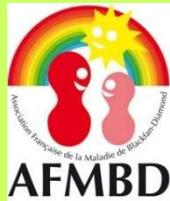




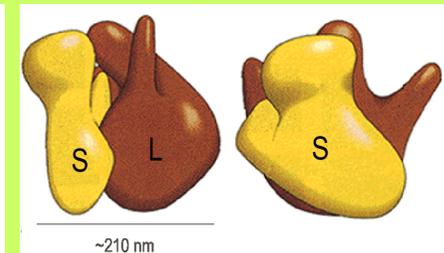
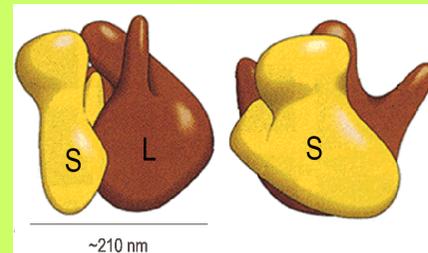
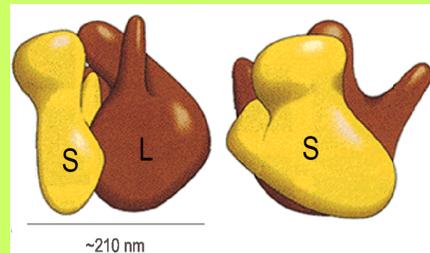
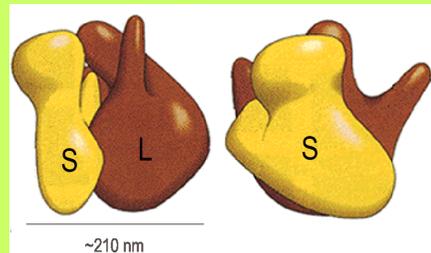
# Anémie de Blackfan-Diamond

## Actualités



Réunion de l'AFMBD. 23 octobre 2017

*T. Leblanc*



# **ABD: structuration des filières de soin & de la recherche**

**OFABD**

**MaRIH**

**EURO-DBA**

# OFABD



Pour mémoire: cohorte mise en place par Gil Tchernia en 1996

OFBAD: observatoire agréé par la CNIL

**326 patients enregistrés**

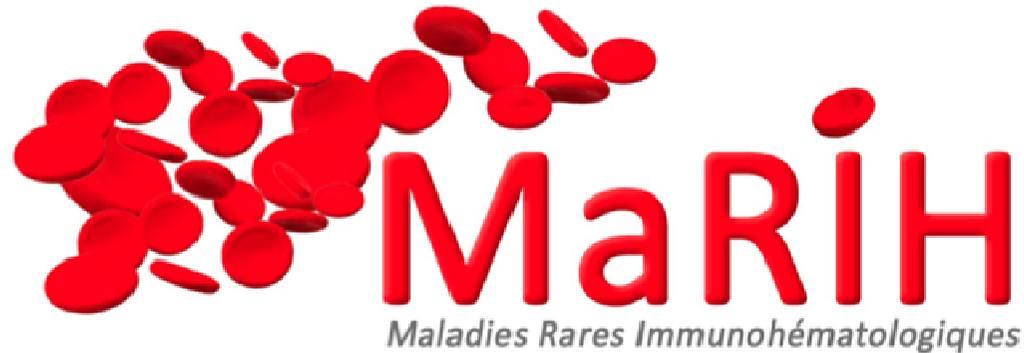
*NB: 166 patients de plus de 18 ans*

Nombre d'ADN reçus par an :  $\pm$  20-25

Corrélation phénotype/génotype: analyses en cours avec l'équipe du Pr. Corinne Alberti



**2005-2010:**  
**793.000 à 833.000**  
**naissances par an**  
**⇒ < 10 pts ABD?**



**Aplasies médullaires constitutionnelles et acquises dont**

**Anémie de Blackfan-Diamond (ABD) (AM)**

**Cytopénies auto-immunes (CAI) : anémies hémolytiques auto-immunes (AHA), purpura thrombopénique immunologique (PTI), syndrome d'Evans (SE)**

