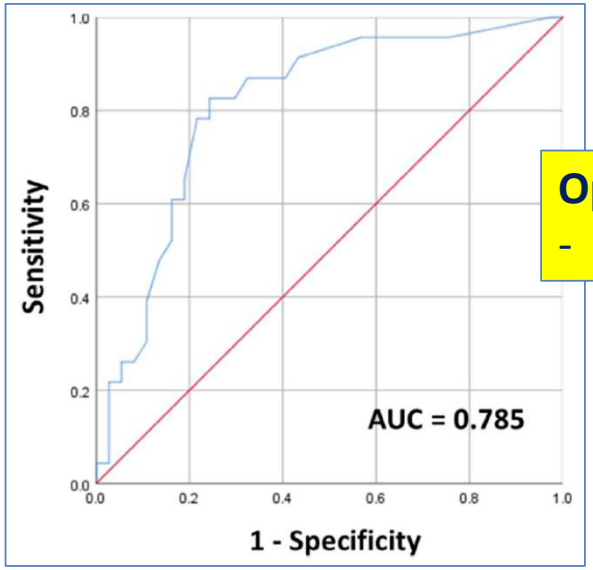


Responders:
Hb > 9 g/dL pour CT < 0,3 mg/kg/j

Choi & al, EJH 2026

Facteurs associés à la réponse clinique aux corticoïdes

	Répondeurs	Non répondeurs
Age median au diagnostic (N = 80)	20 mois	3 mois *p = 0,004*
Génotype (N = 58)	*RPL5*: 0%	*RPL5*: 22% *p = 0,004*

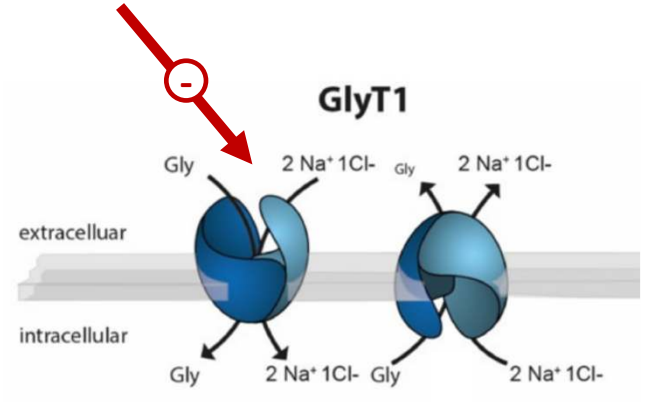


Optimal cutoff was 9.5 m:
- **Sensitivity: 78.3%**

<u>Facteurs testés & non significatifs</u>:
- Sexe
- Taux au diagnostic:
  - Hb
  - PNN
  - Plaquettes
  - Hb basse + neutropénie

