

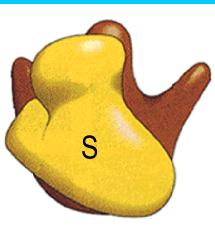
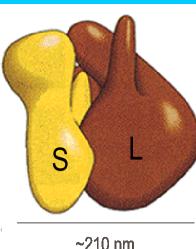
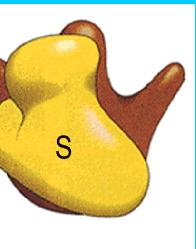
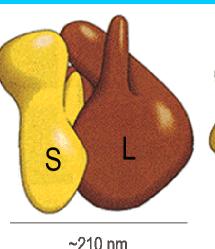
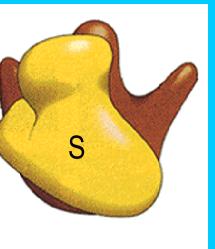
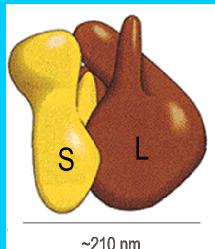
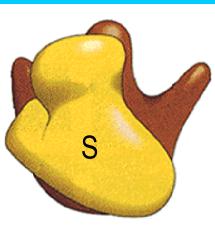
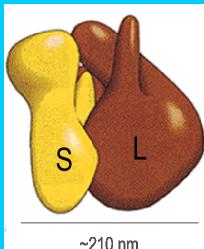


Anémie de Blackfan-Diamond

Actualités

Réunion de l'AFMBD. Octobre 2013

T. Leblanc



Revue de la littérature

Oct. 2012 ► Oct. 2013: seulement 8 articles publiés

Articles cliniques:

- Inde, Chine : 2
- Intérêt clinique de la génétique : 1

Article génétiques

- Mutation de *RPL15* : 1

Articles « basic science »

- Modèles animaux (zebrafish, souris) : 2
- Rôle de FDC (Fli1, EKZF) : 1

Génétique de l'ABD

Après séquençage: environ 50% de pts sans mutation identifiée

En 2012: 3 études ont montré la fréquence des délétions:

Etude Américaine (Farrar, 2012)

- Approche: genome-wide single-nucleotide polymorphism array
- 9 délétions chez 51 (17%)

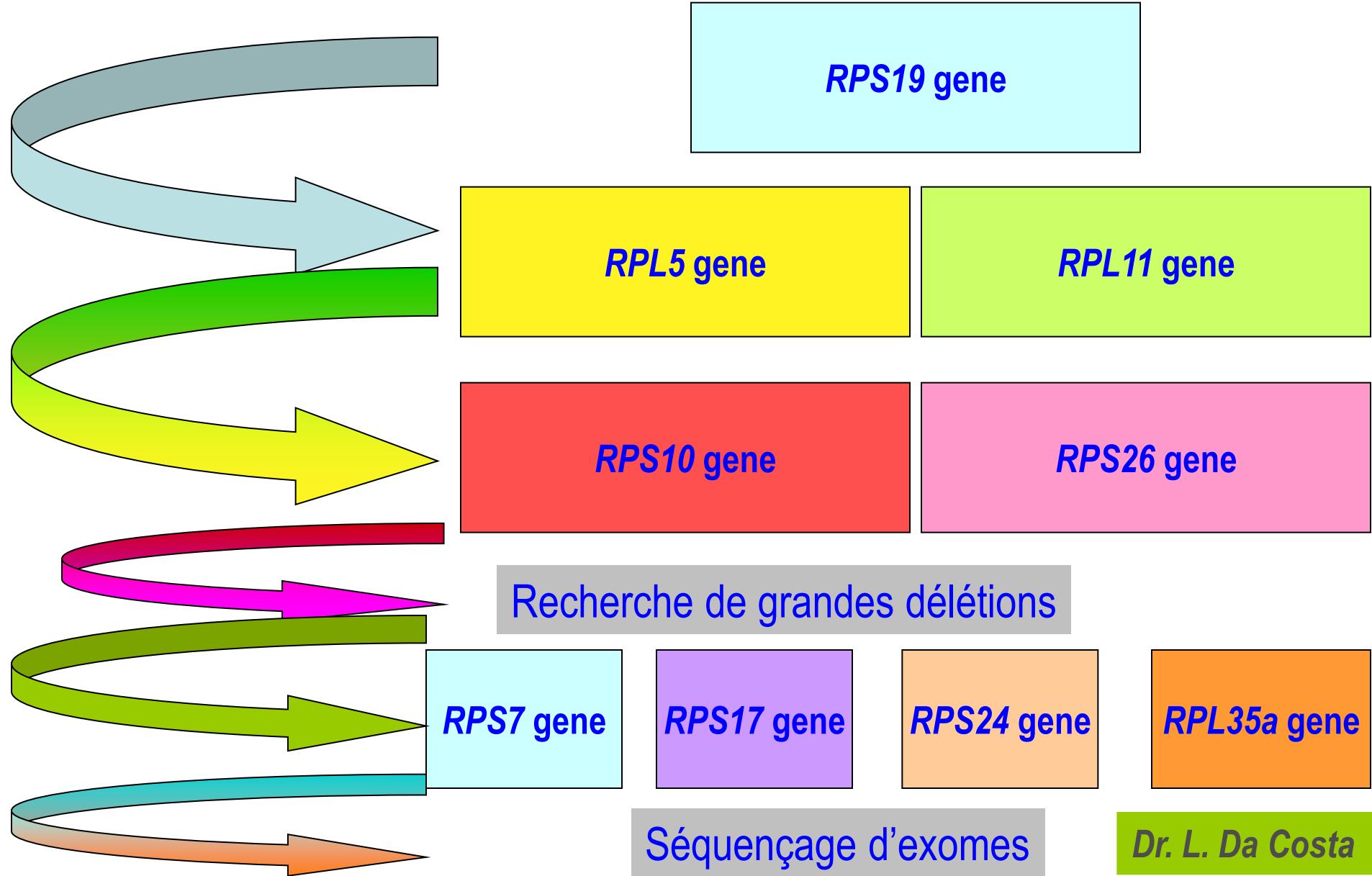
Etude Japonaise (Kuramitsu, 2012)

