



Actualités sur les aplasies médullaires: Aplasies médullaires constitutionnelles & téloméropathies



Thierry Leblanc
Service d'hématologie pédiatrique
Hôpital Robert-Debré
& CRMR Aplasies médullaires



SFGM-TC. Montpellier, 21-23 novembre 2018



AM: aspects étiologiques

AM d'allure idiopathique

: AMAI

AM d'allure constitutionnelle

: AMAC

Fréquence?

Classiquement 30% chez l'enfant mais...

Quand évoquer une AMAC?

**AM: constitution
progressive +++**

**☞ Valeur des NFS
antérieures +++**

Données biologiques:

- ▶ macrocytose
- ▶ taux HbF
- ▶ taux d' α FP (AF)
- ▶ DI

**ATCD Fam/Consanguinité
Naissance: ▶ mensurations
+++**

ATCD personnels

- ▶ Challenges hémorragiques
- ▶ Infections opportunistes

Poids, taille & PC:

(faire courbes)

Examen clinique:

- ▶ phénotype?



RED CELLS, IRON, AND ERYTHROPOIESIS

CME Article

A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients

Olivier Bluteau,^{1,3,*} Marie Sebert,^{2,3,*} Thierry Leblanc,⁴ Régis Peffault de Latour,^{2,5-7} Samuel Quentin,¹ Elodie Lainey,⁸ Lucie Hernandez,^{2,3} Jean-Hugues Dalle,^{2,4} Flore Sicre de Fontbrune,⁶ Etienne Lengline,⁹ Raphael Itzykson,^{2,3,5,9} Emmanuelle Clappier,¹⁻³ Nicolas Boissel,^{2,5,9} Nadia Vasquez,¹ Mélanie Da Costa,¹ Julien Masliah-Planchon,³ Wendy Cuccini,¹ Anna Raimbault,¹⁻³ Louis De Jaegere,³ Lionel Adès,^{2,9} Pierre Fenaux,^{2,9} Sébastien Maury,¹⁰ Claudine Schmitt,^{11,12} Marc Muller,^{11,12} Corinne Domenech,¹³ Nicolas Blin,¹⁴ Bénédicte Bruno,¹⁵ Isabelle Pellier,^{16,17} Mathilde Hung,^{16,17} Stéphane Blanche,^{18,19} Amaud Petit,²⁰ Guy Leverger,²⁰ Gérard Michel,^{21,22} Yves Bertrand,¹³ André Baruchel,^{2,4,5} Gérard Socié,^{2,6,7} and Jean Soulier¹⁻³

Etude systématique de patients ayant une AMAC de cause non identifiée
(*diagnostics connus dont pts AF exclus de cette étude*).

N = 179 pts

Age médian à l'évaluation: 11 ans (< 2 ans: 21%)

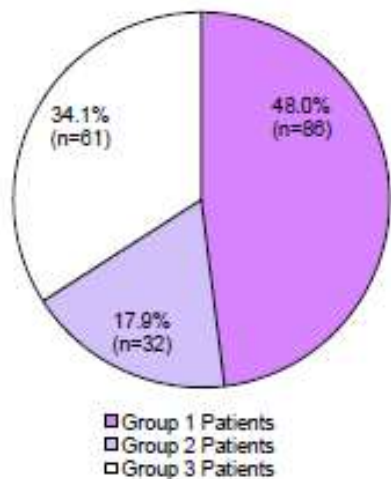
Etude sur fibroblastes +++

Groupe 1: mutation germinale causale identifiée: 86 pts (48%)

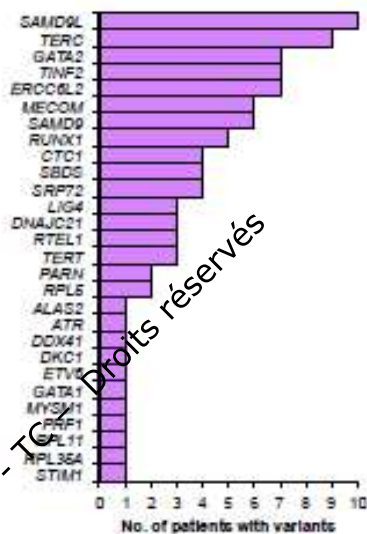
Groupe 2: variants potentiels mais non formels

Groupe 3: pas de variant identifié

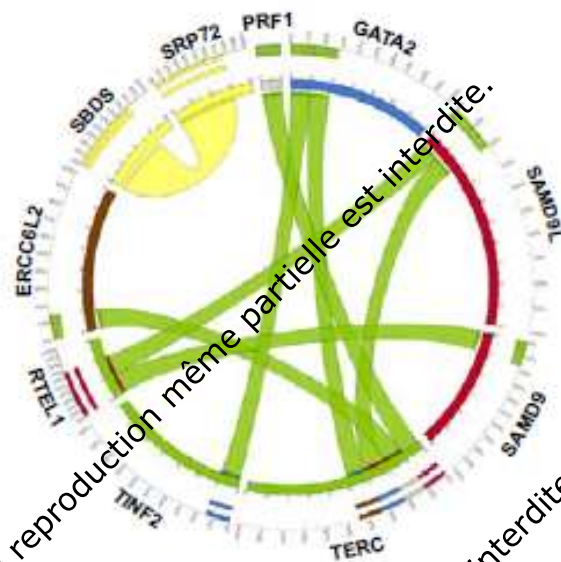
B



C



E



Gènes:

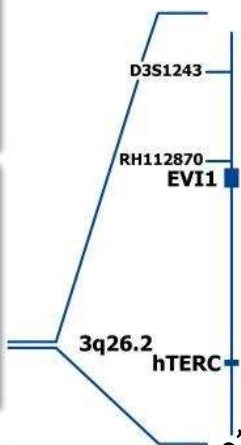
- Hémopathies familiales: **GATA2, RUNX1**
- Téloméropathies: **TERC, TERT, RTEL1**
- Ribosomopathies: **SBDS, DNAJC21, RPL5**
- Gènes de réparation de l'ADN: **LIG4**
- **SAMD9 & SAMD9L** (n = 16)
- **MECOM/ETV1** (n = 6)
- **ERCC6L2** (n = 7)

MECOM

NB: de novo mutation



3



2018 © Congrès de la SFMG - TC
 2018 © Congrès de la SFMG - TC
 2018 © Congrès de la SFMG - TC