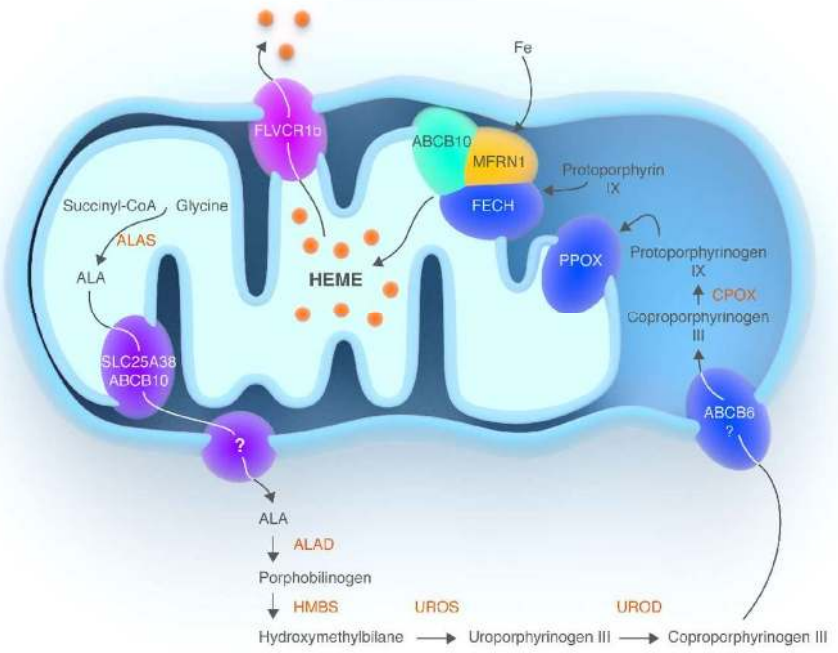
Synthèse de l'hème

bitopertine



Transporteur de la Glycine qui est nécessaire à la 1ère étape de la synthèse de l'hème

Chiabrando & al, Haematologica 2014



Restricting glycine uptake with bitopertin improves erythropoiesis in preclinical models of Diamond-Blackfan anemia. Doty & al, Blood Red Cells Iron, 2025

Results from the first clinical trial of bitopertin for steroid-relapsed/refractory DBA



Essai Clinique (NCT 05828108) : 15 pts ABD adultes dépendants des transfusions

Protocole : Escalade de dose mensuelle de 5 à 60 mg

: puis entretien 3 mois

N = 15 ☞ 12 pts évaluables (2 arrêts pour ES non liés à la bitopertine + 1 perdu de vue)

12/12 reçoivent les 8 mois de traitement prévus

Bien toléré

Mais … aucun résultat clinique …

Explications?

- **Patients trop sévères?** ☞ **A tester pour épargne cortisonique**
- **Escalade de dose trop rapide?** ☞ **Evaluer mieux la réponse à faible dose**

Young & al, Blood Red Cells iron 2026

Notion de stress ribosomique

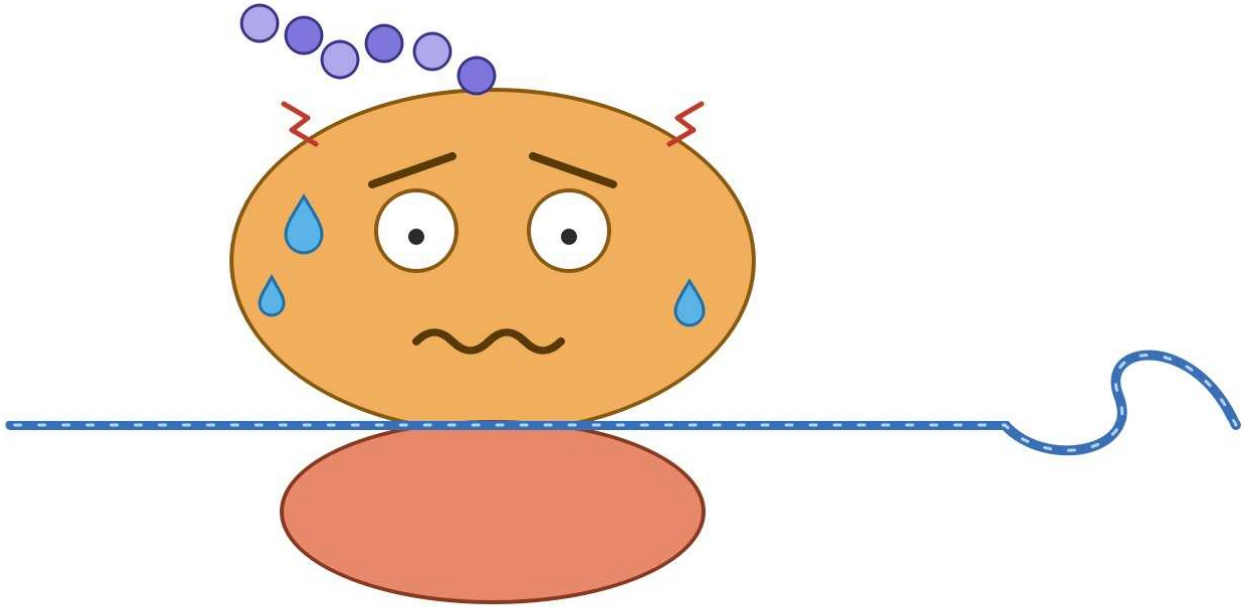


Image générée par Claude

Le stress ribosomique (ou stress nucléolaire)
est une réponse d'alarme de la cellule déclenchée
lorsque la fabrication ou le fonctionnement
de ses ribosomes est perturbé