- Gènes testés: *RPL5*, *RPL11*, *RPL35A*, *RPS7*, *RPS10*, *RPS17*, *RPS19*, *RPS24*, et *RPS26*
- 7 délétions chez 27 pts (26%)

Etude Italienne (Quarello, 2012)

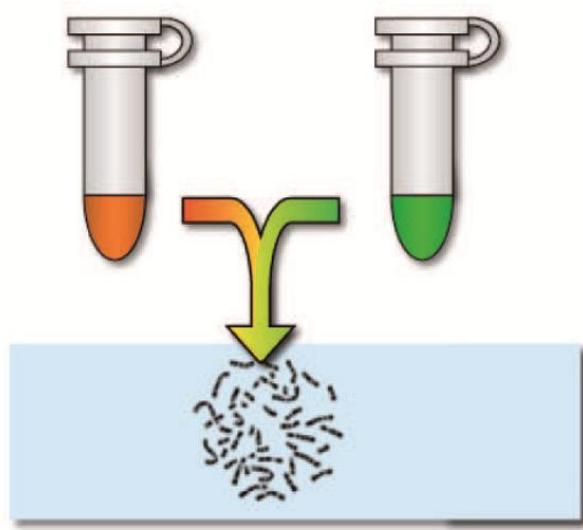
- Gènes testés: *RPS17*, *RPS19*, *RPS26*, *RPL5*, *RPL11*, et *RPL35A*
- 14 délétions chez 72 pts (20%)

Diagnostic génétique: algorythme



Recherche de délétions

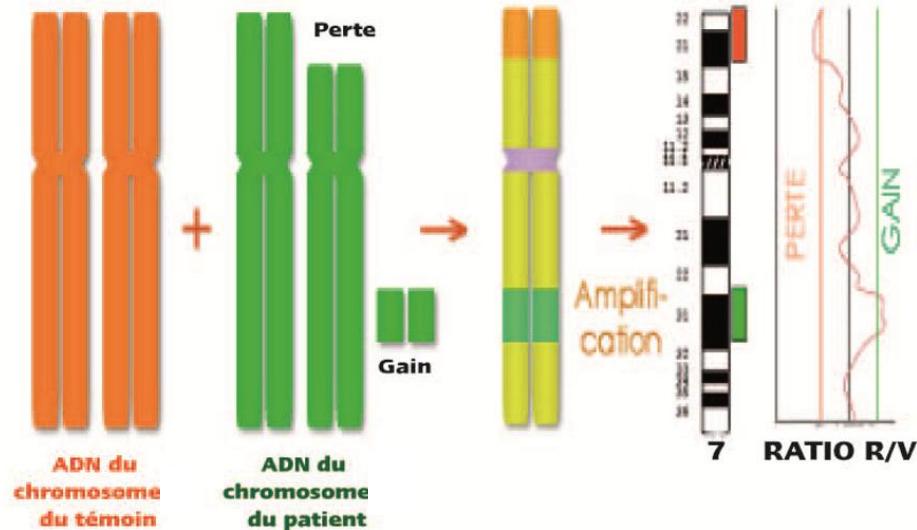
A



A) Principe de la CGH array sur chromosome

Une quantité d'ADN d'un patient est marquée avec un fluorochrome (symbolisé par la couleur verte). La même quantité d'ADN d'un témoin est marquée avec un fluorochrome différent (symbolisé par la couleur rouge-jaune). Le tout est mélangé et hybride sur une lame sur laquelle à été étalés des chromosomes d'un témoin.