Patient ID	UB004	UB036	UB093	UB100	UB104	UB153
Nucleic acid change	c.C2248T	c.G2334T	c.G1930T	c.1302_1306del	c.2900_2903del	c.2208-1G>A
Amino acid change	p.R750W	p.R778S	p.E644X	p.K441fs	p.D967fs	-
Sex	M	F	M	F	F	F
Age	18 mo	6 mo	3 mo	Neonatal	9 mo	9 mo
Family history	Simplex	Simplex	Simplex	Simplex	Simplex	Simplex
Hb (g/dL)	5.7	6.0	6.0	9.2	5.5	8.0
Platelets (G/L)	1	10	10	62	36	10
ANC (G/L)	0.35	0.06	0	0	0.4	0
Bone Marrow (BM)	Hypocellular	Hypocellular	Hypocellular	Hypocellular	Hypocellular	Hypocellular
BM karyotype	46,XY	46,XX	46,XY	46,XX	trisomy 8	46,XX
Skeletal abnormality	Radioulnar synostosis	Thumb abnormalities	Clubfoot	No	No	Thumb abnormalities
Cardiac abnormality	Tetralogy of Fallot	Myocardial atrophy	Pulmonary stenosis	No	No	No
Other	-	-	Facial dysmorphism	-	-	Renal hypoplasia
Age at HSCT	3 y	6 mo	15 mo	9 mo	18 mo	3 y
Outcome	Died three months after HSCT from a cardiac complication during severe infection	Died at 14 years from a cardiac complication during influenza infection	No major complication nine years after HSCT (10 years old)	No major complication one year after HSCT (two years old)	No major complication eight months after HSCT (two years old)	No major complication three years after a second HSCT (six years old)

SAMD9L

N = 10

(Gène muté dans le syndrome
ataxie/aplasie)

AM sévère

Monosomie 7 fréquente: 5/10

**Seulement 2 pts avec signes
neurologiques**

SAMD9

N = 6

(gène muté dans le syndrome
MIRAGE)

Hypoplasie médullaire

Monosomie 7 fréquente (5/6)

**Seulement 1 pt avec
phénotype **MIRAGE****

+++ 11/13 pts *SAMD9L/SMAD9* non greffés d'emblée:

- 👉 Amélioration de la NFS**
- 👉 Voire disparition de la monosomie 7 (pour 5 pts)**

Mise en place d'un mosaïcisme somatique

AMAC: conséquences pour la greffe

Bilan pré-greffe:

Temps pour le diagnostic

Bilan des atteintes extra-hématologiques

Sélection d'un donneur familial

+ conseil génétique...

Conditionnement de greffe:

SPECIAL REPORT

Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes

R Peffault de Latour¹, C Peters², B Gibson³, B Strahm⁴, A Lankester⁵, CD de Heredia⁶, D Longoni⁷, F Fioredda⁸, F Locatelli⁹, I Yaniv¹⁰, J Wachowiak¹¹, J Dornadieu¹², A Lawitschka², M Bierings¹³, M Wlodarski¹⁴, S Corbacioglu¹⁵, S Bonanomi¹⁶, S Samarasinghe¹⁷, T Leblanc¹⁸, C Dufour¹⁹ and J-H Dalle^{18,20} on behalf of the Pediatric Working Party (PDWP) and the Severe Aplastic Anemia Working Party (SAAWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

Anticiper!



Exemples de temps nécessaires:

Longueur des télomères: > 1 mois

NGS IBMF : > 1 mois

Etudes sur biopsie de peau : > 3 mois

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite

Dyskeratoses congénitales

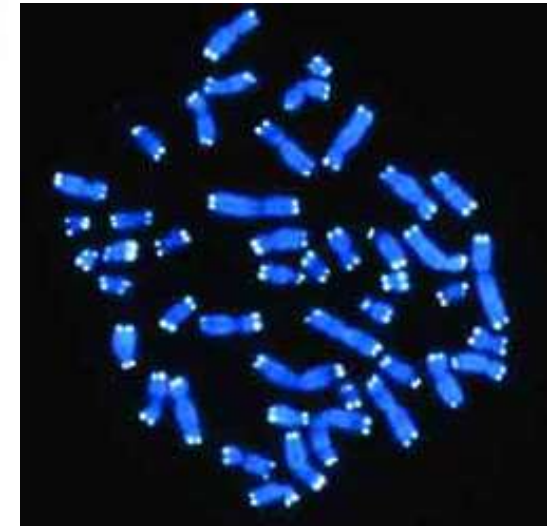
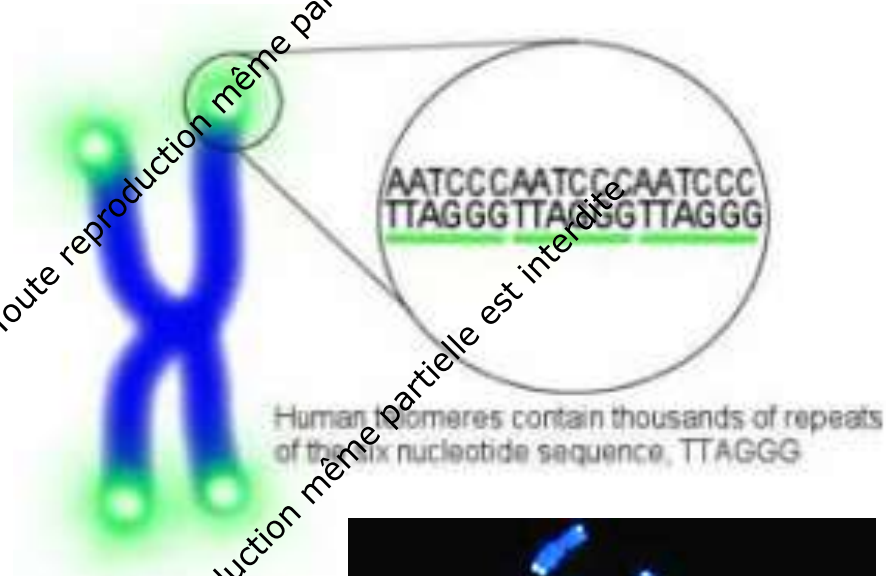
→ téloméropathies

Longueur des télomères:

Environ 9,5 Kb

Déterminée ++ par la L à la naissance & liée à l'âge

Perte de 25 pb/an

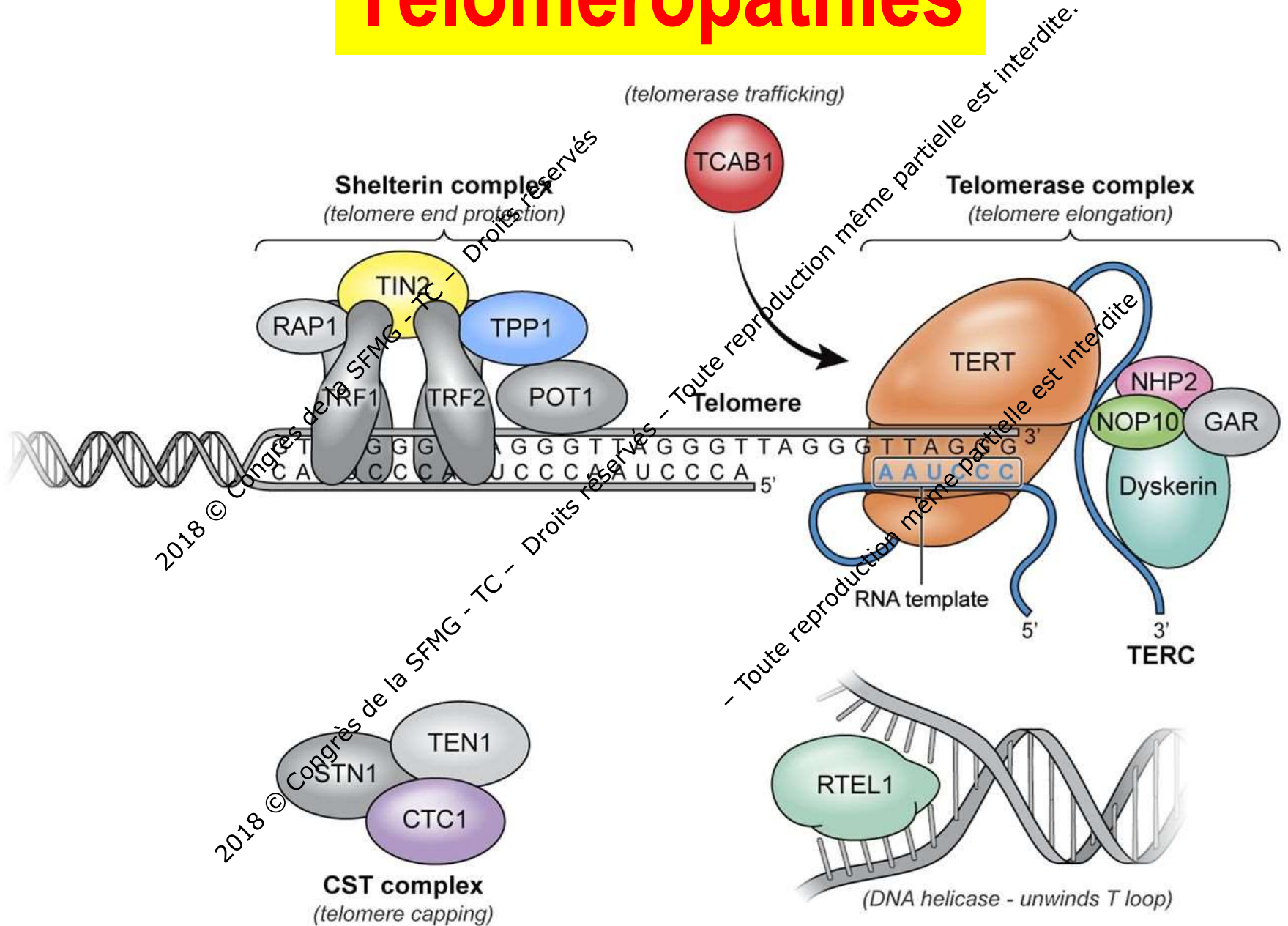


2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

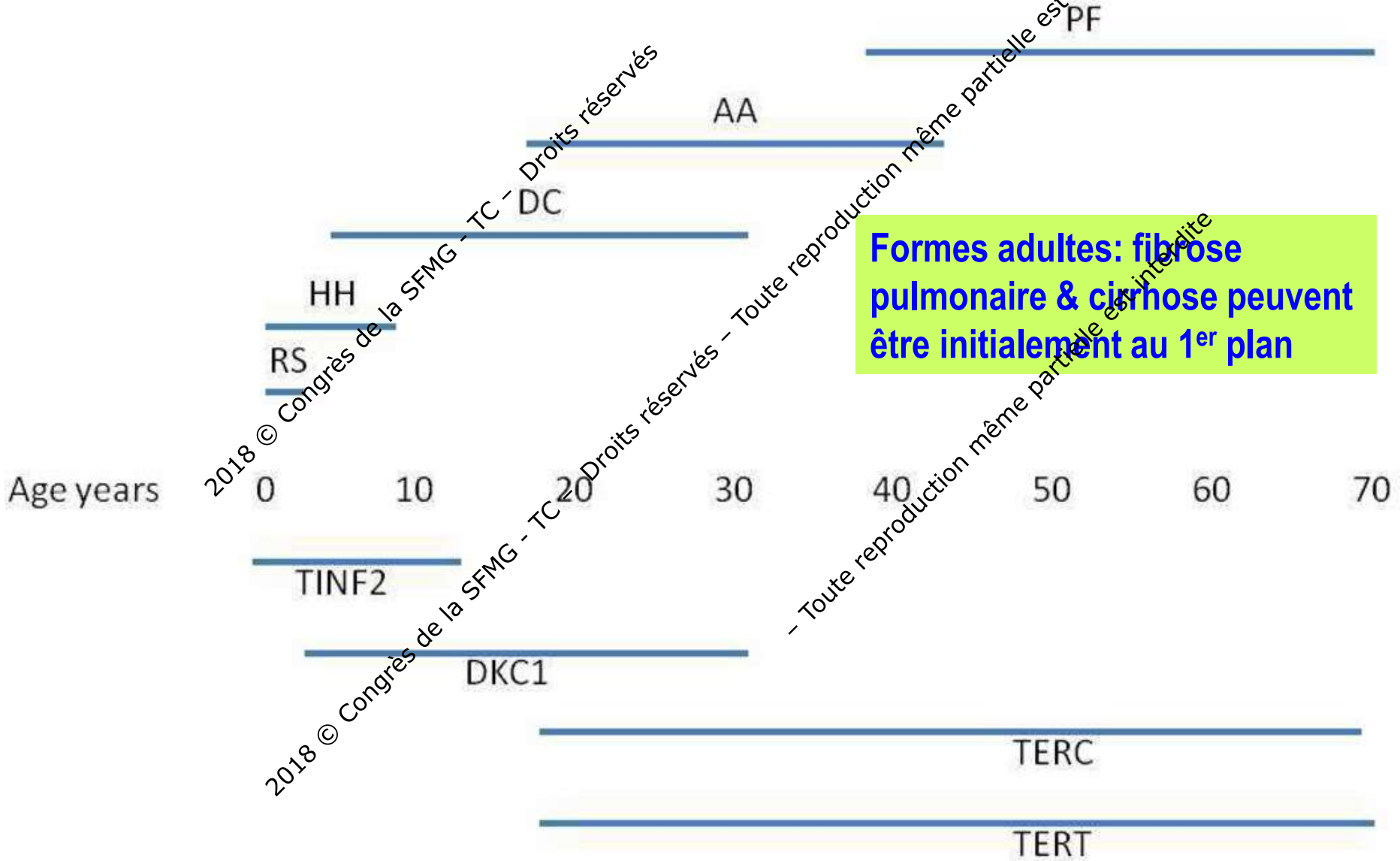
2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite.

