



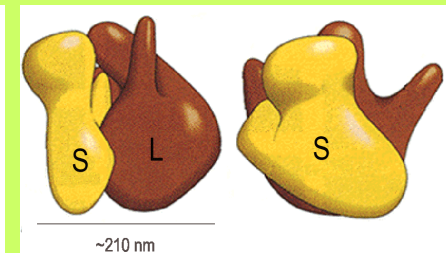
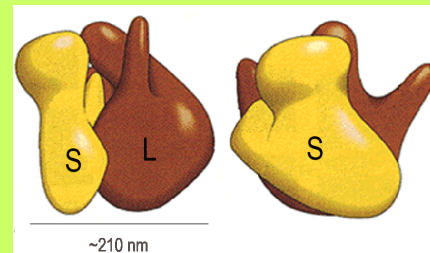
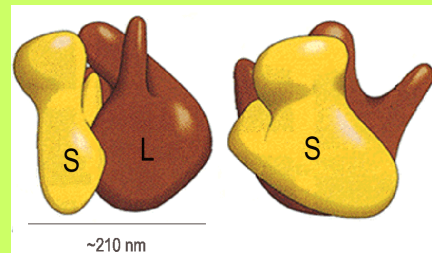
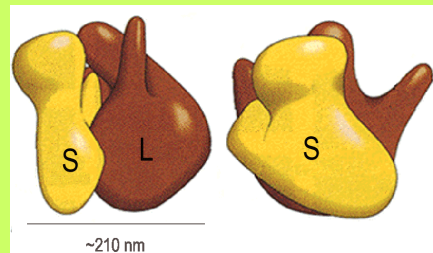
# Anémie de Blackfan-Diamond

## Actualités



Réunion de l'AFMBD. Octobre 2014

*T. Leblanc*



# Revue de la littérature

Oct. 2013 ► Oct. 2014: 34 articles publiés

**Revue (ABD / IBMF) : 6 / 4**

## **Articles cliniques:**

- Registres (*Grèce, Corée, Italie: GATA-1, US: Pearson*) : 4
- Chélation (*Jeunes enfants, IRM pancréas*) : 2
- Biologie clinique (*test ARN, dysferline, Fer, ...*) : 4

## **Article génétiques**

- Nouveaux gènes (*RPS28 & TSR2, RPS29, RPL31*) : 2

## **Articles « basic science »**

- *GATA-1* : 2
- Modèles animaux (*zebrafish / souris*) : 4 / 1
- Autres (*dont métabolisme des AN*) : 5

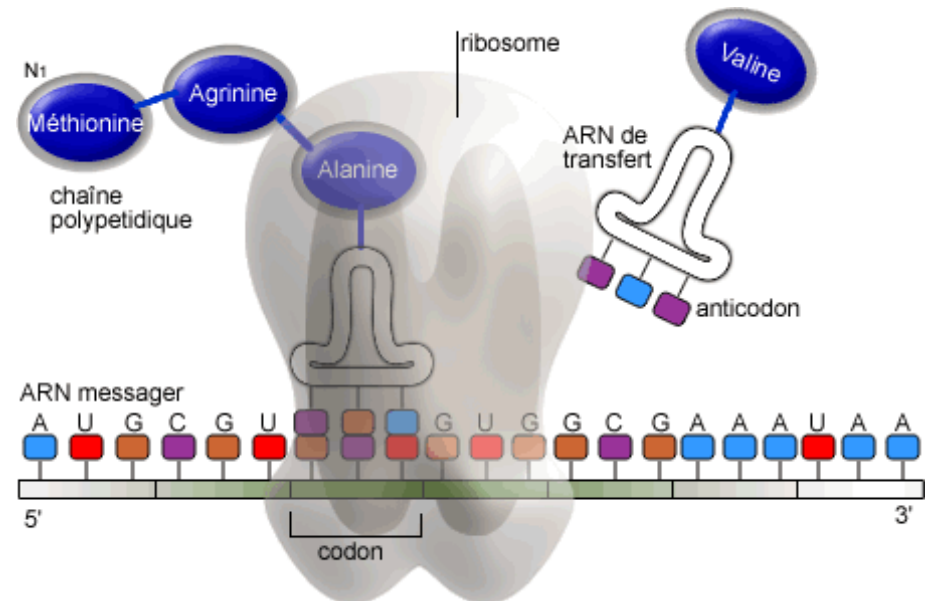
# Génétique de l'ABD

## 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* !



# Le gène star de l'année: GATA-1

- Registre US: 2 cas (même famille)

- Registre Italien: 23 garçons: 1 cas

**NB: SMD + monosomie 7 à 4 ans**

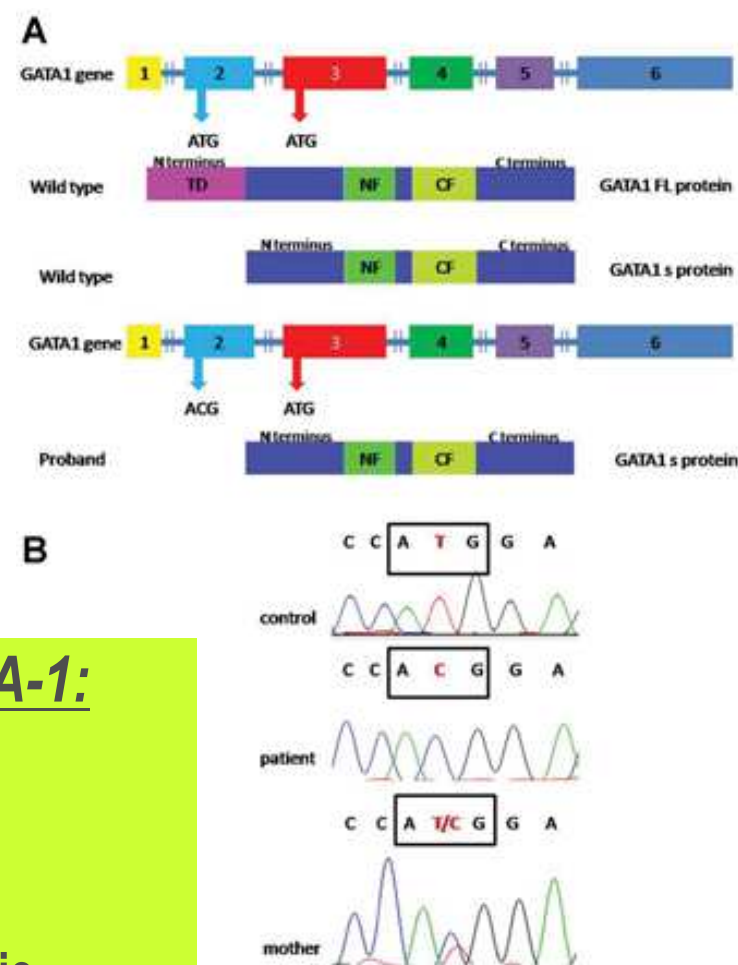
(Parrella & al, 2014)

Transcrit: isoforme court:

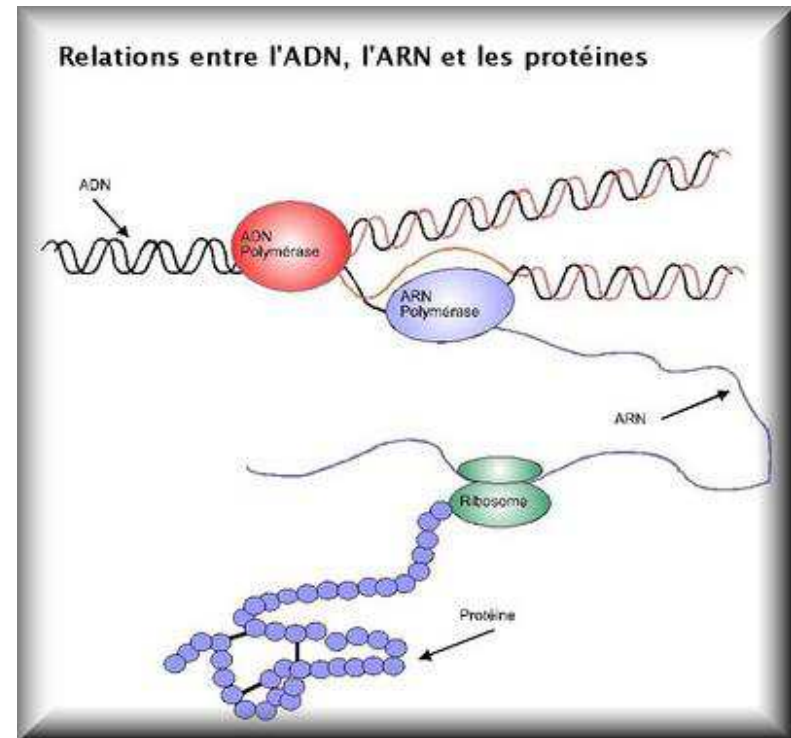
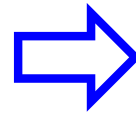
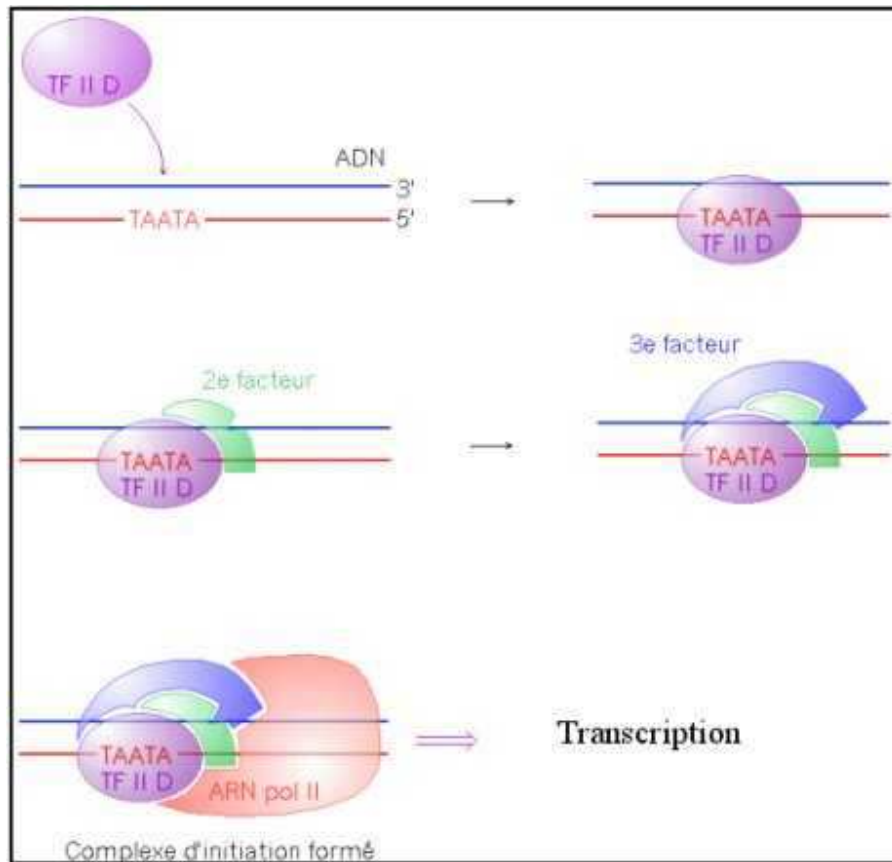


## Phénotypes associés aux mutations de GATA-1:

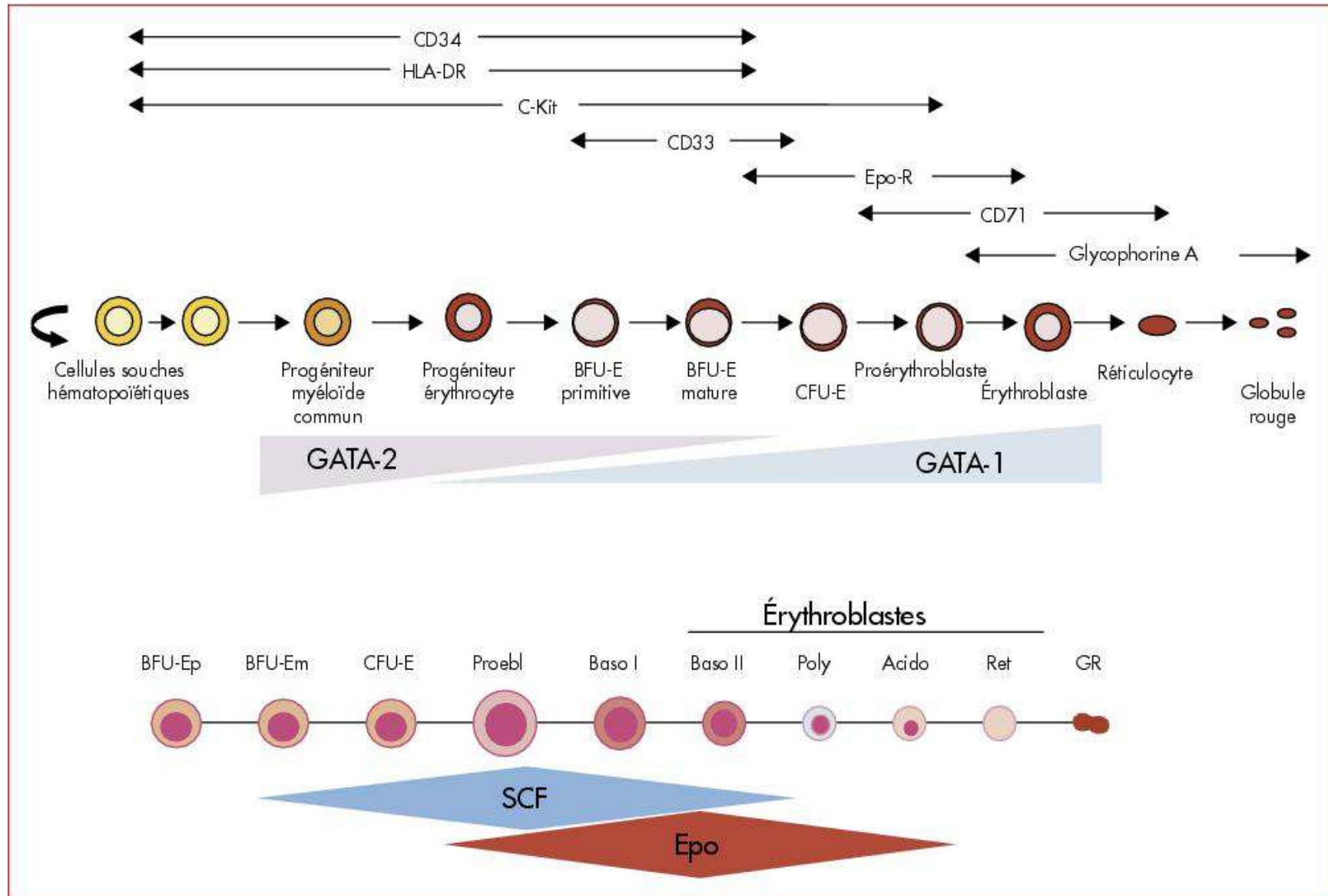
- thrombopénie liée à l'X
- thrombopénie liée à l'X & syndrome thalassémique
- érythroporphyrine
- anémie constitutionnelle, macrocytaire ± neutropénie