B



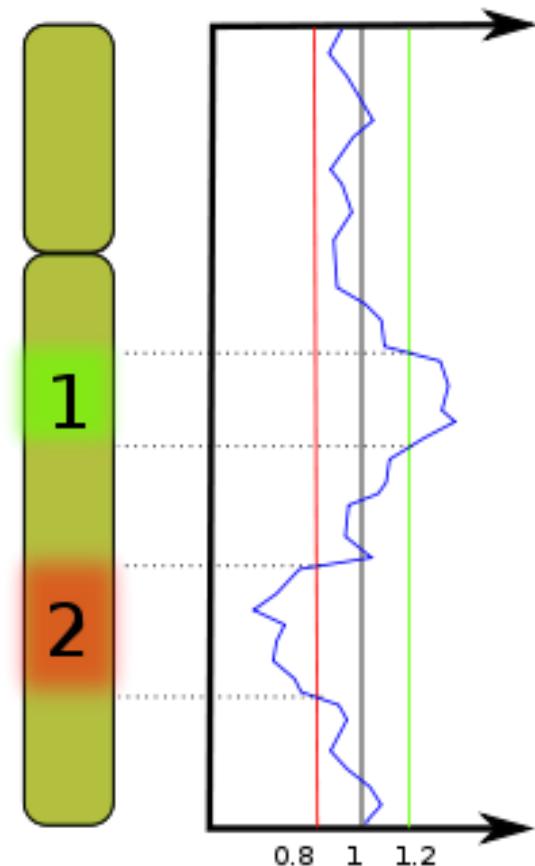
B) Interprétation d'une CGH array sur chromosome

Après hybridation, l'intensité de la fluorescence des deux sondes est numérisée le long de l'axe longitudinal de chaque paire chromatique et un rapport d'intensité des deux fluorescences est établi après traitement informatique des données. Ce rapport est objectivé sous forme d'une ligne le long d'un idéogramme chromatique. Les valeurs sont données en logarithme de base 2. De ce fait, la valeur 0 représente l'égalité parfaite entre les intensités des deux fluorescences. On considère qu'il y a une perte d'une région si les valeurs d'intensité au niveau de cette région sont inférieures à 0,80 et un gain si les valeurs sont supérieures à 1,25.

CGH

Analyse: détection des:

- Gains (amplification)
 - En « vert »
- Pertes (délétions)
 - En « rouge »



Novel deletion of RPL15 identified by array-comparative genomic hybridization in DBA

Registre US:

87 pts: 0 mutation identifiée



Etude par CGH:

→ identification de 6 pts
avec délétion

Un nouveau gène...

RPL15 → et de 11!

Patient: ABD néonatale,
corticatosensible puis IT

Malformations:

- Pouce tri-phalangique
- CIV

(Landowski & al, Hum Genet, 2013)

First de novo mutation in RPS19 gene as the cause of hydrops fetalis in DBA

ABD:

l'erythropoïèse *in utero* est normale

Néanmoins:

► 8 cas connus d'*hydrops fetalis*

Cas clinique:

HF diagnostiqué à 32 SA ;
→ mort *in utero*

Enquête génétique:

Mutation *RPS19 de novo*

(Da Costa & al, Am J Hematol 2013)