Téломéropathies



DC: âge, gènes & phénotype



DC enfants: formes classiques

Dyskératose congénitale

(transmission liée à l'X)

Pré-adolescents & AJA

Triade classique

Pancytopénie 2^{daire}



AMAC TERC/TERT

(transmission AD + a.g.)

Pré-adolescents & AJA

**Peu ou pas de signes
cutaneo-phanériens &
extra-hématologiques**

Pancytopénie

RTEL1

Syndrome de Hoyeraal-Hreidarsson

Congenital hypoplastic thrombocytopenia and cerebral malformations in two brothers. Hoyeraal HM & al. Acta Paediatr Scand, 1970

A syndrome of progressive pancytopenia with microcephaly, cerebellar hypoplasia and growth failure. Hreidarsson S & al. Acta Paediatr Scand, 1988

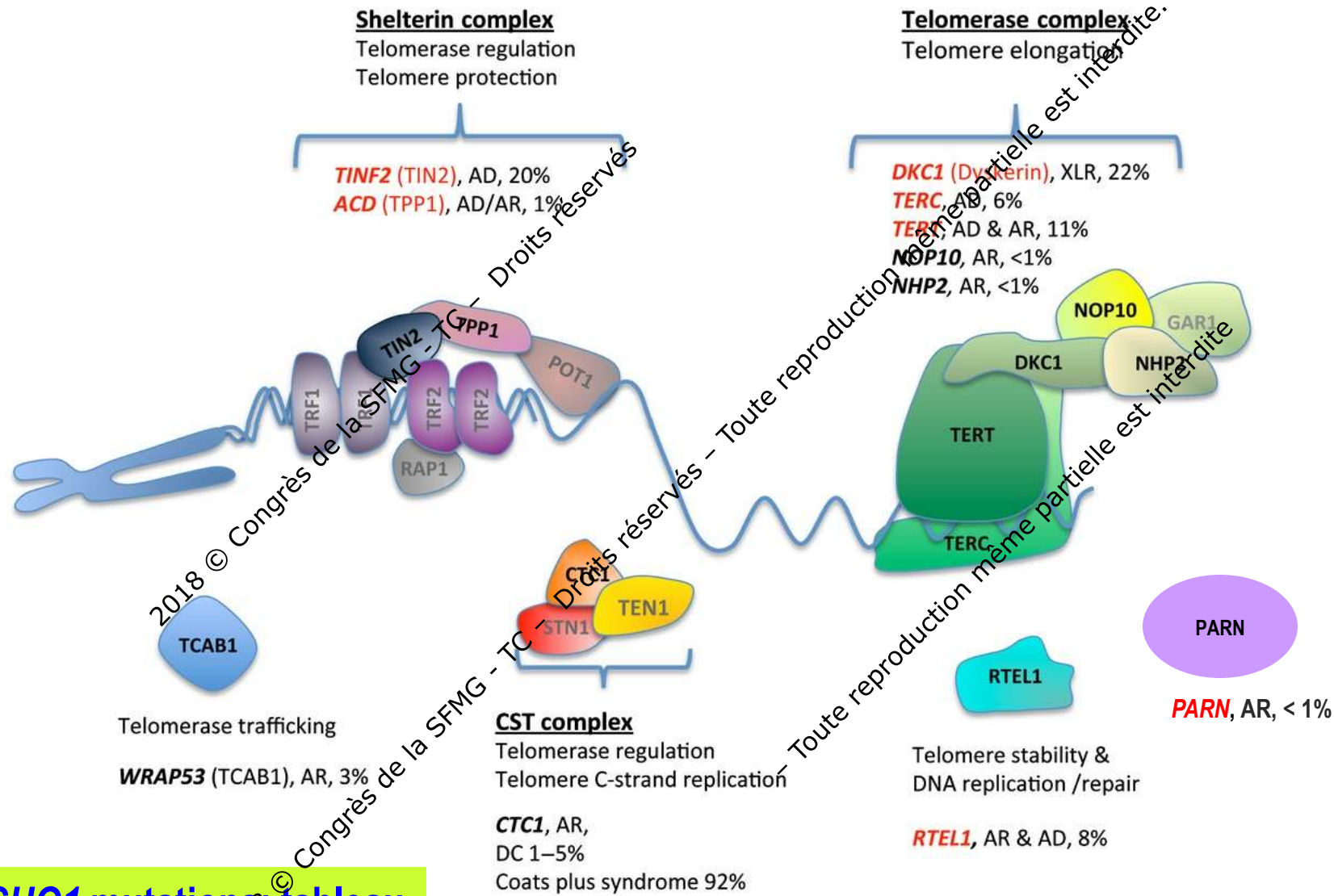
*The **Hoyeraal-Hreidarsson syndrome**; the 4th case of a separate entity with prenatal growth retardation, progressive pancytopenia and cerebellar hypoplasia. Halfs CM & al. Eur J Pediatr, 1995*

Définition d' un HH : forme grave de DC :

4 critères parmi :

- RCIU
- Retard PM
- Microcéphalie
- Hypoplasie cervelet
- DI
- AM

LT < 1^{er} percentile



+ **SHQ1** mutations tableau neurologique HH-like (Bizarro & al, 2017)

(Glousker & al, Br J Haematol 2015
Burriss & al, Pediatr Neurol 2016)

Téломéropathies de transmission AR

1. Syndrome Coats plus

: *CTC1*

: *STN1*

: *POT1*

(phénotype ≠ si mono-allélique)

2. Formes sévères (HH typiquement) par atteinte bi-alléliques de gènes DC mutés classiquement sur un seul allèle

: *TERT*

: *RTEL1*

: *ACD*

} AR ou AD ?

3. Formes rapportées comme de transmission AR

: *NOP10*

: *NHP2*

: *WRAP53* (⇒ *TCAB1*)

: *PARN* (phénotype ≠ si mono-allélique)

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Téломéropathies: formes adultes

Atteintes hématologiques

Modes de révélation:

Thrombopénie d'allure constitutionnelle

Pancytopénie: AM

SMD: diagnostic difficile: différencier dysmyélopoïèse
type IBMF et vrai SMS

➔ Valeur du caryotype et de la biologie moléculaire

Atteintes hématologiques à l'âge adulte

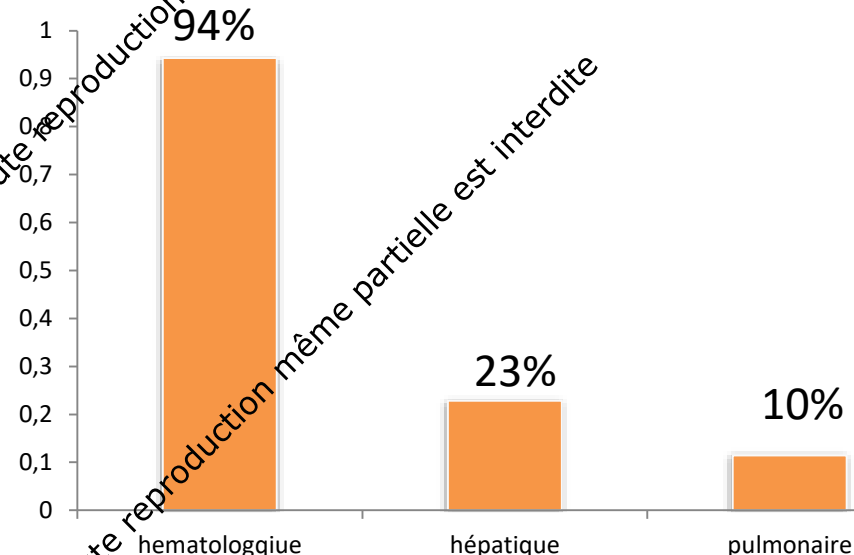
35 cas index diagnostiqués à l'âge adulte

- Age médian 1^{er} symptôme rapporté: 31 ans
- Age médian diagnostic: 40 ans

NFS au diagnostic

- Hb 10,6, VGM 110
- PNN 1,6
- Plaquettes 48 G/L

Télomères < 1^{er} percentile : 24/24



Génétique

51% TERC
1 DKC

40% TERT
2 TINF2

(Courtoisie Flore Sicre de Fontbrune)

ARTICLE

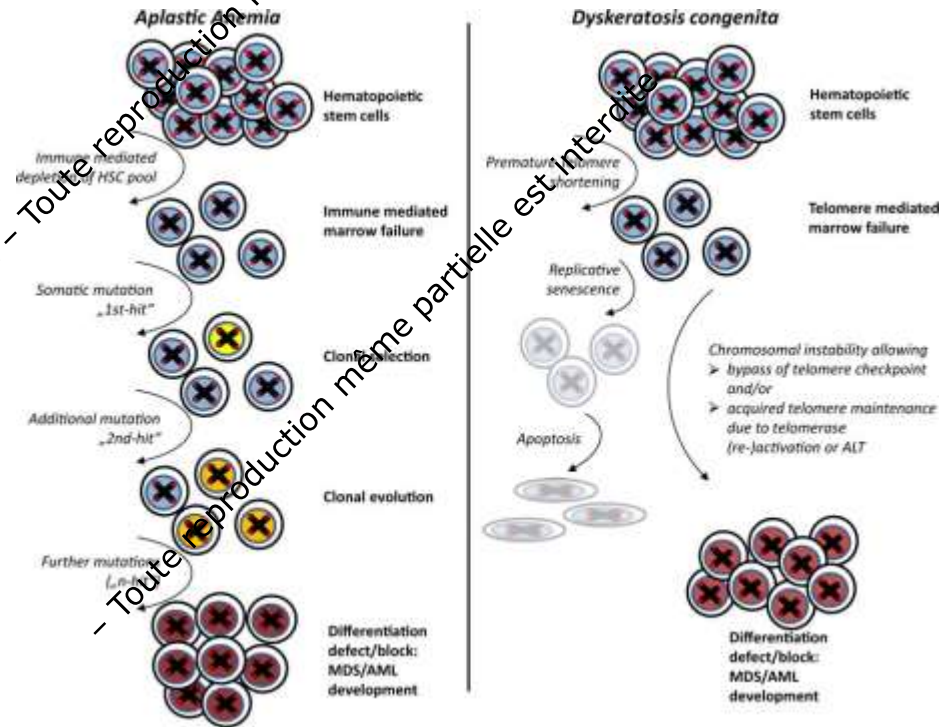
Myelodysplastic syndrome

Recurrent somatic mutations are rare in patients with cryptic dyskeratosis congenita

N = 15

- Age médian: 42 ans (23-60)
- TL: < 1%: 10, 1 à 10%: 3, > 10%: 2
- Tous avec mutation connue: *TERT*: 7, *TERC*: 7, *DKC1*: 1
- Moelle: 13 sans SMD cytologique, 1 SMD, 1 AML

NGS MDS-panel: 1 unique pt avec mutation: *U2AF1*



Téломéropathies

Atteintes extra-hématologiques

Atteintes hépatiques

- Cirrhose cryptogénique
- HTP non cirrhotique liée à hyperplasie nodulaire régénérative = maladie porto-sinusoidale
- Surcharge en fer

Rôle de l'alcool ou autres cofacteurs (stéatose hépatique non alcoolique?)

Aurélie PLESSIER
Hôpital Beaujon, Paris

Atteintes pulmonaires

- Fibroses pulmonaires idiopathiques

80% des familles: AD

Téломéropathies: 25-30%

Rôle +++ tabac

(et haschich: effet 10 à 15x >)

Bruno CRESTANI et Raphael BORIE
Hôpital Bichat, Paris

Correlation of leukocyte telomere length measurement methods in patients with DC and in their unaffected relatives.

3 méthodes : qPCR, flow-FISH et Southern blot

N = 35 pts DC + 53 apparentés non atteints

→ Mesure L des télomères par les 3 méthodes

Bonne corrélation pour SB et flow-FISH

Etude non en faveur de la qPCR

Longueur des télomères en flow-FISH

Femme:

Moyenne: 12,6 %

Médiane: 12,3 %

25^{ème} Percentile: 10,7 %

10^{ème} Percentile: 8,9 %

Homme:

Moyenne: 12,4 %

Médiane: 12,1 %

25^{ème} Percentile: 10,3 %

10^{ème} Percentile: 8,7 %

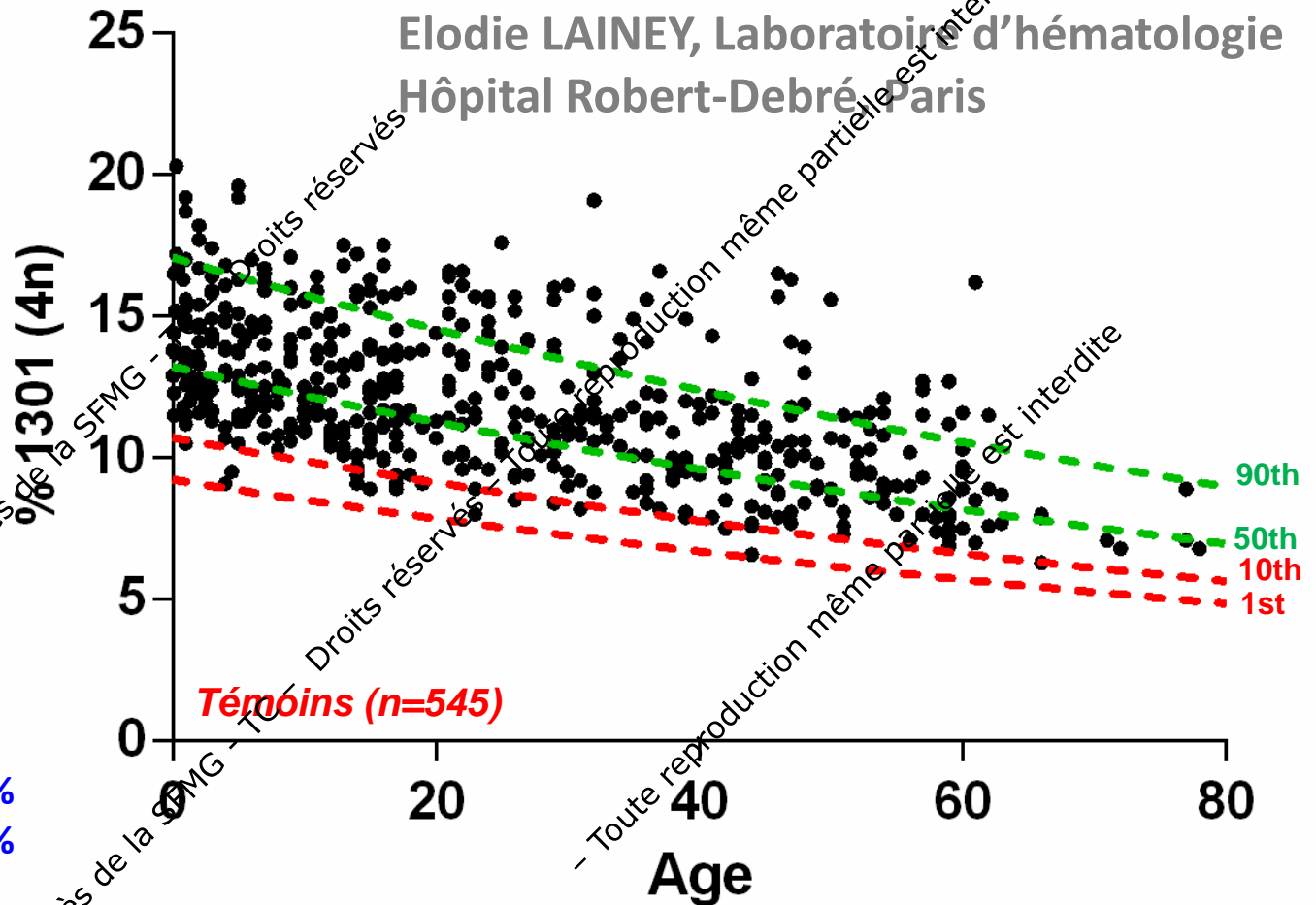
Enfant (<16 ans):

Moyenne: 13,3 %

Médiane: 12,9 %

25^{ème} Percentile: 11,6 %

10^{ème} Percentile: 10,8 %



Interprétation

⇒ Taille > 10^{ème} percentile

: NORMALE

⇒ Taille < 10^{ème} & > 1^{er} percentile

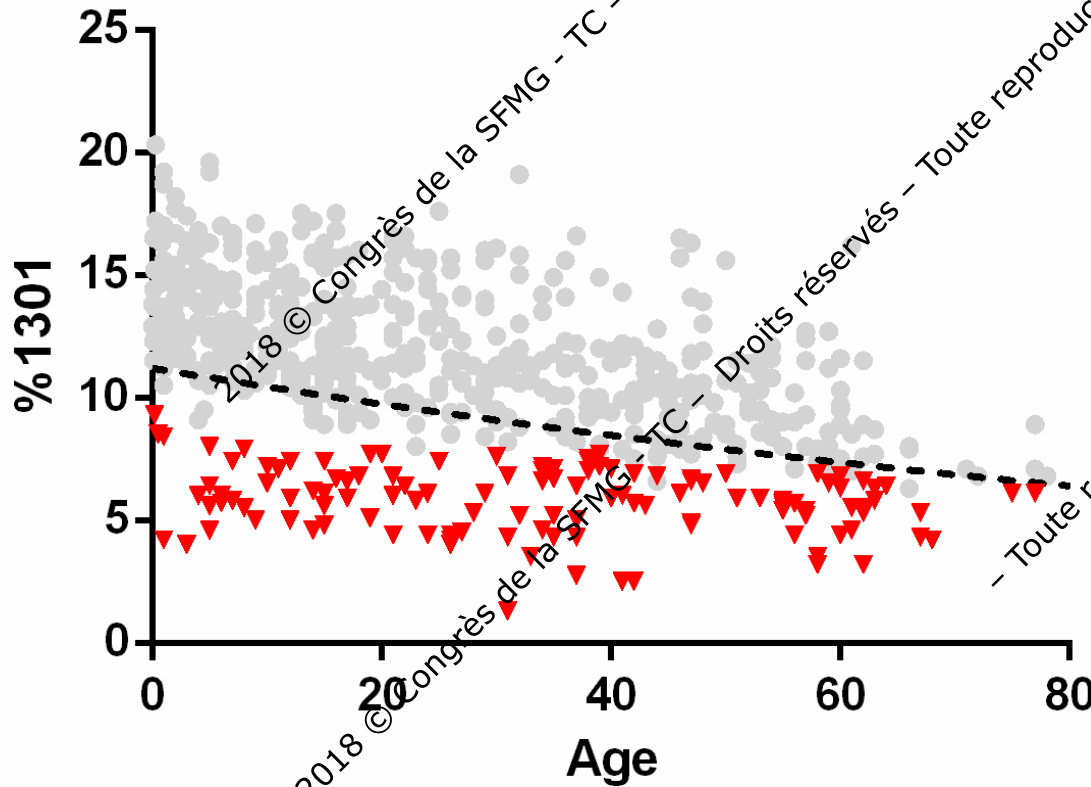
: LIMITE BASSE

⇒ Taille < 1^{er} percentile

: PATHOLOGIQUE

Patients < 1^{er} percentile: N = 166

→ 137 NGS: 95 mutations identifiées (69%)



Gènes:

***TERT* : 35%**

***TERC* : 22%**

***RTEL1* : 10%**

***TINF2* : 8%**

***DKC1* : 3%**

***Autres* : 15%**

Patients avec mutation identifiée

(Courtoisie E. Lainey)

Patients entre le 10^{ème} et le 1^{er} percentile

N = 74 (*cas index*)

→ 10 pts DC: *PTEL1* (4), *TERT* (3), *TERC* (1),
NOP10 (1), *TINF2* (1)

→ 10 pts autres IBMF & JMML, ...: *GATA2*,
RRAS2, *PTPN11*, *TET2*, *DNAJC21*, *RPS19*,
RUNX1, *SMAD9L*, *SRP72*, *WAS*

NB: pas d'information génétique pour 38 pts

(*Courtoisie E. Lainey*)

Téломéropathies: diagnostic génétique

NGS: 11 gènes: Caroline Kannengiesser

Laboratoire de génétique, Hôpital Bichat Paris

Reste complexe:

- **30% des patients sans mutation**
- **hérédité non liée à la présence de la mutation**
- **phénotypes différents selon la présence d'un ou de 2 allèles mutés**
- **mutations sur 2 ou 3 gènes DC différents**

➔ Conseil génétique TRES difficile



Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes

R Peffault de Latour¹, C Peters², B Gibson³, B Strahm⁴, A Lankester⁵, CD de Heredia⁶, D Longoni⁷, F Ficoedda⁸, F Locatelli⁹, I Yaniv¹⁰, J Wachowiak¹¹, J Donadieu¹², A Lawitschka², M Bierings¹³, M Wlodarski¹⁴, S Corbacioglu¹⁵, S Bonanomi¹⁶, S Samarasinghe¹⁷, T Leblanc¹⁸, C Dufour¹⁹ and J-H Dalle^{18,20} on behalf of the Pediatric Working Party (PDWP) and the Severe Aplastic Anemia Working Party (SAAWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

Indication for HSCT. BMF occurs in 80% of patients and is the main indication for HSCT. Clonal evolution (MDS or AML) is also common, owing to the cancer predisposition which characterizes this disorder.²²

Recommendations. Matched sibling donors remain the donors of choice, as mismatched related or UD donors are associated with an inferior outcome.²³ The hypersensitivity to irradiation and chemotherapy, and possible pre-existing organ dysfunction result in a poor survival rate following conventional MAC.²⁴ Fludarabine-containing non-MAC regimens are being increasingly used and will hopefully lead to better outcomes. The expert panel found the literature too scarce to issue any valid recommendations. Many patients with DC will succumb at an early age to non-hematological complications associated with their disease, and this issue should be explored in families of potential transplant recipients.

Outcome of stem cell transplantation in dyskeratosis congenita

N = 94 (EBMT, EWOG-MDS, + US: 1 centre)

1979-2015; 79 > 2000

Age à la greffe : median: 5,8 ans (0-33,5)

: < 20 ans: 81%

Délai diagnostic/greffe: > 2 ans: 59%

Mutation connue: 36%

(TINF2: 47% DKC1: 26%, TERC: 12%, TERT: 12%)

Greffe: caractéristiques

	n	%
Stem cell source		
Bone marrow	58	63
Peripheral blood	22	24
Cord blood	12	13
HSCT donor		
HLA-matched related donor	22	24
HLA-matched unrelated donor	46	51
Mismatched donor	23	25
Conditioning regimen ‡		
Fludarabine + Cyclophosphamide	26	36
Busulfan + Cyclophosphamide	5	7
Fludarabine + Melphalan	4	6
Other	12	16
Exposure to AA and/or RT		
RT only or up to one AA	35	49
One AA + RT or ≥ 2 AA	37	51
<i>In vivo</i> T cell depletion		
Alemtuzumab	22	24
Anti-thymocyte globulin (rabbit or horse)	52	57
Alemtuzumab + anti-thymocyte globulin	2	2
No serotherapy	15	17
GvHD prophylaxis		
CsA alone	19	21
CsA plus other drugs	63	72
Other drugs	6	7

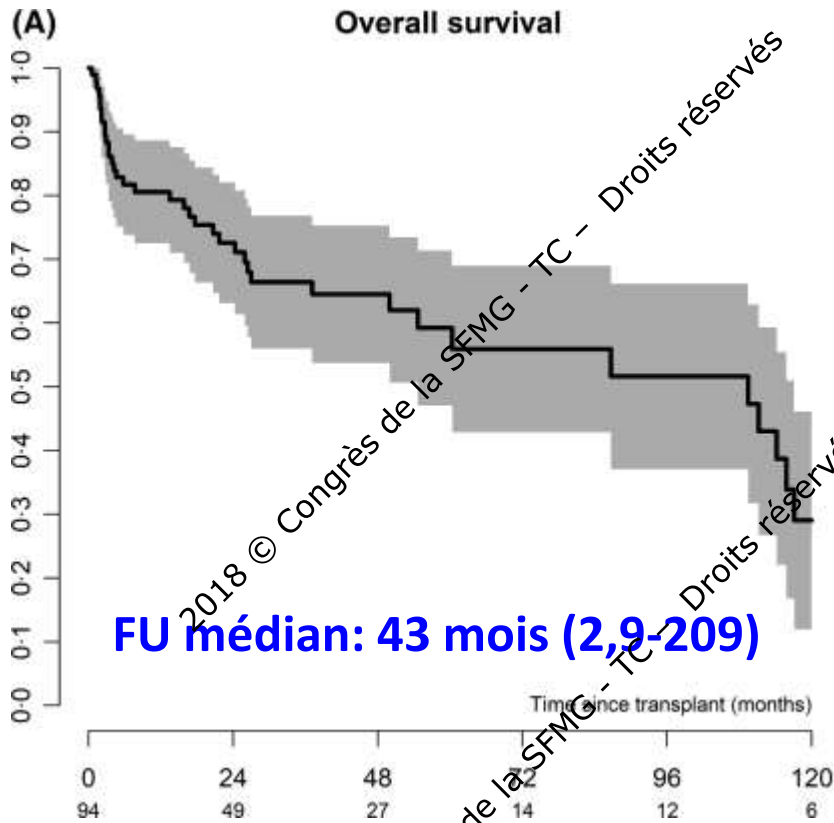
Pas de MAC

4

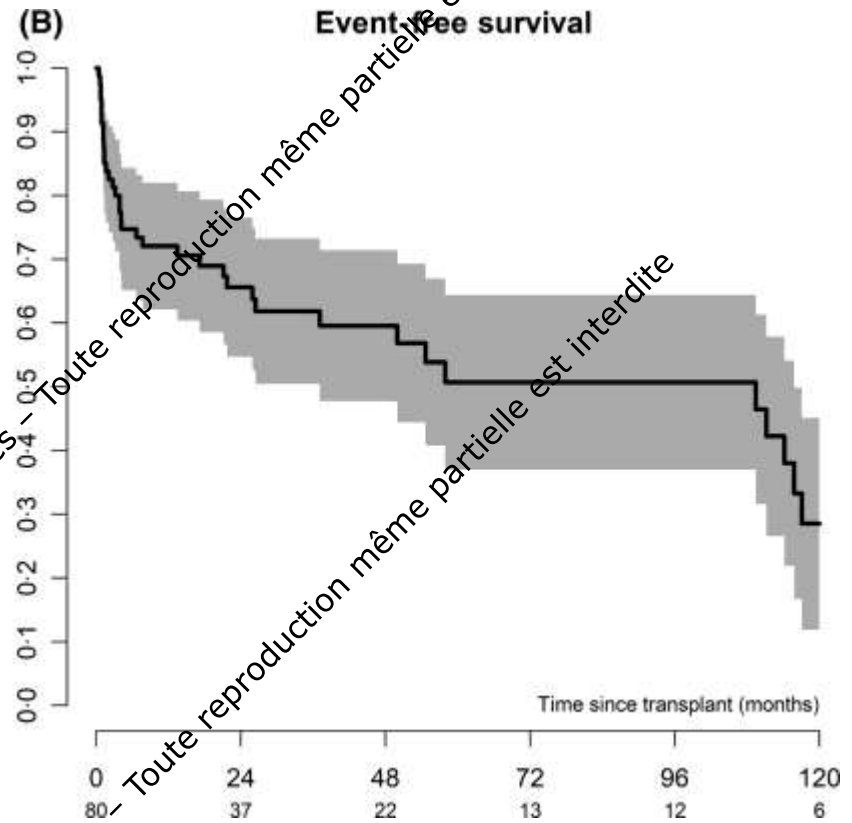
© Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés
 2018

- Toute reproduction même partielle est interdite.

OS & EFS



OS at 3 yr: 66%
OS at 5 yr: 59%
Mortality rate: 41%



Events: graft failure, loss of graft, second transplant, late tumor, Death

NB: GVHc: CI 3 ans: 35%

Analyse univariée

	Three-year OS, % (95% CI)	P-value	Three-year EFS, % (95% CI)	P-value
Age				
<20 years	72 (60–83)	0.017	66 (54–78)	0.076
≥20 years	43 (16–70)		42 (12–72)	
Gender				
Male	61 (49–74)	0.285	58 (45–72)	0.824
Female	80 (64–96)		71 (52–91)	
Time treated				
1979–2000	67 (43–90)		75 (50–99)	
2001–2015	66 (55–78)	0.661	59 (46–72)	0.536
Donor type				
HLA-matched	73 (61–84)	0.069	69 (54–82)	0.04
HLA-mismatched	46 (24–69)		31 (16–63)	
Source of cells				
BM	68 (55–82)		65 (50–79)	
PB	72 (53–91)	0.498	68 (48–87)	0.190
CB	49 (18–82)		42 (9–74)	
Conditioning				
RT only or up to one AA	67 (50–83)	0.926	56 (38–73)	0.152
RT + one AA or ≥2AA	62 (43–82)		69 (49–89)	

AA, alkylating agent; BM, bone marrow; CB, cord blood; CI, confidence interval; EFS, event-free survival; OS, overall survival; PB, peripheral blood; RT, radiotherapy.

Analyse multivariée

	OS		EFS	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Age				
<20 years	1.00		1.00	0.049
>20 years	3.19 (1.24–8.24)	0.016	2.62 (1.00–6.84)	
Donor type				
HLA-matched	1.00*		1.00	
HLA-mismatched	3.00 (1.32–6.84)	0.009	2.78 (1.68–4.51)	0.001

CI, confidence interval; EFS, event-free survival; HLA, human leucocyte antigen; HR, hazard ratio; OS, overall survival.

*Given the non-relevant difference between matched related and matched unrelated donors in the univariate analysis, these two categories were combined together into the matched category in the multivariate analysis.

Recommandations des auteurs

Pas de greffe préemptive: uniquement en cas d'aplasie avec cytopénies sévères (+ SMD)

Bilan des atteintes extra-hématologiques ++ pulmonaires

Modalités:

- Donneur matché: **GENO ou PHENO**
- Conditionnement: **fludarabine + cyclophosphamide**
- Prévention **GVH +++ : alemtuzumab > SAL?**

Etude ANDROTELO (PHRC)

N = 20 patients avec atteinte hématologique (+ 20 pts PNEUMO)

Age > 15 ans

Mutation identifiée

Critères hémato.:

- Pt cytopénique: Hb < 8 g/dL ou tf CG plaquettes < 20 G/L ou tf

CPA, PNN < 0,5 G/L

- Pas de projet allogreffe

2 sites pour les inclusions: SLS & RDB

Danazol 12 mois 800 mg/j

Critères de réponse principal clinique 12 mois:

- Baisse < 5% de la capacité vitale forcée
 - Réponse hématologique globale
- (Tolérance hépatique ++)**

Suivi long terme dans le cadre des CRM

Pas de G aux androgènes
Atteinte hépatique sévère
Thrombose
Pathologie prostatique
Tumeur maligne

Remerciements



**APLASIE
MEDULLAIRE**
centre de référence



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

Site Saint-Louis:

Régis Peffault de la Tour
Florie Sicre de Fontbrune
Isabelle Brindel
Valérie Reibex

Site Robert-Debré:

Thierry Lebanc
Jean-Hugues Dalle
André Baruchel

Laboratoires associés:

Jean Soulier & Nadia Vasquez
Wendy Cucchini
Elodie Lainey & Odile Fenneteau
Caroline Kannengiesser

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite.



2018 © Congrès de la SFMG - TC -- Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC -- Droits réservés -- Toute reproduction même partielle est interdite.

Merci pour votre attention