**Neutropénies chroniques de l'enfant et de l'adulte (NC)**

**Micro-angiopathies thrombotiques (MAT)**

**Histiocytose langerhansienne, Erdheim-Chester, Rosai Dorfman (HL)**

**Déficit immunitaire humoraux de l'adulte (DEFI), proliférations rares (maladie de Castelman, proliférations LGL)**

# Nouveau registre: RIME

**Doublon...**

**Mais:**

- 1) Moyens financiers +++**
- 2) OFABD conçu uniquement pour un objectif précis: étude de corrélation génotype/phénotype**
- 3) Intérêt pour les aspects transversaux et les études communes**

# Revue de la littérature

Oct. 2016 ▶ Oct. 2017: 29 articles publiés

*Revue/hypothèses* : 1

## *Articles cliniques:*

- Séries de pts ABD dont 1 registre, études : 2
- Cas cliniques : 3

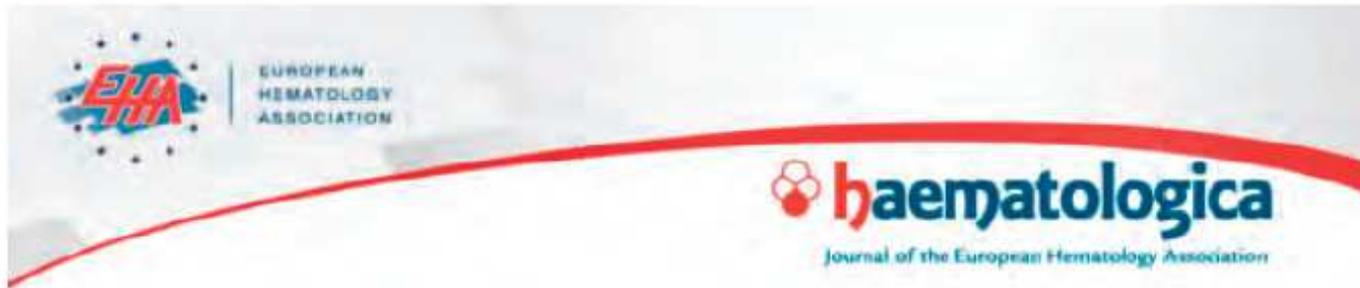
## *Article génétiques*

- Case cliniques génétiques : 12

## *Articles « basic science*

- Modèles animaux & in vitro : 5
- Autres : 13

*Aspects thérapeutiques* : 1



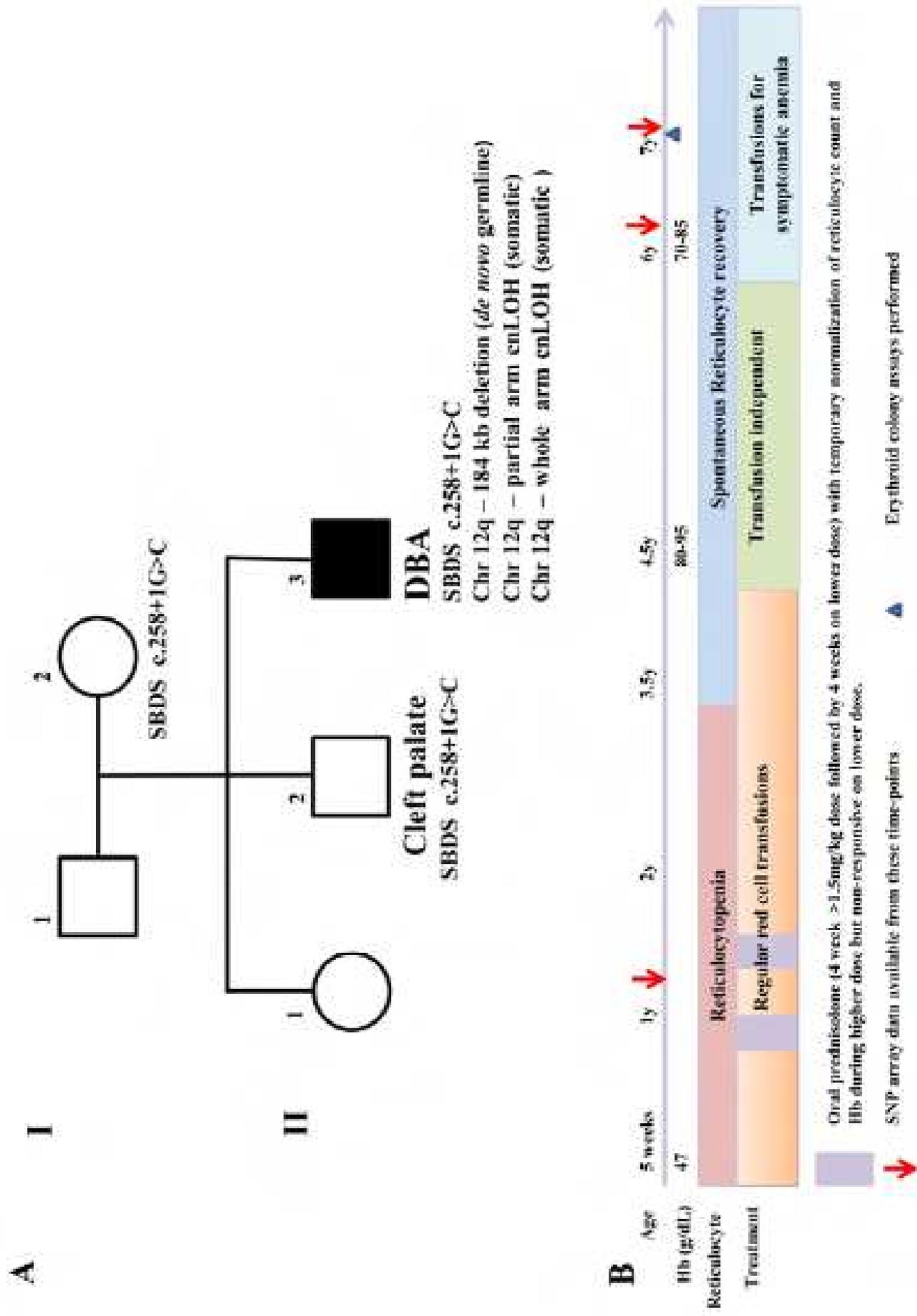
**Self-reverting mutations partially correct the blood phenotype in a Diamond Blackfan Anemia patient**