IPS: Induced Pluripotent Stem cells

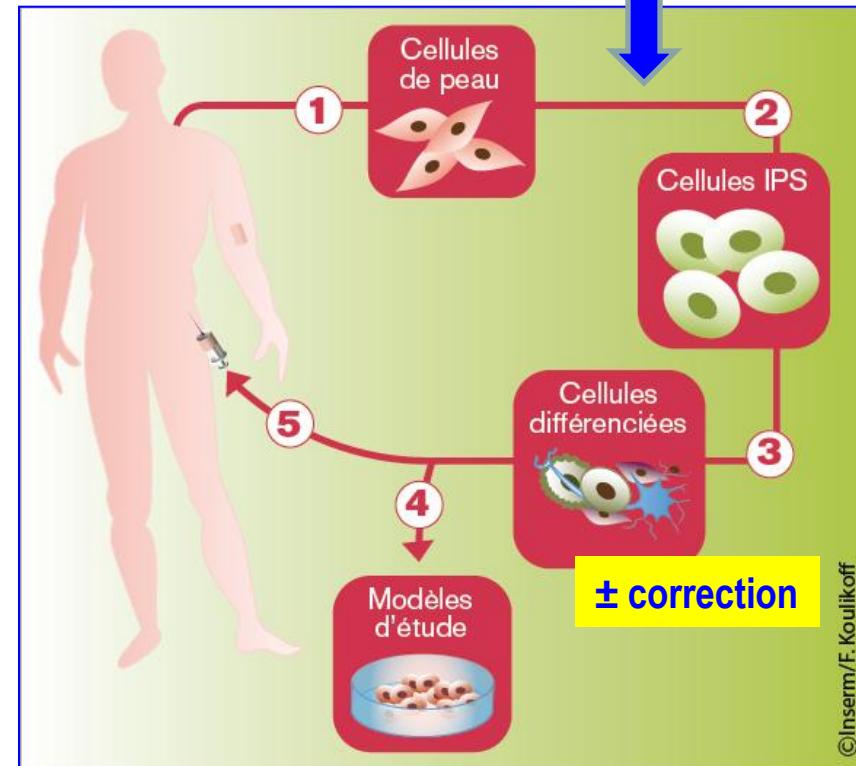
Principe: transformer une cellule adulte spécialisée en cellule immature capable de redonner n'importe quelle sorte de cellules de l'organisme

Prix Nobel de médecine
2012 : Shinya Yamanaka



Applications

Oct3/4, Sox2,
c-Myc, et Klf4



Ribosomal and hematopoietic defects in IPS cells derived from DBA patients

Fibroblastes de 2 pts ABD:

14 ans, sans malf., TD

Muté *RPS19*

Pt adulte, aN pouces, CT

Muté *RPL5*

Pour chaque patient:

- Obtention d'1! clone IPS...
- Cellules IPS:
 - ont des anomalies de la biosynthèse des ribosomes
 - différenciées: défaut de l'hématopoïèse +++ ERY
 - défauts corrigés par « thérapie génique »

(Garçon & al, Blood 2013)

ABD: essais en cours

► site ***clinical.trials.gov***

36 essais listés:

Essais thérapeutiques:

- Leucine : recrutement en cours
- Sotatercept (adultes) : recrutement en cours
- Rituximab: ABD & autres : inclusions closes
- CSA & ATG: ABD & autres : inclusions closes
- Daclizumab (anti-R IL2) : pas de nouvelle depuis 2 ans

Modalités & surveillance chélation: ABD & autres : 8

Modalités des greffes: ABD & autres : 21

Registres & cohortes : 2

ABD: essais cliniques

Leucine

Essai en cours aux
USA: pas de donnée
disponible

Symposium DBA
Atlanta, mars 2014

Sotatercept

Essai en cours aux
USA: pas de donnée
disponible

Activation prochaine

en France...?