TKI-mediated inhibition of NLRP1 inflammasome restores erythropoiesis in DBA syndrome



Hypothèse initiale:

Stress ribosomique ⇨ activation de l'inflammasome NLRP1

⇨ délétère pour l'érythropoïèse

TKI: inhibiteurs de tyrosine kinase d'abord développés pour le traitement de la LMC (imatinib, nilotinib, dasatinib)

Cellules K562: nilotinib supprime l'axe ZAKα/P38/NLRP1/CASP1 et induit une augmentation de GATA1 et une régulation positive de gènes érythroïdes majeurs.



Effet confirmé dans cellules souches hématopoïétiques et chez le zebrafish où le nilotinib, l'imatinib et le dasatinib favorisent l'érythropoïèse en réduisant l'activité de la caspase 1.



Dans des cellules déficientes en Rps19 (zebrafish, HSPC humaines et HSPC de pts ABD) les TKI restaurent l'érythropoïèse et restaurent le taux d'hémoglobine.

Lozano-Gil & al, EMBO Molecular Medicine 2026

Irradiation-Free Reduced Intensity Conditioning Stem Cell Transplantation for Young Patients With Diamond-Blackfan Anemia Syndrome Is Well-Tolerated and Effective



Conditionnement réduit:

- **Alemtuzumab (anti-CD52): 10, 15, and 20 mg on days -22 to -19**
- **Fludarabine 30 mg/m² on days -8 to -4,**
- **Thiotepa 4 mg/kg every 12 h on day -4**
- **Melphalan 140 mg/m² on day -3**

N = 4

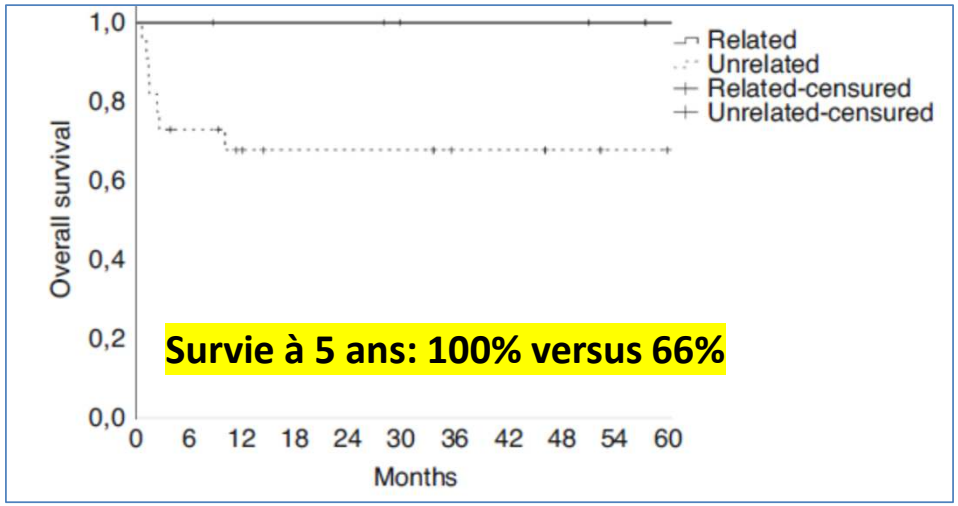
Age: 5, 10, 11 & 17 ans
***RPS19*: 2, *RPL11*: 1, NA: 1**
CHF: 2,9 ; 3,4 ; 6,3 mg/g & "massive"
MSD: 1, MUD: 3
BM: 2, PBSC: 1, CB: 1
FU médian: 52 mois