**Environ 20% des pts ont une « rémission »**

**Mécanisme?**

**Etude du cas d'un enfant de 9 ans qui est devenu indépendant des transfusions**

Figure 1.



**Mutation chez le patient: délétion 12q  
(184 kb): 11 gènes dont RPS26 & *RPL41***

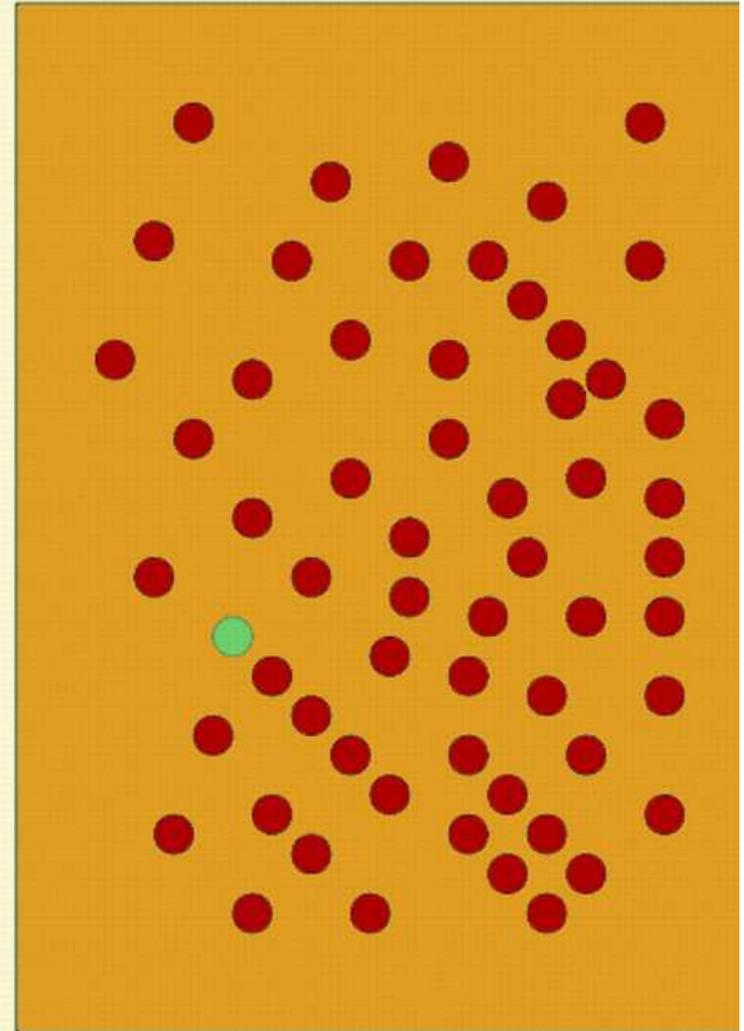
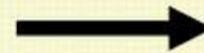
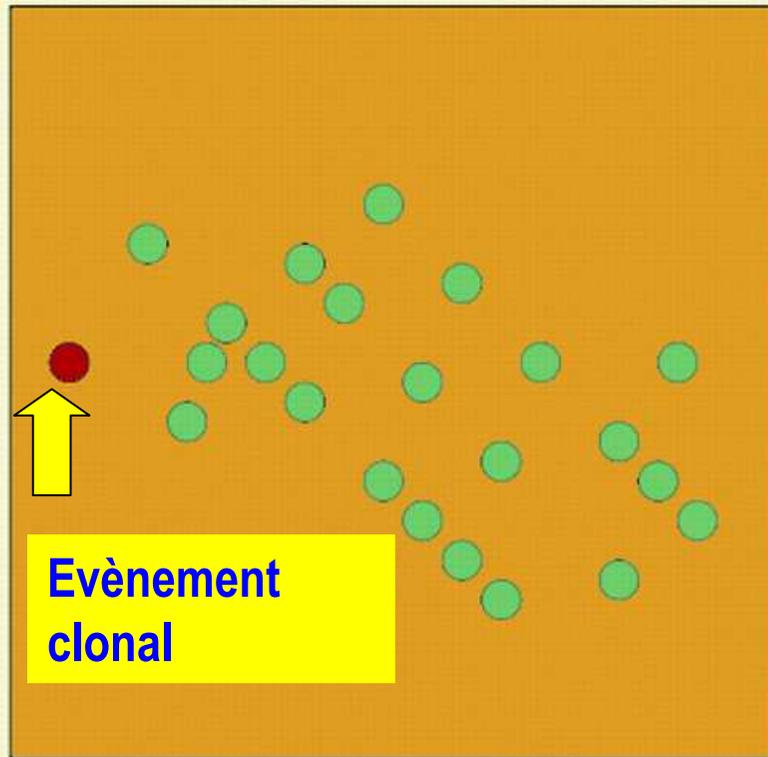
**Correction partielle de l'allèle muté (ici  
maternel) par l'allèle paternel**

**→ Avantage prolifératif**

**→ Expansion clonale**

*(Venugopal & al, Hematologica 2017)*

# Mise en place d'un mosaïcisme somatique



Suppose un avantage prolifératif pour la cellule corrigée

# ABD: existe t'il des gènes modificateurs?

## Etude japonaise

Fréquence d'un polymorphisme d'*ALHD2*

Modèle de l'anémie de Fanconi: impact sur l'évolution vers l'aplasie médullaire

**N = 113 pts ABD**

**Pas de différence pour âge du diagnostic, âge de l'anémie, malformations & sensibilité aux corticoïdes**

# Euro-DBA

Lydie Da Costa, Marcin Wlodarski & Alyson MacInnes

**“DBA: building global bridges“**

*Second meeting in Freiburg, 6-7 octobre 2017*

<http://www.eurodba.eu>



# Euro-DBA: take-home messages

## Chélation des pts ABD

### Pts ABD: à risque élevé:

- physiopathologie: moelle « vide »
- Besoins précoces & retard à la chélation
- NTBI & LPI spécialement élevés: couvrir le nycthémère...