Rappel: pts adultes
dépendants des
transfusions

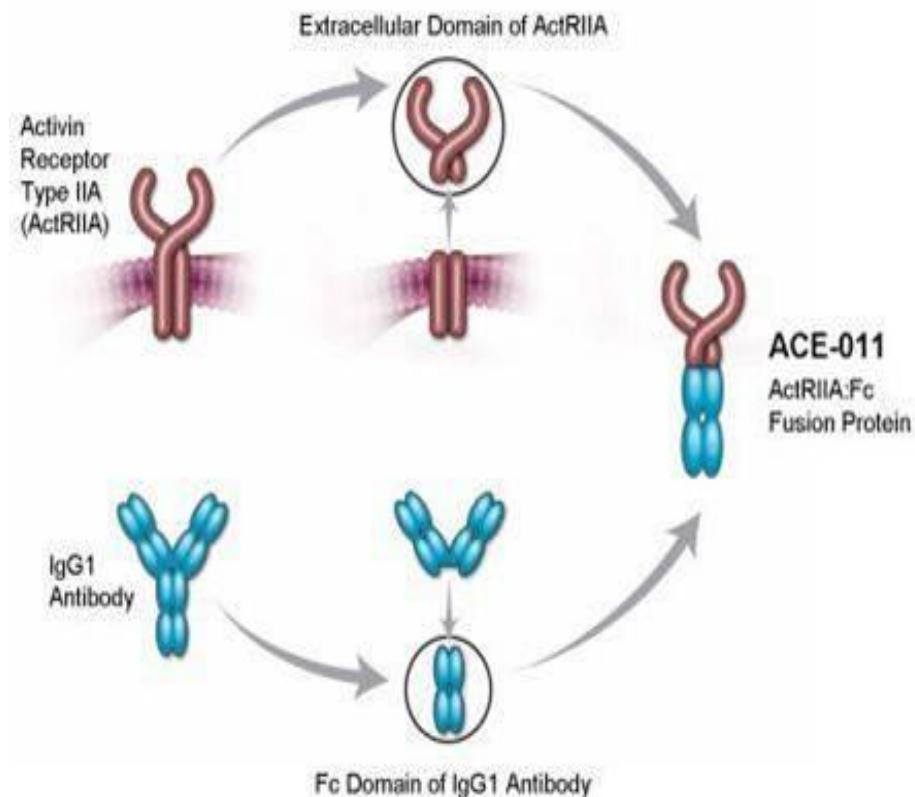
Sotatercept

Nouvel agent pro-
érythropoïétique

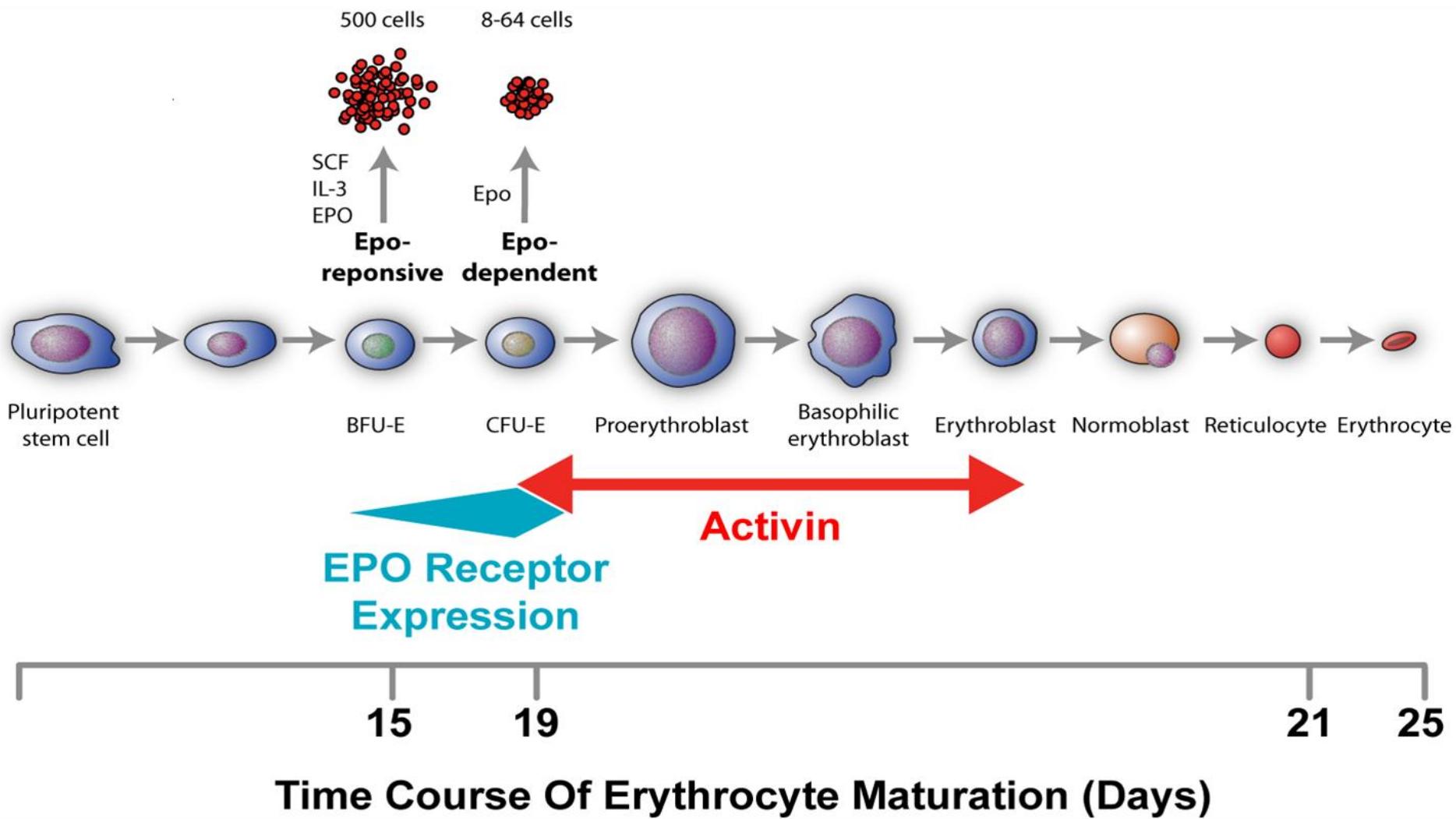
Mode d'action ?