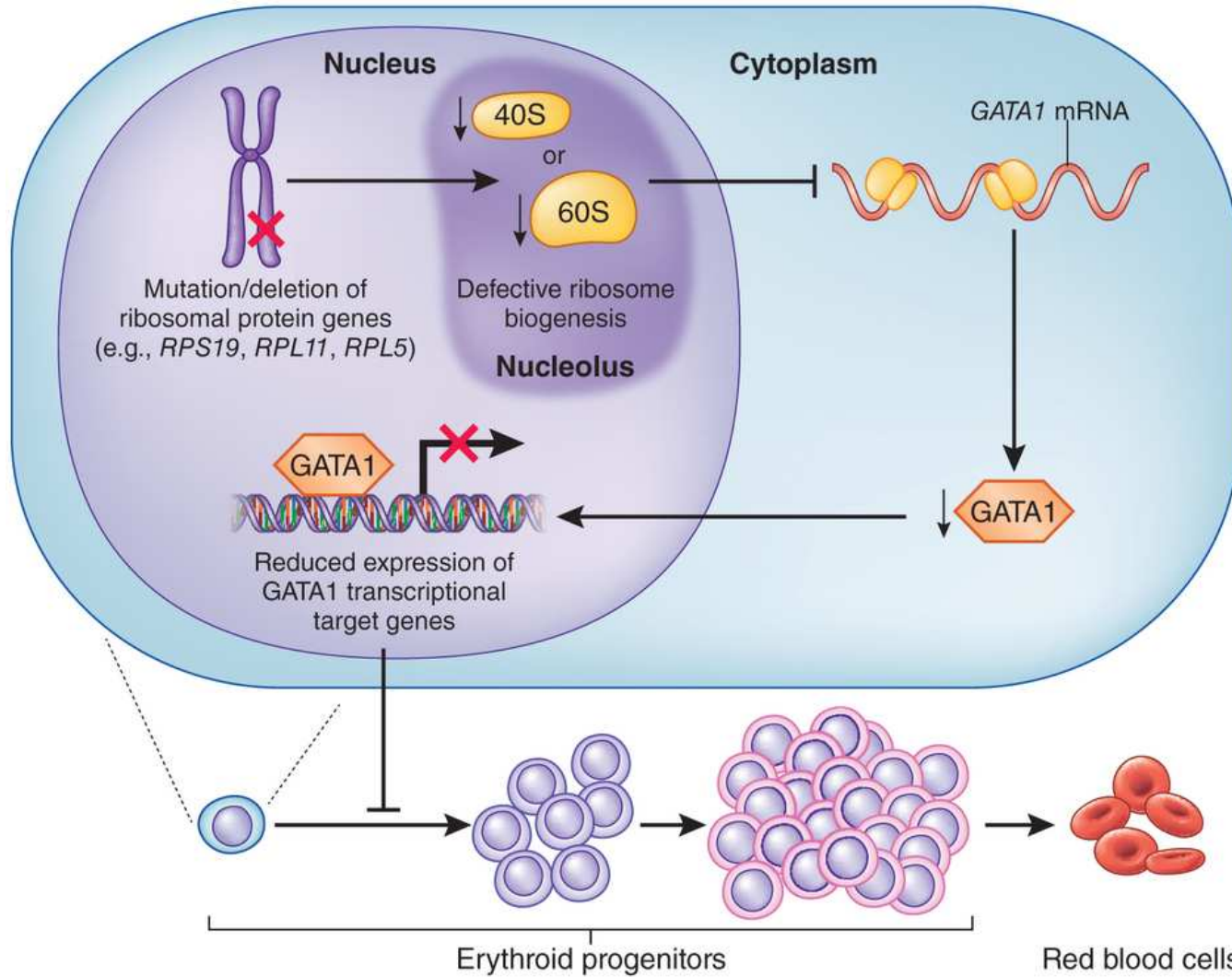
# GATA-1: facteur de transcription



# GATA-1: FDT majeur de l'érythropoïèse



# Altered translation of *GATA-1* in DBA



(Ludwig & al, *Nature medicine*, 2014)



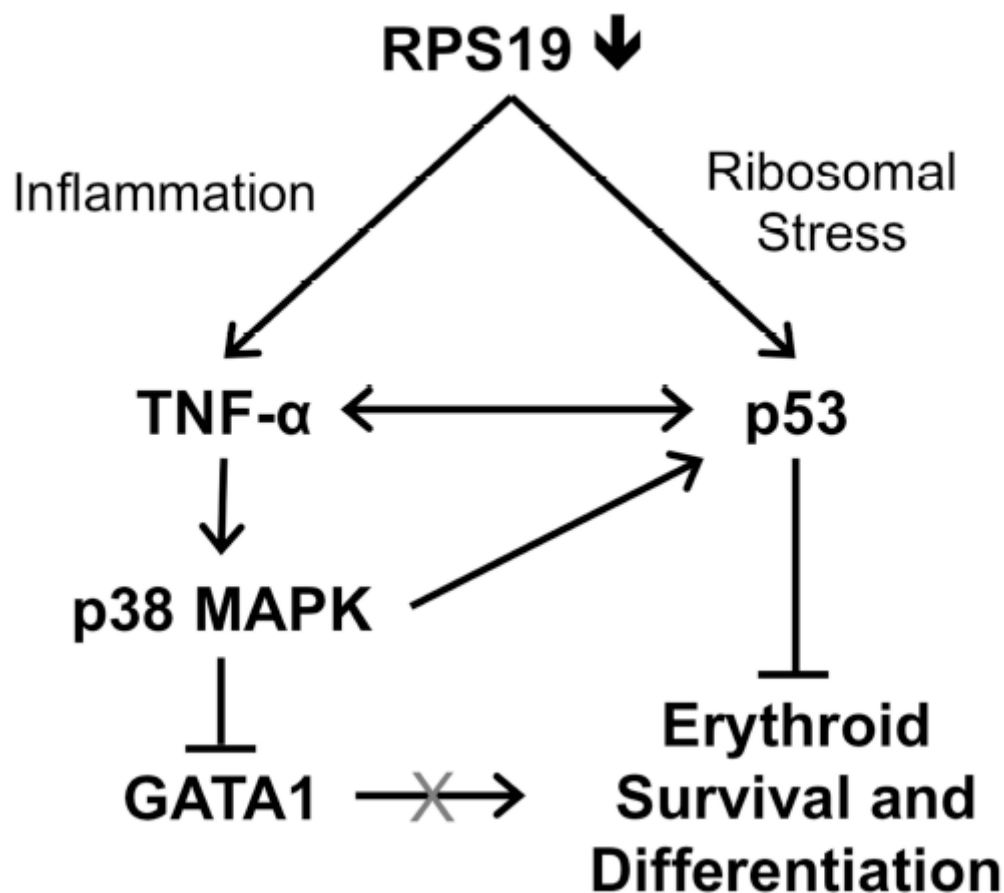


## TNF-mediated inflammation represses GATA1 and activates p38 MAP kinase in RPS19 deficient hematopoietic progenitors

Elena Bibikova, Min-Young Youn, Nadia Danilova, Yukako Ono-Uruga, Yoan Kouto-Ghiorghi, Rachel Ochoa, Anupama Naria, Bertil Glader, Shuo Lin and Kathleen M. Sakamoto

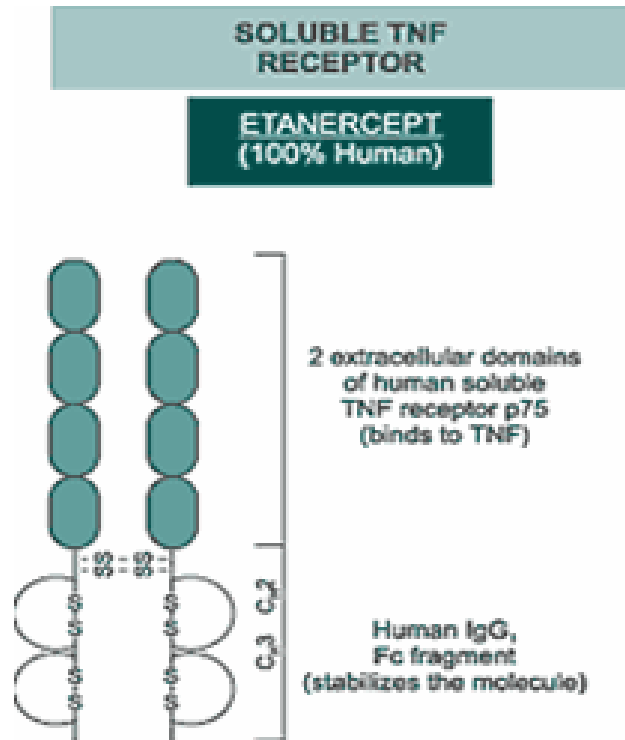


**Zebrafish:**  
l'anémie est corrigée  
par un inhibiteur du  
TNF- $\alpha$ : l'éтанercept





# Etanercept



## Indications de l'étanercept

- PR
- psoriasis en plaques & rhumatisme psoriasique
- SPA
- arthrites chroniques juvéniles