Objectifs consensuels : Ferritine < 300 µg/l  
: CHF & T2\* myocardique Nx!

☞ Peut impliquer d'user plus largement des associations

# DBA pts treated by DFP in EU

European survey (*Marcin Wlodarski, Thierry Leblanc*): **N = 23**



**N = 16 patients**

*NB : 2 not analysed (lost of follow-up); 1 presented severe neutropenia (ANC: 400) in a context of active hepatitis C. Easy course & recovery after stopping*



**N = 2 patients**



**A few pts treated; to be collected**



**N = 2 (1 died)**



**N = 2 (1 died: *pt published in Blood*)**



**N = 1**



# Conclusions sur DFP & ABD

Reste controversé car les accidents de neutropénie profonde & d'agranulocytose apparaissent plus fréquents et peut être plus graves chez les patients ABD

## A utiliser:

- Uniquement en 3<sup>ème</sup> ligne chez un patient avec surcharge en fer importante et n'ayant pas d'autre solution
- Chez des patients adultes uniquement *a priori*: le risque d'agranulocytose est peut être plus fréquent et plus grave dans ses conséquences chez le petit enfant (< 6 ans? 10 ans?)
- Le patient (ou ses parents) doit bien comprendre le risque, avoir une conduite à tenir précise en cas de fièvre ou d'angine, avoir la possibilité de consulter en urgence dans un centre hospitalier

Bénéfice clinique potentiel pour 90% des patients...