Essais cliniques:

- Anémie post chimiothérapie
- Thalassémies (**NEM, Paris**)
- ABD (**New-York**)



Activine & hématopoïèse



J Clin Pharmacol. 2013 Nov;53(11):1121-30. doi: 10.1002/jcph.160. Epub 2013 Sep 9. **Multiple-dose, safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of sotatercept(ActRIIA-IgG1), a novel erythropoietic agent, in healthy postmenopausal women.** Sherman ML & al.

Ligands of the transforming growth factor-beta superfamily and activin-receptor signaling play an important role in erythropoiesis. Sotatercept, an activin receptor type IIA (ActRIIA) ligand trap, is a novel, recombinant, fusion protein comprising the extracellular domain of human ActRIIA linked to the Fc portion of human immunoglobulin G1. Sotatercept, originally developed to increase bone mineral density, was noted to have robust effects on erythropoiesis. Here, we evaluated the safety, pharmacokinetic properties, and pharmacodynamic effects of sotatercept in 31 healthy postmenopausal women. Sotatercept was administered at dose level 0.1, 0.3, or 1 mg/kg every 28 days subcutaneously for up to four doses. Sotatercept was generally safe and well tolerated, and elicited clinically significant, dose-dependent increases in hemoglobin, hematocrit, and red blood cell counts that persisted for up to 4 months. The effect of sotatercept on hemoglobin was dose-limiting. Sotatercept also increased bone mineral density and biomarkers of bone formation. The sotatercept serum exposure-dose relationship was linear, with a mean terminal half-life of approximately 23 days. ActRIIA ligands are important regulators of erythrocyte production in healthy individuals. Clinical studies are ongoing to explore the potential of sotatercept to treat anemia and diseases of ineffective erythropoiesis as well as an agent to increase bone mineral density.

Exp Hematol. 2013 Feb;41(2):155-166. Stromal cell-mediated inhibition of erythropoiesis can be attenuated by Sotatercept (ACE-011), an activin receptor type II ligand trap. Iancu-Rubin C & al

Red cell production is primarily determined by the action of erythropoietin. Additional erythropoiesis-regulatory factors include molecules and cellular interactions occurring within the bone marrow (BM) microenvironment. Sotatercept (ACE-011) is an activin receptor ligand trap that binds several members of the TGF- β superfamily. Treatment with ACE-011 reverses bone loss and reduces the degree of osteoporosis, but it is accompanied by elevated hemoglobin and hematocrit levels. The mechanisms underlying the beneficial effects of ACE-011 on red cell production remain unknown. This study explores the means by which ACE-011 promotes erythropoiesis. We showed that ACE-011 does not directly affect erythroid differentiation of human CD34(+) cells in vitro. We next tested whether ACE-011 acts indirectly by affecting BM accessory cells. Conditioned media produced by BM stromal cells (SCs) inhibited erythroid differentiation of CD34(+) cells while maintained their ability to proliferate. However, conditioned media from SCs treated with ACE-011 partially restored erythropoiesis, coinciding with changes in the molecular and secretory profile of SCs, including the expression and secretion of erythropoiesis-modulatory factors. We conclude that inhibitory factors produced by BM SCs in vitro might control erythropoiesis in vivo and that agents that reverse these microenvironmental signals could provide an approach to attenuate anemia in clinical conditions

Actualités sur l'EXJADE®

Efficacité chez les pts NT

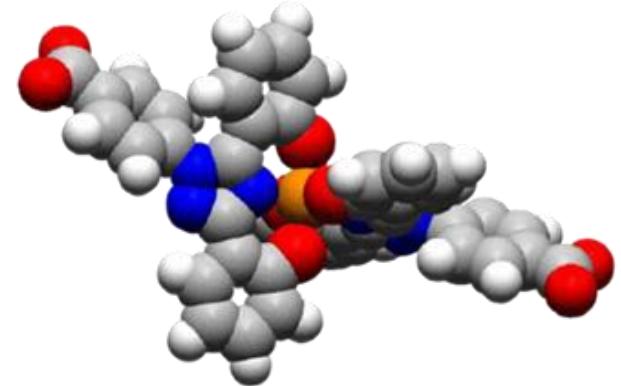
Administration en 2 fois

Association avec le DESFERAL®

Toxicité rénale & autres

Pharmacogénétique

Palatabilité du déferasirox



Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study

Ali T. Taher · John B. Porter · Vip Viprakasit · Antonis Kattamis ·
Suporn Chuncharunee · Pranee Sutcharitchan · Noppadol Siritanaratkul ·
Renzo Galanello · Zeynep Karakas · Tomasz Lawniczek · Dany Habr ·
Jacqueline Ros · Zewen Zhu · M. Domenica Cappellini

→ Efficacité de faibles doses de DFX (5 à 10 mg/kg/j)
chez des patients non transfusés

→ « Profiter » de périodes sans besoins transfusionnels
→ Alternative aux saignées pour l'HC génétique

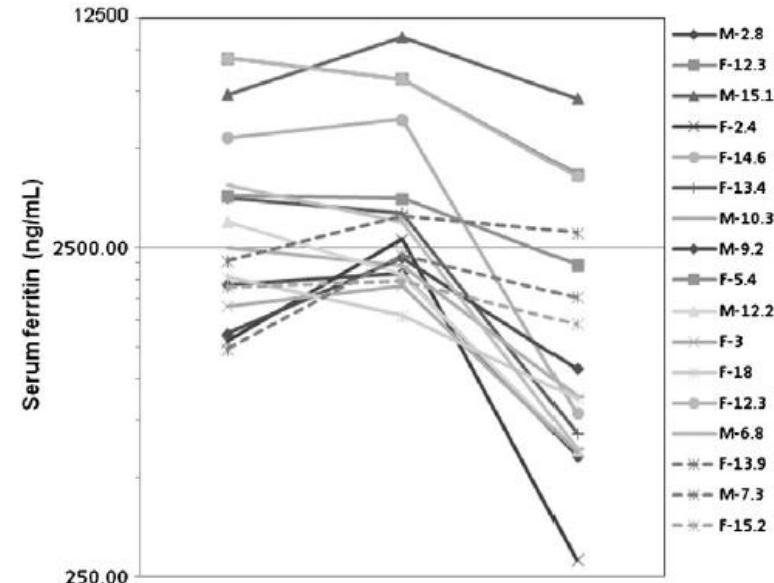
Twice daily deferasirox significantly improves clinical efficacy in transfusion dependent thalassaemias who were inadequate responders to standard once daily dose

N = 17 enfants [2-18]

Thalassémiques

En échec de l'EXJADE donné en
1 fois à une dose moyenne >
35 mg/kg/j

→ Administration en 2 fois



Parameters	Baseline	SW	6 months	12 months	EOS
Number of patients evaluated	17	17	17	15	17
Number of AR (%)	0	0	10 (58.8)	12 (80%)	14 (82.4)
Mean SF ± SD, ng/mL	3632 ± 2031	3844 ± 2144^a	2380 ± 1774^b	1588 ± 1373^b	1448 ± 1871^b
Median SF (range), ng/mL	2500 (1232–9428)	2659 (1553–10931)	1633 (884–7426)	796 (614–7102)	786 (583–7102)
Median% change of SF (range)	NA	+15.8% (-29.8 to +104)	-38.1 % ^b	-51.6% ^b	-58.7% ^b (-11.5 to -89.4)
Mean follow-up time (months)	NA	15.3 ± 6.3	-	-	20.8 ± 10.3

Association DFO + DFX

Toward optimizing the use of deferasirox: potential benefits of combined use with deferoxamine

Robert W. Grady¹, Renzo Galanello², Rachel E. Randolph¹, Dorothy A. Kleinert¹, Carlo Densi², and Patricia J. Giardina¹

Combination therapy of deferasirox and deferoxamine shows significant improvements in markers of iron overload in a patient with β-thalassemia major and severe iron burden

Ersi Voskaridou, Veroniki Komninaka, Antonis Karavas, Evangelos Terpos, Vasilis Akianidis, and Dimitrios Christoulas

Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia

Ashutosh Lal ^{a,*}, John Porter ^b, Nancy Sweeters ^a, Vivian Ng ^a, Patricia Evans ^b, Lynne Neumayr ^a, Gregory Kurio ^c, Paul Harmatz ^d, Elliott Vichinsky ^a

Doses classiques: DFX: 20 à 30 mg/kg/j & DFO: 35 à 50 mg/kg/lnj.

Bénéfice démontré à associer les 2 chélateurs

Pas de toxicité

EXJADE® & lithiases rénales

Risque augmenté?