# **GATA-1 & ABD**

**Nouvelles données  nouvelles questions**

**Gène clé pour le défaut d'érythropoïèse de l'ABD?**

*(quel que soit le gène RP muté)*

**Gène cible pour de nouvelles approches thérapeutiques?**



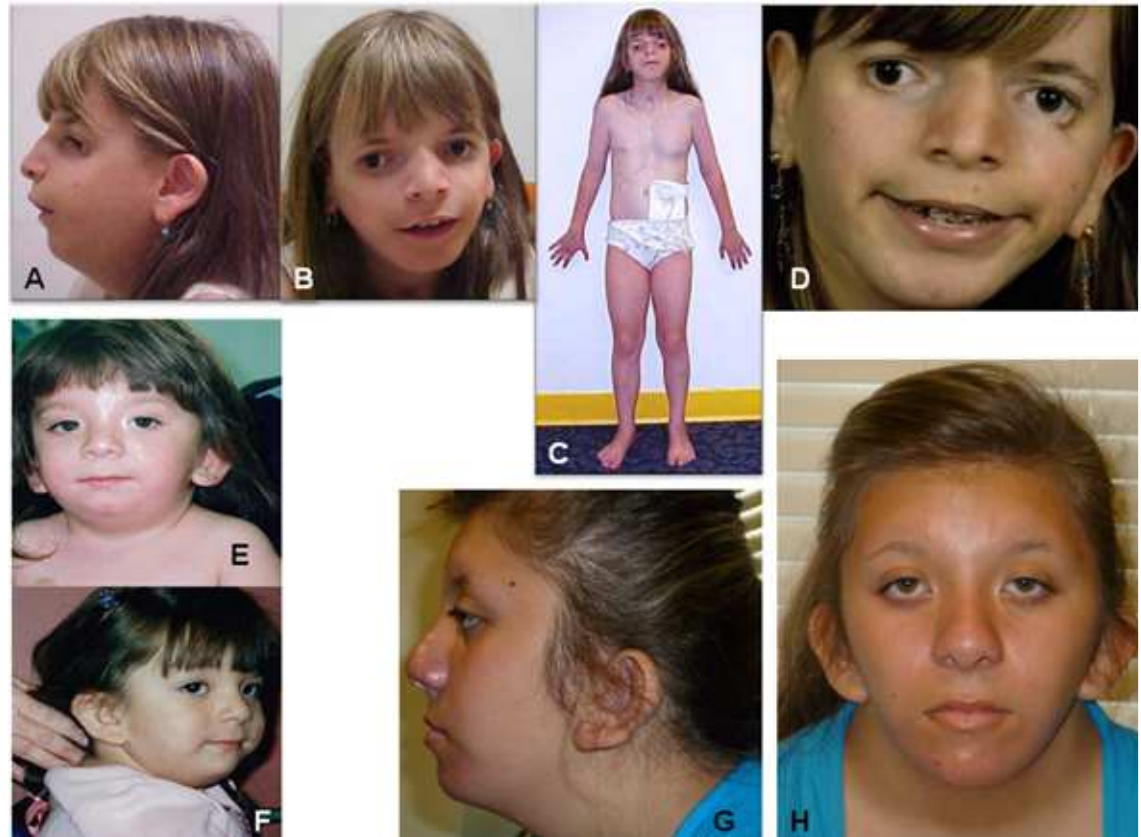
# Diamond–Blackfan Anemia With Mandibulofacial Dystostosis is Heterogeneous, Including the Novel DBA Genes *TSR2* and *RPS28*

Dysostoses maxillo-faciales (Sy. de TreacherCollins)

[TCS: mutations AD: *TCOF1* ++ ou AR: *POLR1C* ]

Etude de 6 familles sans gène identifié:

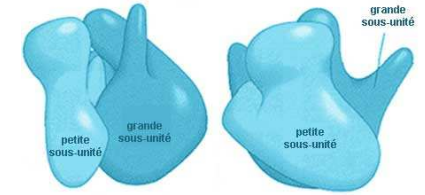
- *RPS26* : 2
- *TSR2* : 1
- *RPS28* : 2



**NB: *TSR2*: lié à l'X**

(Gripp & all, 2014)

# Génétique de l'ABD



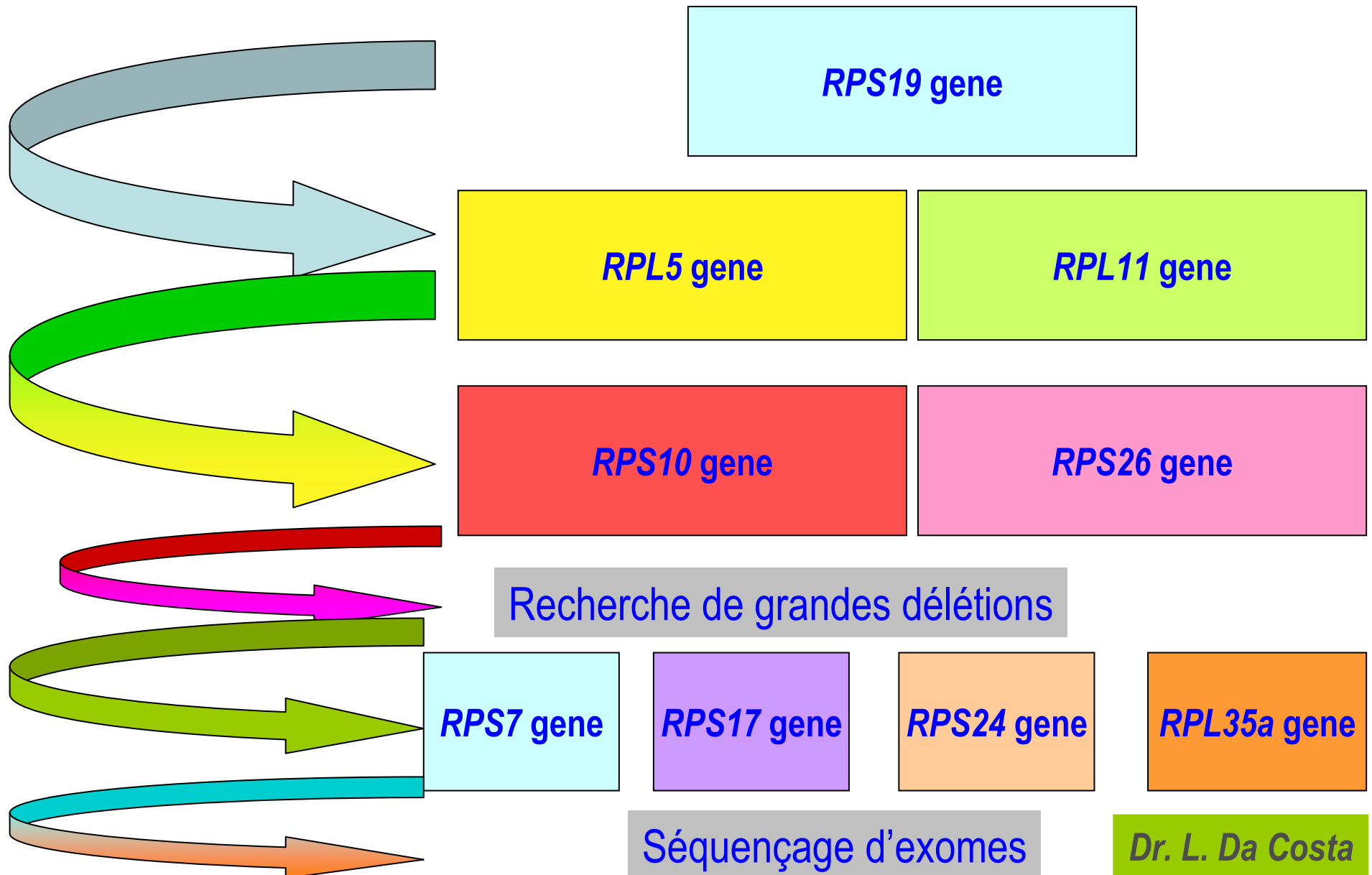
Gène	Sous-unité	Fréquence (%)	Année de publication
<i>RPS19</i>	40S	25	1999
<i>RPS24</i>	40S	2,5	2006
<i>RPS17</i>	40S	5	2007
<i>RPL35A</i>	60S	3	2008
<i>RPL5</i>	60S	7	2008
<i>RPL11</i>	60S	5,5	2008
<i>RPS7</i>	40S	1	2010
<i>RPS10</i>	40S	3	2010
<i>RPS26</i>	40S	6,5	2010
<i>RPL26</i>	60S	(1 pt)	2012
<i>RPL15</i>	60S	(1 pt)	2013
<i>RPS29</i>	40S	(2 familles)	2014
<i>RPS28</i>	40S	(2 familles)	2014
<i>RPL31</i>	60S	(1 pt)	2014