# Traitement de l'ABD

**Transfusions & corticoïdes**

**Greffe de CSH**

**Nouvelles approches:**

- **Sotaterceptp**
- **Leucine**
- **Screening systématique de petites molécules**
- **Thérapie génique**

# Allogreffe de moelle: expérience Française

**N = 28** (29 greffes) dont 23 après 2000

**Greffes: surtout familiales (donneur de la fratrie non atteint),  
modalités classiques: prélèvement de moelle et  
conditionnement chimioablatif (pas de radiothérapie)**

**Bons résultats après 2000 avec une survie supérieure à 95%  
et peu de GVH chroniques**

(données du Pr Jean-Hugues Dalle)

# **Symposium Euro-DBA: take-home messages pour l'allogreffe dans l'ABD**

**Résultats présentés par les différents pays: très comparables**

**☞ consensus actuel:**

- greffer « plus »: tout enfant dépendant des transfusions**
- greffer tôt: avant 5 ans**
- greffer avec un donneur de la fratrie ou un donneur du fichier 10/10 identique**

**NB: la greffe des patients adultes n'a pas été spécifiquement discuté. Le risque lié à la greffe est beaucoup plus élevé dans cette population**

# EuroDBA: take-home messages

## Leucine

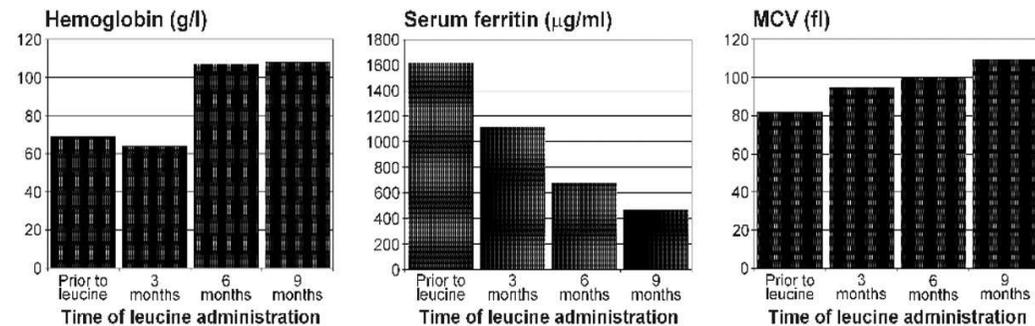
### Rationnel:

- Il existe un défaut de traduction dans les cellules des patients ABD
- La leucine est un des 8 AA **essentiels** ; elle stimule la synthèse protéique ▶ AA dit *anabolisant*
- Données *in vitro* & modèles animaux (zebrafish, souris)

### Données cliniques:

☞ expérience Tchèque:

Un seul pt sevré des Tf



Parametr	Prior to leucine	3 months	6 months	9 months
Hemoglobin (g/l)	69	64	107	108
MCV (fl)	82	94.8	100	109.6
Reticulocytes (%)	0.002	0.003		0.019
Leukocytes (x10 <sup>9</sup> /l)	4.2	4.89	3.71	4.9
Thrombocytes (x10 <sup>9</sup> /l)	84	72	89	105
Serum ferritin (µg/ml)	1619	1117	681	469
ALT (µkat/l)	1.6	0.9		0.38
EPO (U/l)	1160			296
HbF (%)	0.7			5.8
BFU-E (per 10 <sup>6</sup> BM cells)	33			79.3
Erythropoiesis in BM (%)	3.2			26

(Pospisilova, Haematologica, 2007)