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Neutrophil engraftment day	12	16	14	23
VOD	No	No	No	No
Max grade aGVHD	Grade I, stage 1 skin and liver	Grade II, stage 3 skin	None	Grade II, stage 3 skin, stage 1 GI
aGVHD treatment	Tacrolimus	Tacrolimus, prednisone, topical steroid, and budesonide	N/A	Cyclosporine, mycophenolate mofetil, prednisone, and topical steroid
Max grade cGVHD	Mild (liver) moderate (mouth, GI, liver)	Moderate (GI, skin)	Mild (skin) mild (GI)	Mild (skin)

Yu & al, Pediatr Blood & Cancer 2026

Umbilical cord blood transplantation in children with Diamond-Blackfan anemia

Etude du registre Eurocord /EBMT
N = 41
Greffes de sang placentaire
(1 seul cordon)



		Related (N = 20)	Unrelated (N = 21)
Greffe ≥ 2000		18	18
Age md à la Greffe		5,5 [1,6-13]	5,5 [0,8-16]
HLA (A, B, DRB1)	6/6	20	7
	5/6	-	7
MAC		17	13
ICT		1	3
GVHc		5 (extensive: 2)	6 (extensive: 6)
Cancer 2^{daire}		1: ostéosarcome[1]	1: LAM[2]

1: ostéosarcome, 9,5 ans post greffe; 2: rechute post greffe

Volt & al, BMT 2026

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 disponibles sur le site

Etudes en cours		
Traitement	1	Thérapie génique *RPS19* (USA)
Greffe	4	Mobilisation CD34, déplétion T (α/β) et B (CD19)
Etudes de cohorte	4	DBAS & cancer, prédispositions familiales, patients conditionnés par RIC pour maladies non malignes
Régistres	2	RIME & DBAR

Etudes fermées (48)	
Traitement (9): ELT, Leucine (2), trifluoperazine, Bitopertine, Sotatercept, Daclizumab, RTX, lenalidomide	Greffes (28) *NB: aucune spécifique au SABD*
Chélation (7)	Etudes de cohortes (4)

Thérapie génique dans le SABD

Points favorables

Bonne évolution hématologique de rares patients révertants documentés

Etapes pré-cliniques positives

ABD: pas d'urgence vitale: on peut attendre:

- **Le bon moment**
- **Que « ça prenne »**

Même une RP sera bénéfique

Faisable chez les pts (jeunes?) adultes +++

Points moins favorables

Approche encore expérimentale

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

Un conditionnement sera nécessaire:

☞ **Risque toxique ± augmentation du risque de cancer**

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

A Phase 1, Open-label, Single-arm Study of APR 2020 in Transfusion Dependent, Steroid Resistant Pediatric and Adolescent Subjects With RPS19 Deficient Diamond Blackfan Anemia by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced With CLIN LV EFS coRPS19 PRE (APR-2020)*

NCT07476183



Johan Flygare

Critères d'inclusion

- Age compris entre 2 & 25 ans
- ABD avec variant pathogène de *RPS19*
- Corticorésistant & dépendant d'un support transfusionnel
- Absence d'évolution clonale
- Pt qui serait éligible à une allogreffe dont absence de surcharge en fer « critique » hépatique ou myocardique

Critères d'exclusion

- Donneur géno-identique non atteint disponible
- + liste de comorbidités

APRILIGEN

Sites recruteurs:
- Standford (CA)
- Boston (MA)

TG: on en est où en 2026 pour un pt Français muté *RPS19* ?