***n = 16 !***

***GATA-1***

***TSR2***

# Diagnostic génétique: algorithme



# Génétique de l'ABD

## Résultats du groupe Français

N = 282 pts inclus dans l'étude de génotypage: principaux gènes mutés:

<i>RPS19</i>	: 76	(26,9%)	<b>50%</b>
<i>RPL5</i>	: 27	(9,5%)	
<i>RPS26</i>	: 22	(7,8%)	
<i>RPL11</i>	: 16	(5,6%)	

En cours: gènes rares, délétions, CGH-Array



NB: 17 à 26% des pts

# Tests diagnostiques (1)

## Etude des protéines de la membrane du GR

Pts ABD non transfusés: N = 4

Analyse du protéome de la membrane du GR vs témoins

Nombreuses différences avec:

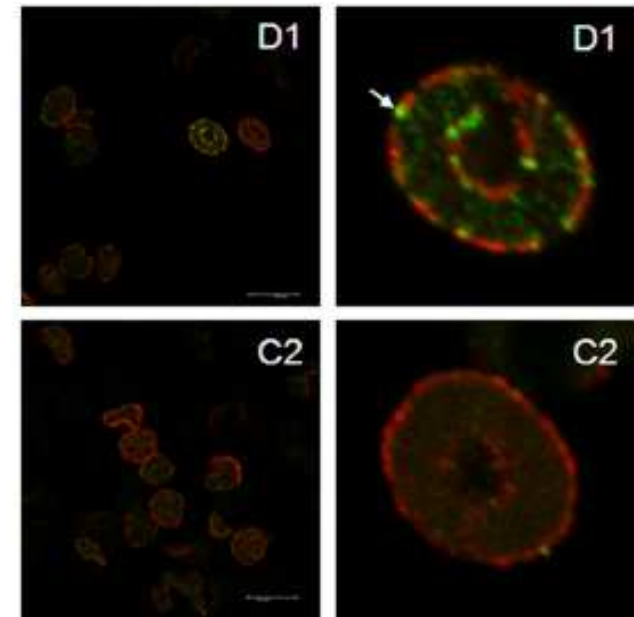
- expression de protéines normalement non exprimées sur GR matures
- +++ expression de la dysferline

### Dysferline:

Protéine musculaire

[mutation du gène, *DYSF*: myopathies de l'adulte]

Jamais retrouvée à ce jour au niveau de la membrane du GR



(Pesciotta & al, PlosOne 2014)



# Tests diagnostiques (2)

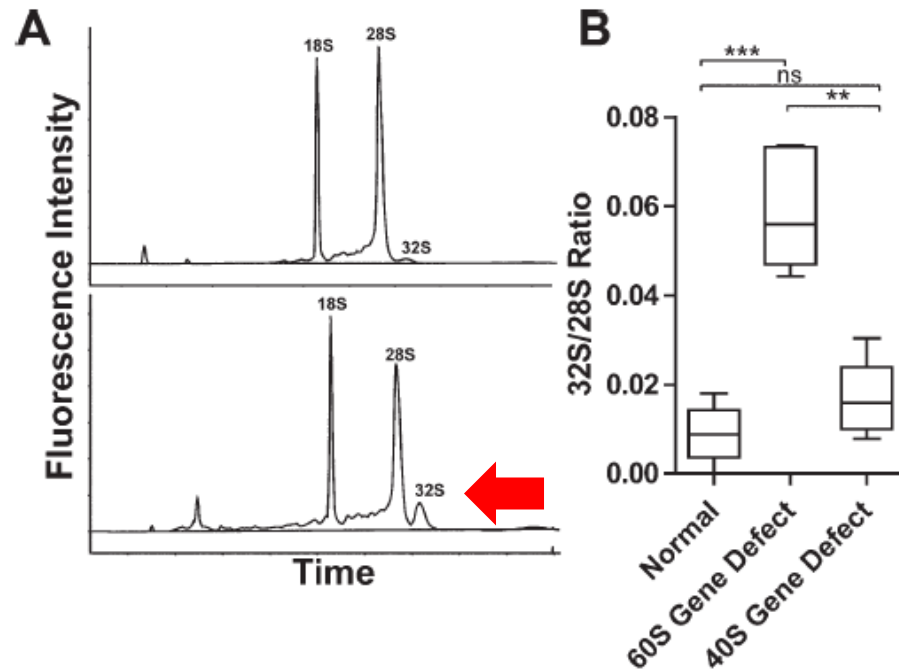
## Etude du métabolisme des ARNr

**Bioanalyzer 2100**

*(Agilent technologies)*

Limite:

détecte uniquement les cas mutés pour un gène de la grande s.u.



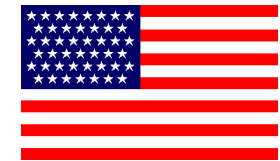
*(Farrar & al, Am J Hematol, 2014)*

# Surcharge en fer chez les très jeunes enfants

**N = 125** enfants de moins de 10 ans dont: **ABD: 17**

**Age médian à la 1<sup>ère</sup> IRM: 6 ans**

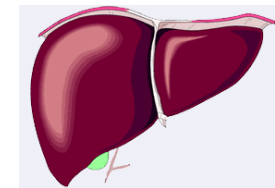
NB: âge < 6 ans: IRM sous AG



**N' = 308 IRM: cf. foie, pancréas & cœur**

**Foie: LIC (liver iron concentration) : Nle: < 1,5 mg Fe/g de PH**

👉 **ABD: valeur md à la 1<sup>ère</sup> IRM: 13** (idem si < 3,5 ans)

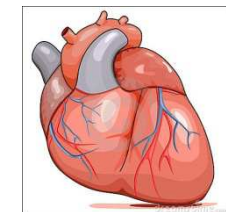


**Cœur: (mesure du temps de relaxation): Nle: T2\* > 20 ms**

👉 **ABD: % de pts avec T2\* anormal à la 1<sup>ère</sup> IRM: 19%**

**NB: ABD = sous-groupe le plus atteint:**

👉 **pt le plus jeune avec IRM pathologique: 30 mois**



(Berdoukas & al, Am J Hematol 2014)

## A prendre en compte:

- ☞ *transfusion ici toutes les 3 semaines (seuil: 9,5 g)!*
- ☞ *chélation: peu d'info. : si âge > 2 ans ou si plus de 10 transfusions ou ferritine « close to » 1000 ng/ml*

Principale critique: aucune donnée sur les modalités de chélation effectives....

### Particularités de l'ABD?

- Intrinsèques ?
- Extrinsèques:
  - médecins moins prescripteurs que dans la TM?
  - très jeune âge des patients
  - espoir d'efficacité des corticoïdes?