# **EuroDBA: take-home messages**

## **Leucine**

### **Données essai US en cours:**

CR définie par Hb > 9g sans transfusion

PR définie par ↗ des Rt ou ↘ intervalle transfusionnel

**Résultats positifs pour une petite fraction des patients;  
1 seul cas avec indépendance transfusionnelle**

# **Faut-il traiter les patients par leucine?**

**Bénéfice potentiel > chez les enfants: appétit, état général, croissance,...**

**Peu de chance d'être sevré des transfusions (10%?)**

**Effet synergique avec corticoïdes? Traiter aussi les enfants non transfusés mais avec anémie résiduelle & doses élevées de corticoïdes?**

# Euro-DBA: take-home messages

## Nouvelles pistes thérapeutiques?

Sotatercept: essai en cours aux US *a priori* décevant; évaluations e poursuit mais... Lustatercept à tester ?

NB: il existe des arguments scientifiques pour penser que cet agent ne sera pas actif dans l'ABD (contrairement à la thalassémie).

Thérapie génique? Bonne nouvelle: il semble plus facile de collecter des cellules à transduire (corriger) que dans d'autres modèles (anémie de Fanconi)

Screening systématique de molécules:

- Australie: stabilisateurs de *TP53*
- US : activateur de l'autophagie  
: DBA-pipeline

# Screening systématique

Devenu possible car il existe enfin des modèles *in vitro* & animaux

**Avantage:** pas d'*a priori*

**Inconvénients:** molécules testées peuvent être très loin des qualités d'un médicament:  
possible longue période de mise au point avant le stade des essais cliniques

## DIAMOND-BLACKFAN ANEMIA

## Drug discovery for Diamond-Blackfan anemia using reprogrammed hematopoietic progenitors

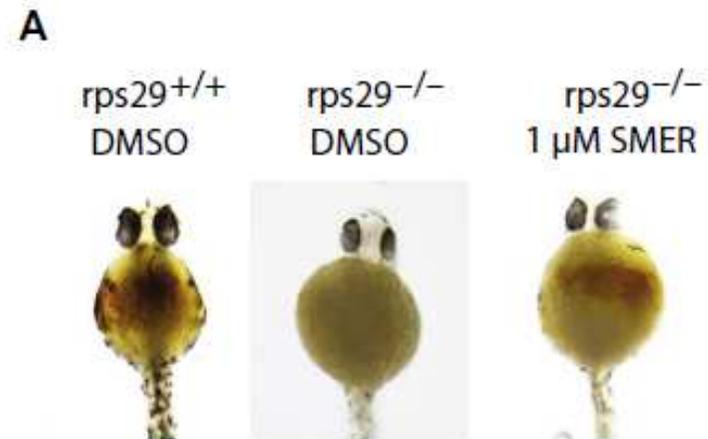
Sergei Doulatov,<sup>1,2\*†</sup> Linda T. Vo,<sup>1,2\*</sup> Elizabeth R. Macari,<sup>1,2\*</sup> Lara Wahlster,<sup>1,2</sup> Melissa A. Kinney,<sup>1,2</sup> Alison M. Taylor,<sup>1,2,3</sup> Jessica Barragan,<sup>1,2</sup> Manav Gupta,<sup>1,2</sup> Katherine McGrath,<sup>1,2</sup> Hsiang-Ying Lee,<sup>4,5</sup> Jessica M. Humphries,<sup>1,2</sup> Alex DeVine,<sup>1,2</sup> Anupama Narla,<sup>2,6</sup> Blanche P. Alter,<sup>7</sup> Alan H. Beggs,<sup>3,8,9</sup> Suneet Agarwal,<sup>1,2,3,9</sup> Benjamin L. Ebert,<sup>3,6</sup> Hanna T. Gazda,<sup>3,8,9</sup> Harvey F. Lodish,<sup>4,5</sup> Colin A. Sieff,<sup>2,3</sup> Thorsten M. Schlaeger,<sup>1,2</sup> Leonard I. Zon,<sup>1,2,3†</sup> George Q. Daley<sup>1,2,3,9†</sup>

2017 © The Authors.  
some rights reserved;  
exclusive licensee  
American Association  
for the Advancement  
of Science.