N = 92 pts TM sous DFX:

- ▶ 9 lithiases rénales (oxalate de calcium)



(Efthimia & al, Ann Hematol 2013)

Comparaison pts TM

- ▶ 41 sous DFX: 8 cas: 5,26/100 pts/année
- ▶ 30 sous DFO: 5 cas: 4,76/100 pts/année



(Ricchi & al, Ann Hematol 2013)

Exjade® & toxicité rénale chez l'enfant

Etude Lyonnaise; N = 10 (TM surtout)

Posologie moyenne de DFX: 25 mg/kg/j

Suivi moyen: 18 mois



	Fonction rénale (filtration glomérulaire)	Fonction tubulaire
AVANT	125±15 ml/mn/1,73m ²	Normale 10/10
APRES	↓ de 20%	2 cas de tubulopathie

→ Accentuer la surveillance...

→ Boire +++

Exjade® & autres toxicités

Ulcère duodénal perforé

Enfant de 6 ans, TM

Causalité non prouvée
mais...

[1 autre cas connu:
fille de 10 ans sous DFX:
perforation ulcère gastrique]

(Yadav & al, Indian J Pharmacol 2013)

Rash cutané sévère

Patiente adulte

Choc à la réintroduction
→ Prudence si...

(Obshitia & al, J Am Acad Dermatol 2013)



Exjade® & pharmacogénétique

N = 98 enfants [1-23]; leucémie ou cancer: 87

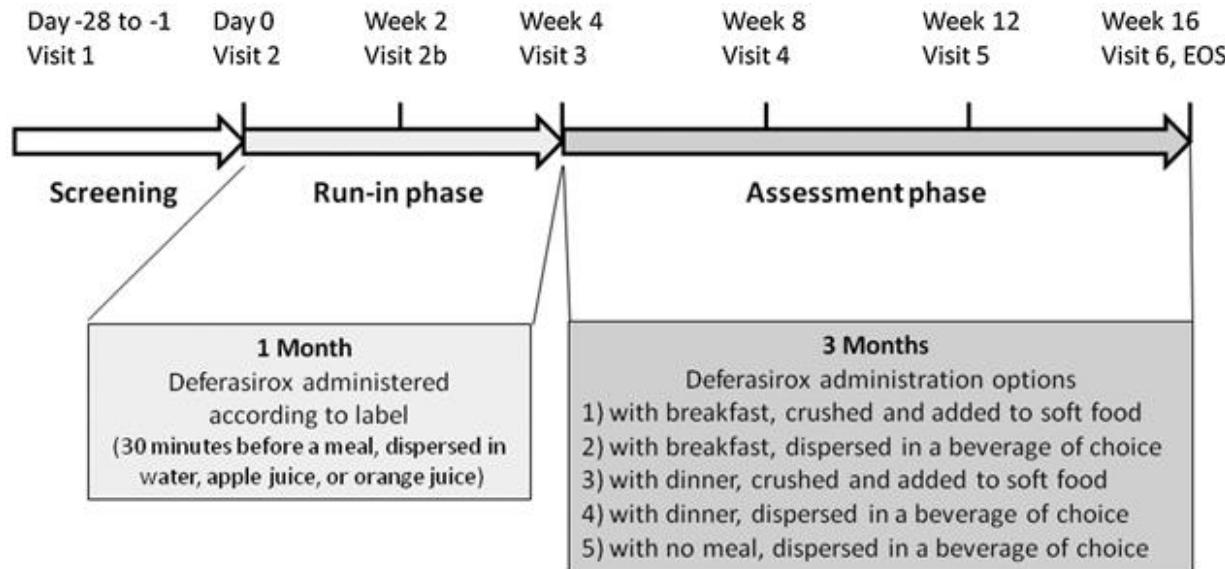
Etude des polymorphismes génétiques de 3 gènes impliqués dans le métabolisme des médicaments:
UGT1A, MRP2 and BCRP

	N	Gène	Significativité
Hépatotoxicité	15	<i>MRP2</i> non WT	p = 0,005
Néphrotoxicité	9	Poids > 40 kg <i>UGT1A1*6</i>	p = 0,01. p = 0,028

(Lee & al, PlosOne 2013)

Exjade® & palatibilité

N = 58 [2-11 ans:11, 11-18 ans: 21, 18-60: 22, > 60: 11 ans]



Conclusions:

- Différentes modalités possibles
- Palatibilité meilleure quand le patient a le choix...

Conclusion

- 1. Cellules IPS: progrès à attendre pour la compréhension de la maladie et, dans le meilleur des cas, pour la thérapeutique**
- 2. Bienvenue à *RPL15*, notre N°11...**
- 3. Essais cliniques: en cours; résultats à venir**
- 4. Nouvelles données sur l'EXJADE: optimisation de l'efficacité et de la surveillance rénale**



Merci de votre attention