Seul essai actuellement ouvert: aux USA

EU

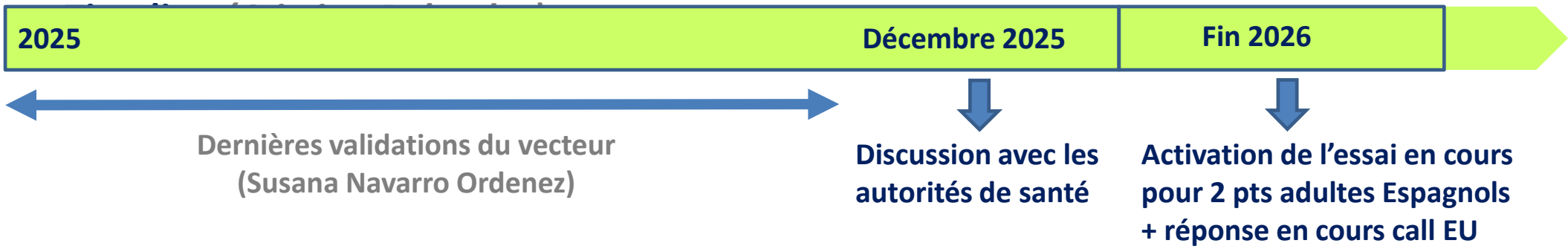
Espagne (S. Navaro) pour *RPS19*

Pays-Bas (F. Staal) pour *RPS26*

Equipe de Madrid est la plus avancée:







<u>En pratique</u>: pour un enfant muté *RPS19*, ayant une bonne indication de GREFFE & un bon donneur: il n'est pas logique d'attendre une éventuelle TG …

European multi-centric phase I/II clinical trial to evaluate the safety and efficacy of the infusion of autologous CD34+ cells transduced with a lentiviral vector carrying the codon-optimized RPS19 gene in RPS19-deficient patients with Diamond-Blackfan anemia syndrome

Deadline pour la lettre d'intention: 29.10.2026

European Rare Diseases Research Alliance

Multinational, multicenter, open-label, non-randomised, single-arm Phase I/II interventional clinical trial of an autologous ex vivo lentiviral gene-therapy medicinal product for RPS19-deficient DBAS.

Phase I (Espagne) : Cohorte 1: 2 adultes (18-35 ans) & Cohorte: 2 enfants (2-18 ans)