**Modèle iPSCs + modèles  
animaux (zebrafish, souris)**

**Tri systématique de petites  
molécules: ⇒ identification de SMI**

- Inducteur connu de l'autophagie (via AIG5)
- Stimulation de l'érythropoïèse et régulation positive des gènes globine



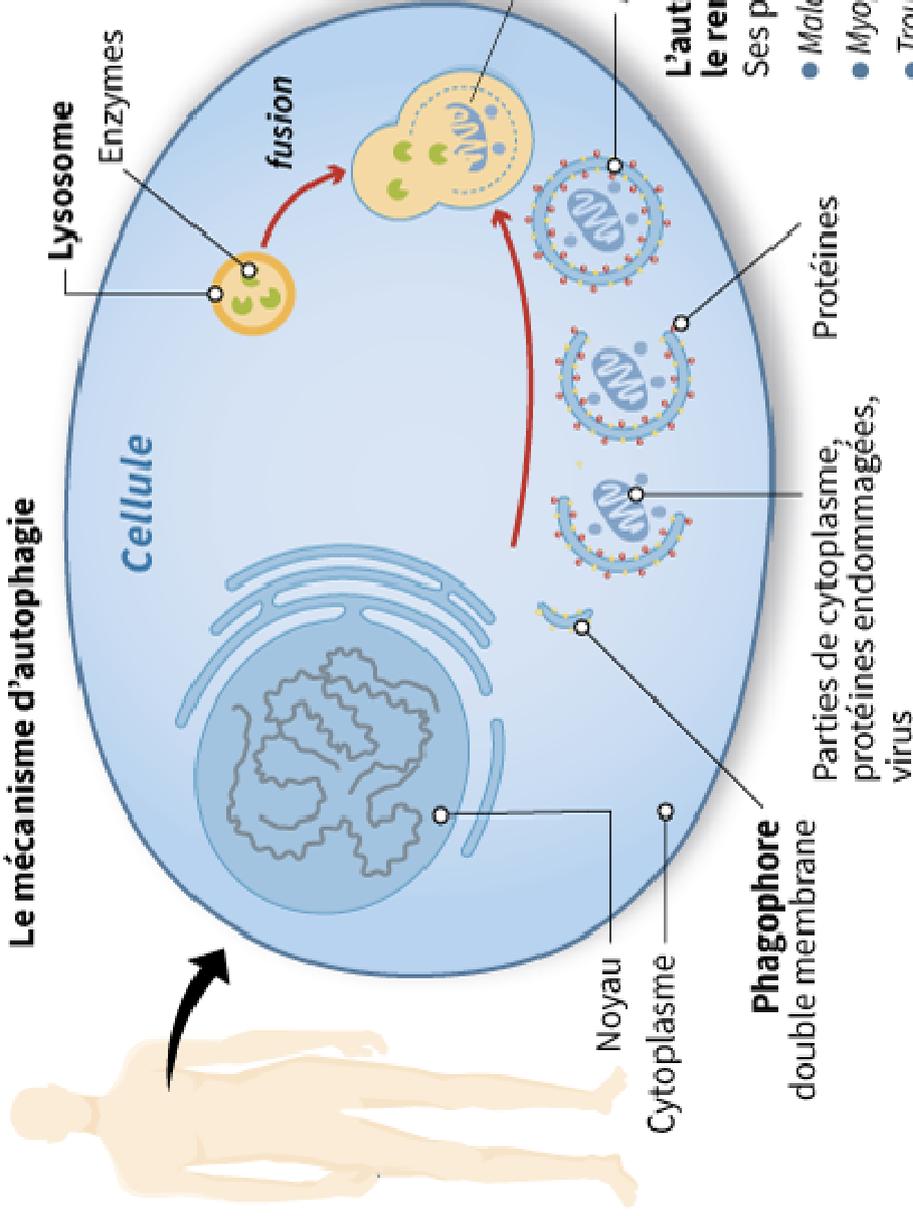
Piste très intéressante; à confirmer...

(*Science Translational Medicine*, 2017)

# «L'usine de recyclage» des cellules

Les découvertes du Japonais Yoshinori Ohsumi permettent de mieux comprendre le processus d'autophagie

## Le mécanisme d'autophagie



### L'apport de Yoshinori Ohsumi

- > Identification des gènes essentiels à l'autophagie
- > Découverte du rôle des protéines dans la formation de l'autophagosome

### L'autophagie permet le renouvellement cellulaire

Ses perturbations peuvent entraîner :

- Maladies d'origine génétique
- Myopathies, maladie de Crohn, Alzheimer
- Troubles liés à l'âge, Parkinson diabète type 2



# Génétique: progrès continus

Avenir: **Next Generation Sequencing (NGS)**

Séquence en 1 temps de tous les gènes ABD

## Avantages:

- Rapide et « simple » pour le généticien
- Possibilité d'identifier des mutations sur plus d'un gène

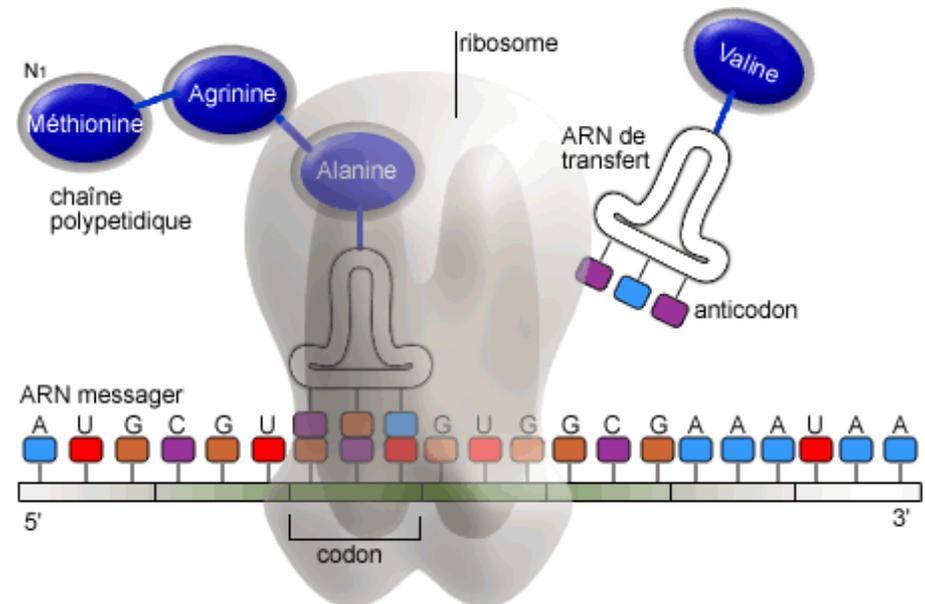
# Génétique de l'ABD

## Maladie autosomique dominante

- ⇒ **cas lié au sexe**: mutations de *GATA-1* & de *TSR2*
- ⇒ pénétrance variable: phénotype silencieux (*porteur sain de la mutation*)
- ⇒ anticipation?

## Gènes codant pour des PR

- ⇒ + *GATA-1*
- ⇒ + *TSR2*



# Euro-DBA: take-home messages

## Nouveaux gènes & nosologie...

### 1) *GATA1*

### 2) *CECR1*: code pour l'ADA2

- Impliqué dans DADA2: atteinte rhumatismale & déficit immunitaire
- Retrouvé muté chez des pts ABD dans différents registres (Allemagne, France, Tursuie)
- Profil particulier avec hypogammaglobulinémie: risque infectieux augmenté

 indication +++ d'allogreffe

# Diagnostic génétique

Processus multi-étapes encore lourd & long: **être patient!**

Pour les parents & patients:

Bien comprendre que le diagnostic d'ABD N'EST PAS GENETIQUE

Connaître le gène ne va pas modifier la prise en charge de l'enfant

*NB: exception: choix d'un donneur de CSH dans la fratrie*

Connaître la mutation est en revanche indispensable pour les DPI  
& DPN...

# Conclusion (1)

**Encore des gènes (n = 18) qui globalement confirment que l'ABD est une maladie ribosomale**

⇒ Ceci et les progrès de la génétique permet d'espérer que notre but est proche: *identification d'une mutation pour tous les patients*

***NB: maladie unique ou groupe de maladie?***

***ABD: cause la plus fréquente des érythroblastopenies constitutionnelles....***

## Conclusion (2)

**Nombreux travaux de recherche fondamentale qui ouvrent de nouvelles pistes:**

**-pour la physiopathologie de l'ABD**

**-pour de nouvelles approches thérapeutiques grâce à la disponibilité de modèles *in vitro* et animaux**

## **Conclusion (3)**

**Essais cliniques en cours:**

- **sotatercept (puis lustatercept?)**
- **Leucine**

**+ nouvelles molécules « originales » & à tester**

**Plus de moyens pour la recherche clinique:**

**CRMR, OFABD (PHRC), MaRIH, Euro-DBA...**



**Merci pour votre attention**