# Etude du métabolisme du fer chez des pts ABD vs TM & HbSS

**N = 15** pts dépendants des transfusions dont 5 pts ABD

**Age > 16 ans**

**Tous surchargés en fer: ferritine > 1500 µg/L  
ou LIC > 7 mg/g**

**Tous transfusés:**

- **âge de début: 0 à 9 ans**
- **durée: 10 à 20 ans**

**Hb SS: AH: hyperactivité médullaire**

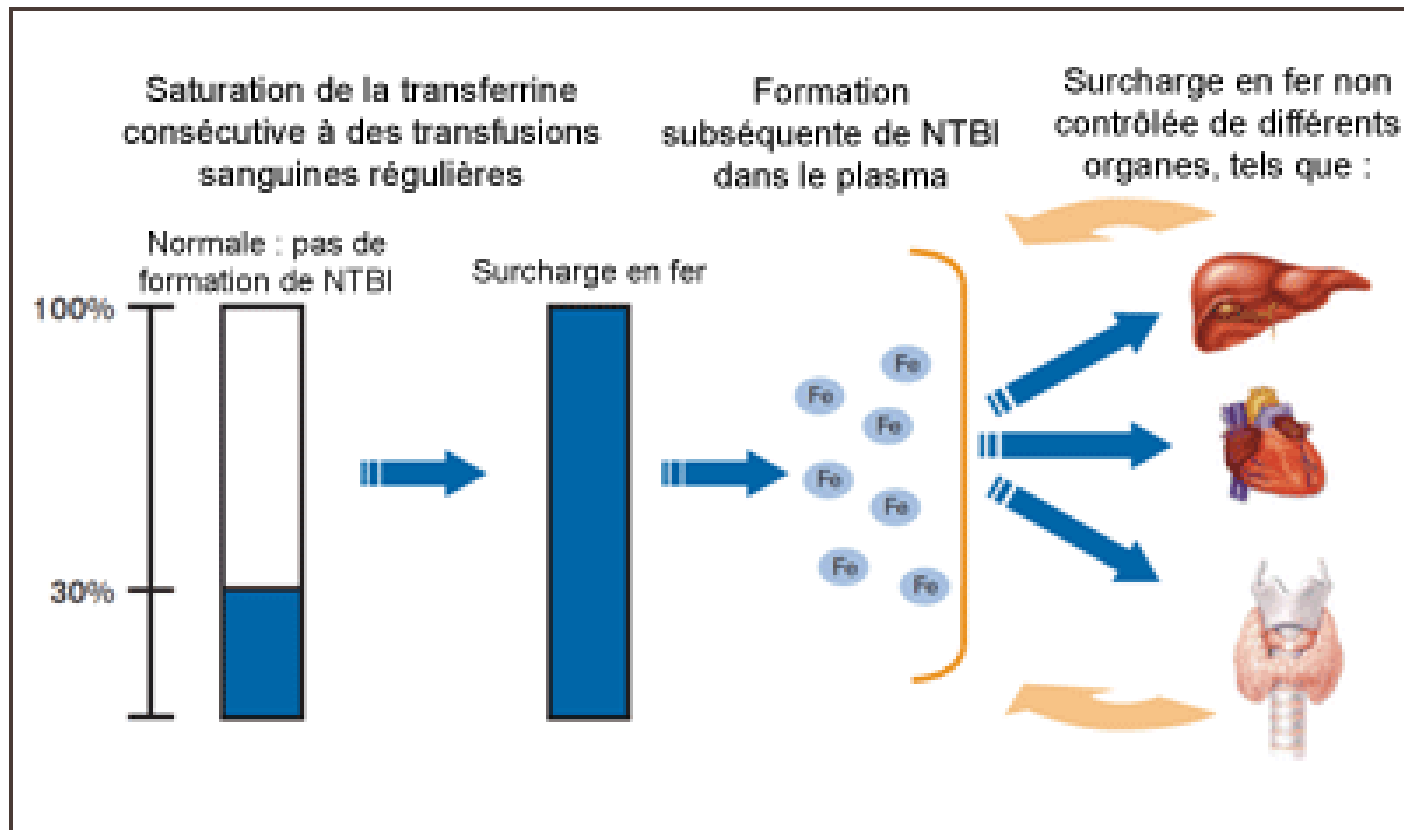
**TM: érythropoïèse inefficace**

**ABD: déficit de l'érythropoïèse**

*(Porter & al, Br J Haematol 2014)*

# NTBI (*Non transferrin bound iron*)

## Fer non lié à la transferrine



Forme toxique du fer: libérée dès que CDS > 60-70%

# Paramètres du bilan du fer

Pre-transfusion Values					
Median $\pm$ 1st & 3rd quartile values	TM ( <i>n</i> = 5)	SCD ( <i>n</i> = 5)	DBA ( <i>n</i> = 5)	Control ( <i>n</i> = 5)	ANOVA <i>P</i>
NTBI ( $\mu\text{mol/l}$ )	1.68 (1.21, 1.79) <sub>a</sub>	-0.23 (-1.83, 0.71) <sub>b</sub>	2.50 (1.96, 3.17) <sub>a</sub>	-2.63 (-2.71, -2.63) <sub>c</sub>	0.001
Transferrin saturation (%)	100 (100, 100) <sub>a</sub>	49.7 (38.2, 91.4) <sub>b</sub>	100 (94.7, 100) <sub>a</sub>	36.0 (29.4, 39.6) <sub>c</sub>	0.002
LPI ( $\mu\text{mol/l}$ )	1.30 (0.86, 2.10) <sub>a</sub>	0.05 (-0.05, 0.79) <sub>a,b</sub>	0.86 (0.33, 1.67) <sub>a,b</sub>	0.01 (-0.05, 0.10) <sub>b</sub>	0.037
LIC (R2*) (mg/g dry weight)	18.3 (8.3) <sub>a</sub>	26.0 (8.0) <sub>a</sub>	6.1 (24.2) <sub>a</sub>	1.7*	0.5
Transferrin (g/l)	1.94 (1.69, 1.94) <sub>a</sub>	2.44 (2.10, 3.06) <sub>a</sub>	2.67 (2.32, 3.22) <sub>a</sub>	4.45 (3.99, 5.8) <sub>b</sub>	0.008
Ferritin ( $\mu\text{g/l}$ )	3251 (4680) <sub>a,b</sub>	12000 (27168) <sub>a</sub>	2150 (13984) <sub>a,b</sub>	32 (109) <sub>b</sub>	0.003
sTfR (nmol/l)†	14.9 (6.30, 19.7) <sub>a</sub>	8.4 (7.70, 14.3) <sub>a,b</sub>	0.00 (0.0, 0.55)* <sub>c</sub>	3.2 (2.75, 3.70) <sub>b,c</sub>	0.001
GDF15 (pg/ml)	5504 (2965, 11067) <sub>a</sub>	634 (527, 3690) <sub>a,b</sub>	467 (332, 3078) <sub>b</sub>	279 (272, 307) <sub>b</sub>	0.012
Erythropoietin (miu/ml)	41.0 (11.0, 108.0) <sub>b</sub>	28.0 (21.0, 38.0) <sub>b</sub>	2004 (1162, 3474) <sub>a</sub>	7.0 (5.0, 8.5) <sub>b</sub>	0.002
Hepcidin (nmol/l)	3.97 (21.2) <sub>b</sub>	24.3 (28.5) <sub>a</sub>	28.7 (36.3) <sub>a</sub>	0.81 (2.57) <sub>b</sub>	0.002
<i>SLC40A1/RPL27</i> (mRNA)‡ $\times 1000$	41 (32.2, 195) <sub>a</sub>	25 (5, 848) <sub>a</sub>	75 (18, 165) <sub>a</sub>	56 (21, 476) <sub>a</sub>	0.820
Hepcidin/Ferritin‡	1.7 (0.71, 5.57) <sub>a</sub>	1.6 (1.06, 2.9) <sub>a</sub>	12.4 (3.2, 66.4) <sub>b</sub>	23.2 (15.2, 93.0) <sub>b</sub>	0.023
hsCRP (mg/l)	0.9 (0.25, 3.35) <sub>a,b</sub>	3.2 (2.31, 5.25) <sub>a</sub>	1.8 (0.3, 9.05) <sub>a,b</sub>	0.34 (0.21, 0.75) <sub>b</sub>	0.041

NTBI, non-transferrin bound iron; LPI, labile plasma iron; LIC, liver iron concentration; sTfR, soluble transferrin receptor; GDF15, growth differ-





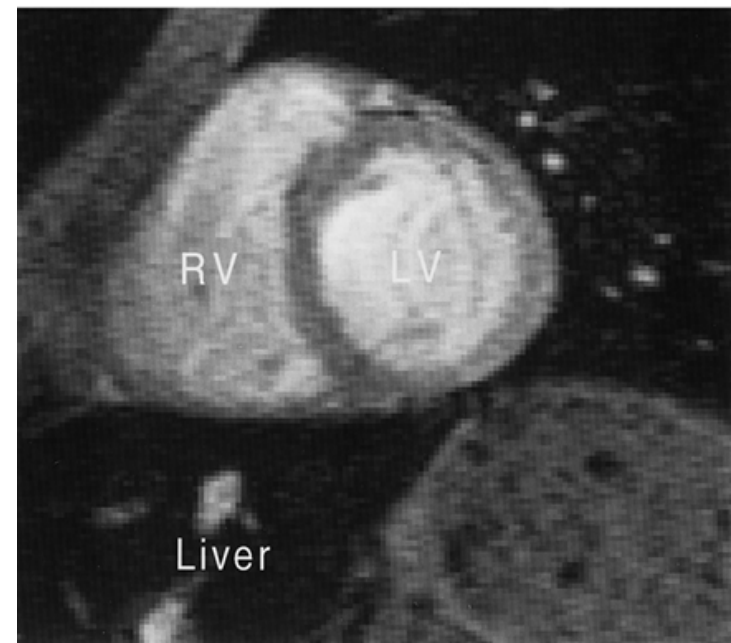
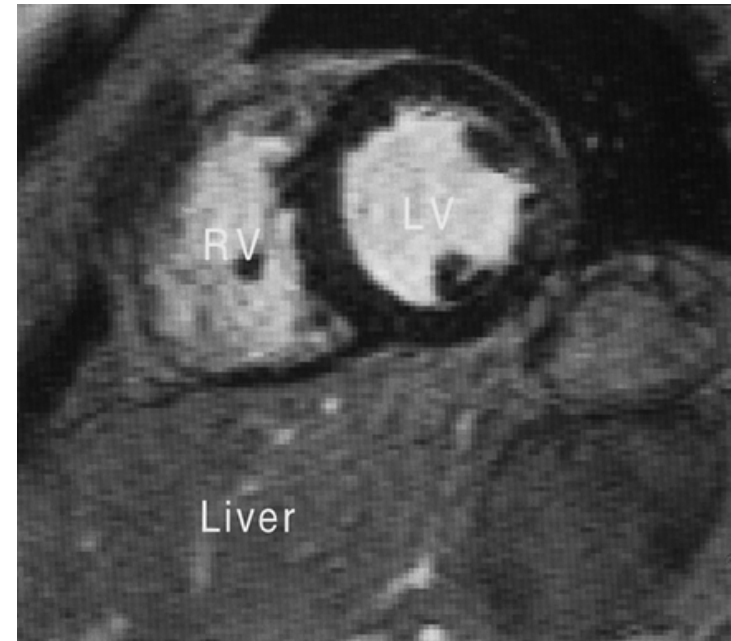
## Rappel:

Surcharge débutante:

Foie +++

Normal	: 20 $\mu\text{M/g}$
Faible surcharge	: 50 $\mu\text{M/g}$
Surcharge marquée	: 120 $\mu\text{M/g}$
Surcharge majeure	: 350 $\mu\text{M/g}$

Cœur: en théorie: atteinte  
chronologiquement décalée



# Chélation chez le petit enfant

## A débiter tôt +++:

- dès 5 transfusions ou Ferritine > 500 µg/L ?

## Modalités:

- DESFERAL si âge < 2 ans

*NB: doses doivent être < à cet âge: 20-30 mg/kg/perfusion*

- EXJADE OK si âge > 2 ans

## Indications de l'IRM ? A discuter au cas par cas mais:

- « lourd » chez le petit enfant (*impose souvent une anesthésie générale*)
- A priori pas utile chez le petit enfant bien chélaté et qui n'a jamais eu de ferritine très élevée mais...

# ABD: essais cliniques

## Leucine

Essai en cours aux  
USA: pas de donnée  
disponible

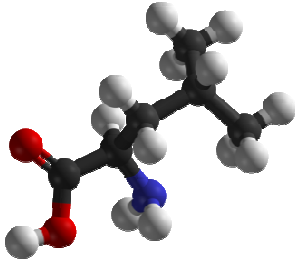
## Sotatercept

Essai en cours aux  
USA: pas de réponse  
aux paliers testés

Activation prochaine  
en France

Euro-DBA  
Freiburg, Sep. 2014

# Faut il utiliser la Leucine?



Toujours très peu de données: à ce jour la seule publication date de 2008 avec un unique enfant en RP...

Toxicité liée à l'usage prolongé de leucine?

Innocuité des préparations disponibles sur internet?

**Problème: comment éviter ou, si déjà effective, encadrer l'auto-prescription...**

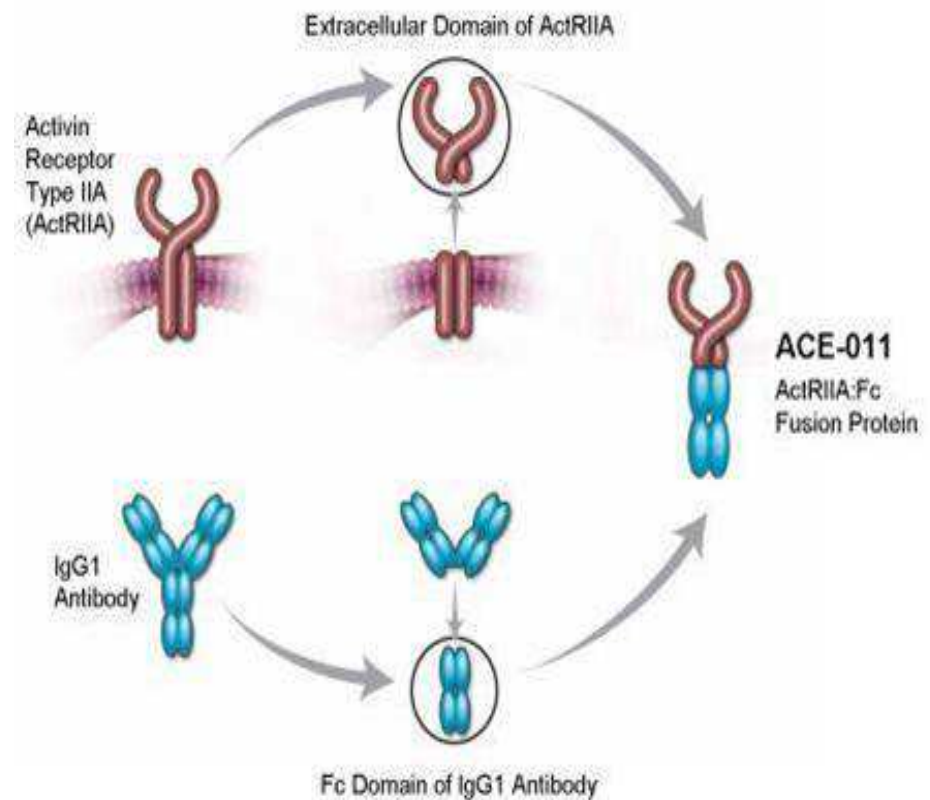
# Nouvel essai clinique: sotatercept

Nouvel agent pro-érythropoïétique

Mode d'action ?

Essais cliniques:

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



**3448: A Phase 2a, Open-Label, Dose-Finding Study To Determine The Safety and Tolerability Of Sotatercept (ACE-011) In Adults With Beta ( $\beta$ )-Thalassemia: Interim Results**

**Monday, December 9, 2013, 6:00 PM-8:00 PM**

***Maria-Domenica Cappellini & al***

**N = 25**

**Patients avec TM (TD) ou TI (TD ou non)**



**Conclusion:** *“Based on these preliminary data, sotatercept administered subcutaneously every 3 weeks may improve anemia via a novel mechanism of action with a favorable safety profile”*

*“Current data suggest a dose-dependent response that supports further evaluation”*

# Mode d'action du sotatercept

## Etude chez les patients thalassémiques

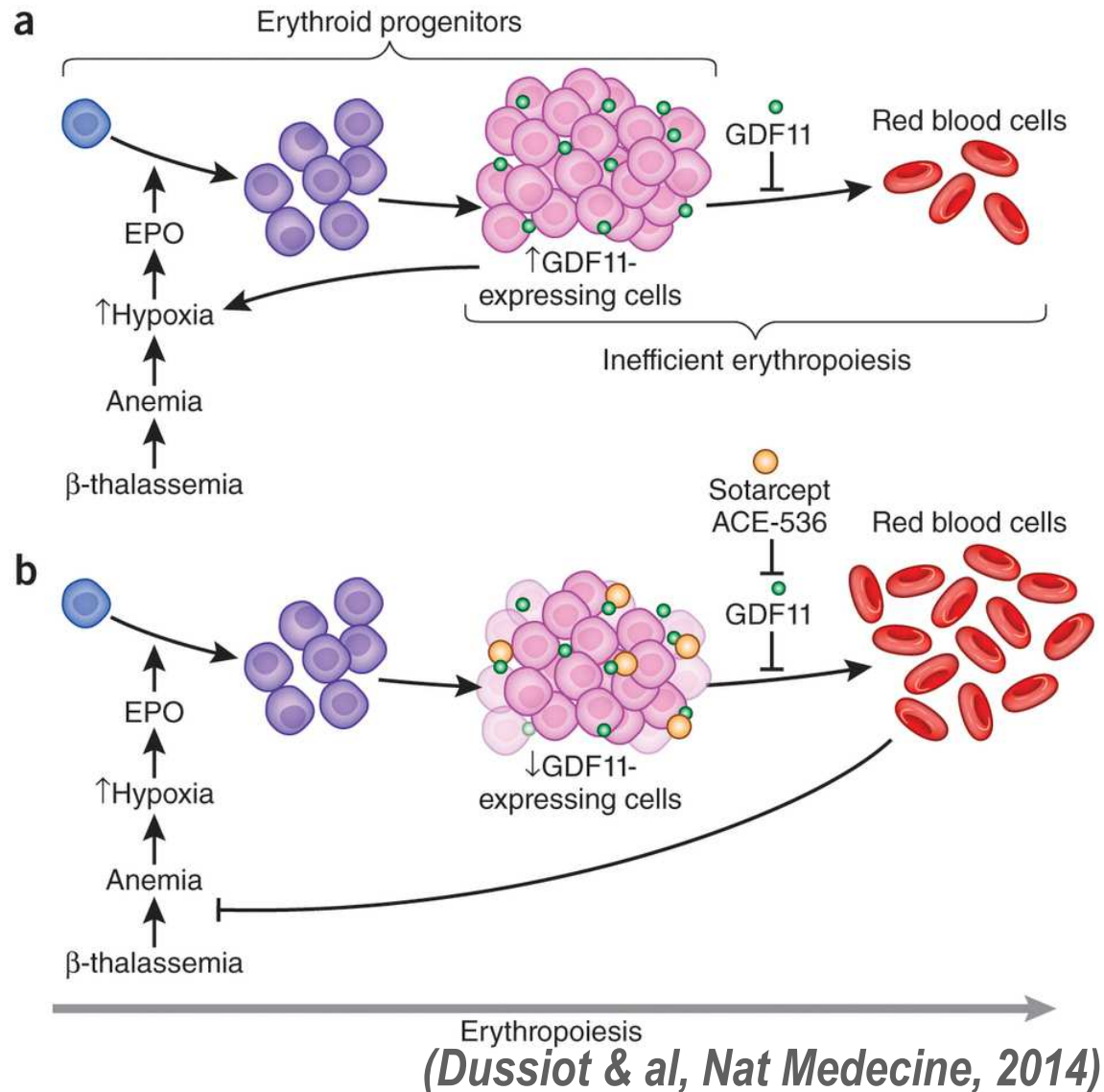
Ligand trap

Parmi les ligands du récepteur ActRIIA:

☞ GDF11

Cytokine bloquant la différenciation érythroïde terminale

Pour l'ABD ?





**Etude SOTABD**  
**Phase 1/2, Etude ouverte de l'efficacité et de la tolérance**  
**du sotatercept chez l'adulte atteint d'une anémie de**  
**Blackfan-Diamond avec dépendance transfusionnelle**

**P110910/ EudraCT 2012-001210-42**

**SYNOPSIS**

**Investigateur coordinateur**

**Dr Thierry LEBLANC**  
Service d'hématologie pédiatrique  
Hôpital Robert Debré  
Paris

**Tel : +33 (0)1 40 03 41 85**

**Tel sec. +33 (0)1 71 28 25 0035 ou +33 (0)1 40 03 53 88**

**Fax : +33 (0)1 40 03 47 40**

**E-mail : [thierry.leblanc@rdb.aphp.fr](mailto:thierry.leblanc@rdb.aphp.fr)**

# SOTABD

## Critères d'inclusion

1. Age  $\geq$  18 ans.
2. ABD diagnostiquée selon les critères établis par la conférence internationale e consensus sur l'anémie de Blackfan- Diamond (Vlachos, 2008).
3. Dépendance à la transfusion (définie par  $\geq$  2 unités de globule rouge en moyenne par 28 jours sur une période de 84 jours précédant l'inclusion dans la recherche) (Gale, 2010).
4. Certains patients ABD présentent une dépendance à la transfusion mais, en raison d'une petite réticulocytose persistante, peuvent n'être transfusé que toutes les 5 à 6 semaines. Ils pourront être inclus dans l'étude si cela est établi sur une période de 12 mois.
5. Indice fonctionnel ECOG 0-1.
6. Pour les femmes en âge de procréer: utilisation de méthodes de contraception hautement efficaces (contraception hormonale, dispositif intra-utérin, ligature des trompes, abstinence sexuelle ou partenaire ayant subi une vasectomie) pour au moins 28 jours avant et durant toute sa participation à la recherche et pendant 210 jours suivant la dernière injection de sotatercept.
6. Pour les hommes : Accord sur le port du préservatif en cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer durant toute sa participation à la recherche et pendant 210 jours suivant la dernière injection de sotatercept.
7. Accord du patient pour adhérer au planning de visites et aux procédures prévues pour la recherche
8. Consentement éclairé signé
9. Bénéficiaire de la sécurité sociale

# SOTABD

**Promotion DRC AP-HP avec aide de CELGENE**

**Essai de phase II avec paliers de dose**

**Etude monocentrique: venue toutes les 3  
semaines au CIC de l'hôpital Saint-Louis à Paris**

**Administration par voie SC**



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

**OFABD : observatoire (« registre »)**

**MaRIH : filière de soins: vient d'être labélisée**

**EURO-DBA: groupe Européen**

# OFABD

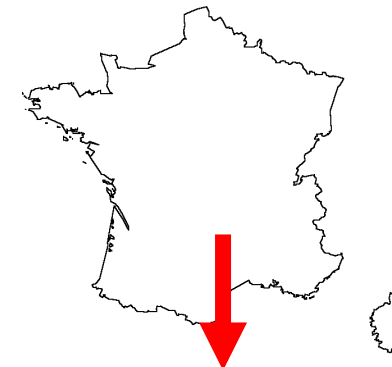


Pour mémoire: cohorte mise en place par Gil Tchernia en 1996

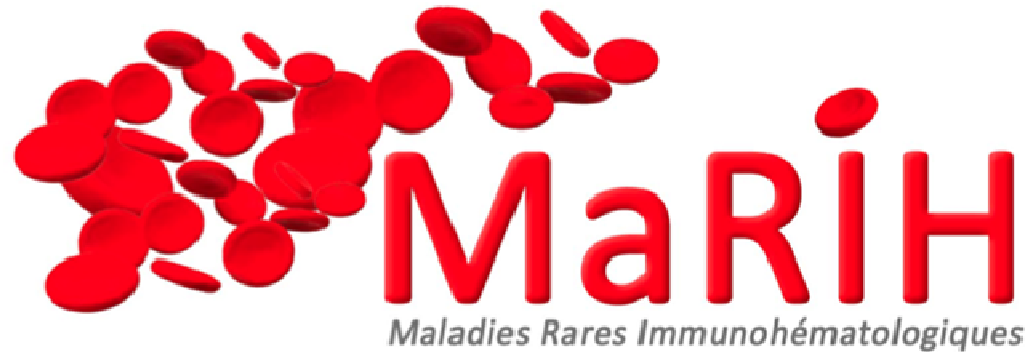
OFBAD: observatoire agréé par la CNIL

**N = 305 (08/2014)**

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



2005-2010:  
793.000 à 833.000  
naissances par an  
 $\Rightarrow$  8 à 15 pts ABD?



**Aplasies médullaires constitutionnelles et acquises (AM)**

**Anémie de Blackfan-Diamond (ABD)**

**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)**

# Euro-DBA

Lydie Da Costa, Marcin Wlodarski & Alyson MacInnes

“DBA: building global bridges“

*Meeting in Freiburg, 19-20 Sept 2014*

<http://www.eurodba.eu>











PROF. UGO RAMENGI  
ITALY

PROF. DAGMAR  
POSPISILOVA  
CZECH REPUBLIC





# Euro-DBA



## Soins

### **Guidelines:**

**BJH, 2008**

- Diagnostic
- Traitement
- Aspects spécifiques

**Registre européen**

**Etudes cliniques**

## Recherche

**Modèles animaux**

**Biosynthèse des  
ribosomes**

**Nouveaux agents**

**.../...**

**Biobanking**

# Conclusion (1)

Encore des gènes (**n = 16**) avec, pour la 1<sup>ère</sup> fois, implication d'un gène codant pour une protéine régulatrice de la biosynthèse des ribosomes

⇒ *on progresse vers notre but: identification d'une mutation pour tous les patients*

Nombreux travaux de recherche fondamentale qui ouvrent de nouvelles pistes pour la physiopathologie de l'ABD et donc pour de nouvelles approches thérapeutiques

## Conclusion (2)

Etudes spécifiques de la surcharge en fer chez les patients ABD: données pour des recommandations spécifiques pour la chélation?

**+++ *pour les petits enfants (moins de 2 ans)***

**Essais cliniques en cours ou débutant**





**Merci pour votre attention**