Phase 2 (EU: 4 centres: Madrid, Paris, Freiburg, Leiden) : 8 patients

Hôpital Robert Debré

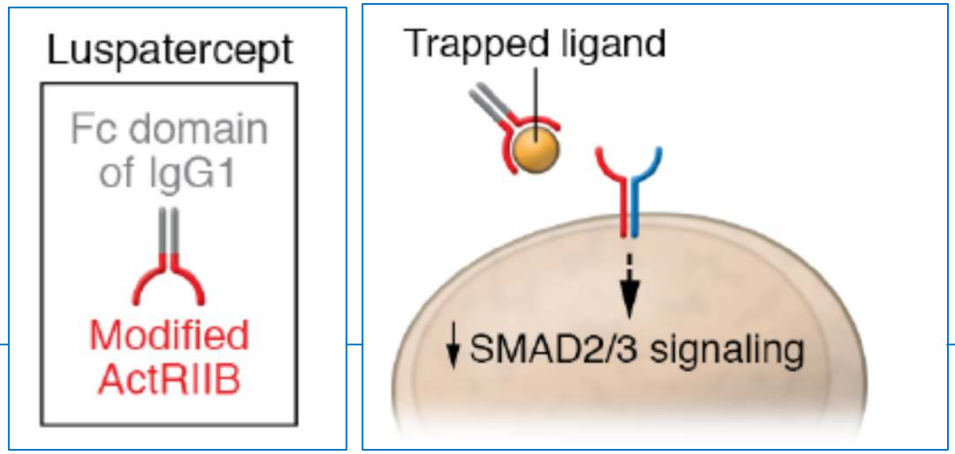
Luspatercept

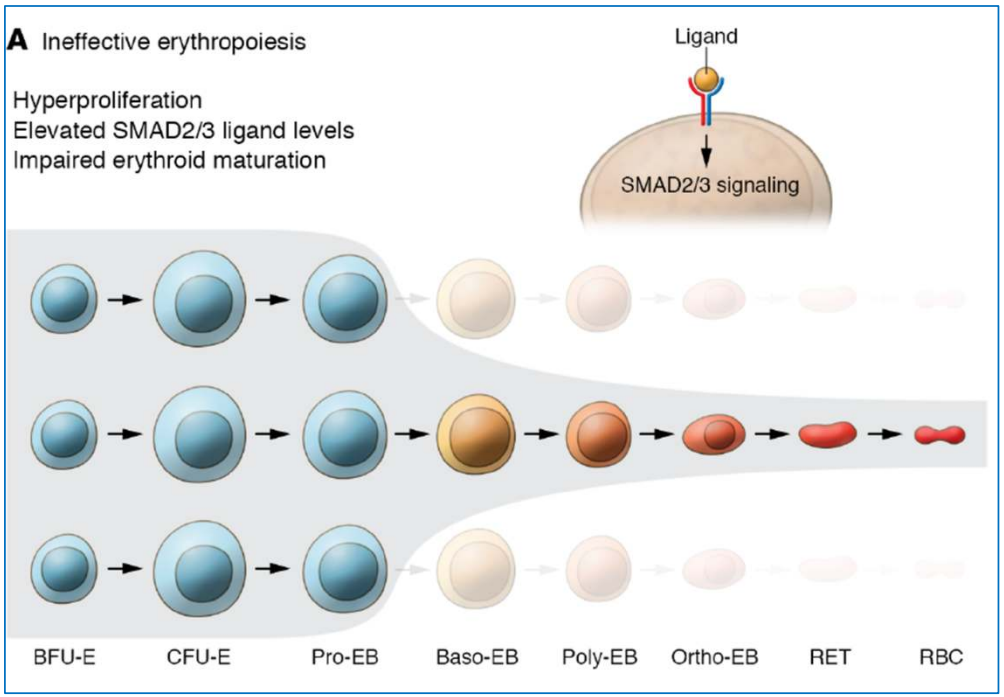
Les ligands de la voie SMAD2/3

(activine & GDF) ont un effet régulateur (-) sur l'érythropoïèse

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

☞ **Restauration de l'érythropoïèse**





SABD? 1 publication chez le zebrafish avec le sotatercept & 1 essai clinique chez pts ABD adultes transfusés négatif

Verma & al, J Clin Invest 2020

Luspatercept & anémies constitutionnelles

Syndrome thalassémiques:

- β thalassémies majeures & 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 sélectionnés:

- **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

Protocole actuellement ouvert aux inclusions

Conclusion

Guidelines disponibles à mettre en œuvre …

Etudes de cohorte restent majeures pour la connaissance de la maladie et les modifications des guidelines:



- **2026: publication de 2 études Françaises: chélation des moins de 3 ans & paysage hématologique des patients adultes**
- **En cours: 3 études internationales: finalisation de l'étude ABD & cancers, analyse hématologiques des patients avec SMD & résultats des greffes alternatives et en particulier des greffes haplo-identiques**

Essais de thérapie génique pour *RPS19* se mettent (enfin!) en place

Merci pour votre attention

thierry.leblanc@aphp.fr

MaRIH network: Reference centres for rare Immunological and hematological diseases

L'équipe de France pour le SABD

- ***Site pédiatrique: Lou LE MOUEL, Alice CORSIA, Jean-Hugues DALLE & Thierry LEBLANC***
- ***Site adulte: Flore SICRE de FONTBRUNE & Régis PEFFAULT DE LATOUR***
- ***Laboratoires (génétique & recherche): Lydie DA COSTA, Pierre-Emmanuel GLEIZES***
- ***OFABD: Isabelle MARIE & RIME: Marine BERNERON***

Patients associations

Reconnue par le Ministère de la Santé

Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques