

Nous avons le plaisir de vous parvenir la 6<sup>ème</sup> Newsletter du centre de référence. Cette année a été marquée par la publication de 2 études internationales multicentriques ([NEJM](#) & [Lancet Hematology](#)) qui ont porté sur l'évaluation de nouveaux inhibiteurs du complément plus puissants (inhibiteurs dits proximaux) chez des patients en mauvaise réponse sous Eculizumab qui offrent de nouvelles perspectives dans la prise en charge de l'**Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne** et les résultats de l'étude européenne RACE dans l'**aplasie médullaire sévère chez l'adulte** dont la publication paraîtra très prochainement dans le New England Journal of Medicine.

Un grand merci à tous pour vos implications dans les différents projets du centre de référence notamment l'observatoire RIME et d'avoir été nombreux à assister à notre journée annuelle.

Très bonne lecture.

**L'équipe du centre de référence vous souhaite de bonnes fêtes de fin d'année.**

**Nous contacter :** [cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr](mailto:cr.aplasiemedullaire.sls@aphp.fr)

**S'informer :** [www.aplasiemedullaire.com](http://www.aplasiemedullaire.com)

*N'oubliez pas de consulter régulièrement notre site avec les actualités mises à jour*

## **Agenda 2022**

**7<sup>ème</sup> Journée annuelle du CR : vendredi 7 octobre 2022.** Elle sera proposée en présentielle au musée des moulages à Saint-Louis et en visioconférence.

Vous pouvez nous faire part dès à présent de vos souhaits de thématique pour la journée annuelle 2022. Nous les soumettrons au COPIL du centre de référence.

## **Mise à jour du PNDS en 2022**

**Re-Labelisation des centres de référence :** à ce jour, la date de l'appel à projet n'est pas connue. Le CR souhaite étendre ses centres de compétence pour une meilleure couverture nationale notamment dans les régions Est et Ouest.

## **Labélisation des laboratoires de biologie médicale de référence**

Le 15 juillet 2021 est paru l'arrêté fixant la labellisation des laboratoires de biologie médicale de référence <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043814641> avec les laboratoires de référence pour le diagnostic intégratif des aplasies médullaires (Pr Jean Soulier, Hôpital Saint-Louis), de l'anémie de Blackan-Diamond (Pr Lydie da Costa, Hôpital Robert Debré), de l'évaluation de la longueur des télomères (Dr Elodie Lainey, Hôpital Robert Debré), de génétique constitutionnelle des Téloméropathies (Pr Caroline Kannengiesser, Hôpital Bichat), de l'Exploration du Complément (Pr Véronique Frémeaux-Bacchi, Hôpital HEGP), de la recherche et quantification de clone HPN (Pr Oriane Wagner-Ballon à l'hôpital Henri Mondor, Dr Magali Legarff-Tavernier à la Pitié-Salpêtrière et Dr DRENOU Bernard au GHR Mulhouse et Sud Alsace.

## **Appel à projets 2021**

L'**association HPN France-Aplasia Médullaire** finance 2 bourses de recherche de 15 000 euros pour tout projet sur les thématiques suivantes : compréhension de l'origine de la maladie, développement de prise en charge thérapeutique, prise en compte et évaluation de la fatigue. Retrouver le texte de l'appel à projet en collaboration avec la Fondation Maladies Rares

<https://fondation-maladiesrares.org/wp-content/uploads/2021/11/HPN-AAP-2021-Texte.pdf>

La date limite pour candidater est le 04/01/2022.

**Information générale COVID-19 et vaccination** : les recommandations ont été mises à jour en décembre 2021 et sont disponibles sur notre site internet [Lire les recommandations](#)

## Observatoire RIME

A ce jour, plus de 1300 patients sont inclus dans l'observatoire répartis sur environ 70 centres, plus de 1500 échantillons (sang, moelle ou peau). Les études secondaires issues de l'observatoire RIME sont décrites sur notre site internet.

Les [formulaires d'inclusion et de suivi](#) ont été mis à jour et sont disponibles et téléchargeables également sur notre site. Merci de les diffuser autour de vous.

Dans le cadre du projet Fanconi et Fertilité (Dr Flore Sicre de Fontbrune), des auto-questionnaires patient(e)s ont été élaborés pour tout patient âgé de plus de 15 ans. N'hésitez pas à contacter le CR pour plus d'information. [Questionnaires](#)

## Documents d'information

Le CR poursuit la réalisation de livrets d'information destinés aux patients mais également aux professionnels de santé. Un document de recommandations générales de suivi des patients atteints de Maladie de Fanconi destinés aux médecins généralistes a été élaboré et est disponible et [téléchargeable sur notre site](#).

## Recherche Clinique

▪ **Protocoles ouverts aux inclusions, à venir<sup>&</sup> ou en cours de mise en place<sup>§</sup>**

Retrouver plus d'informations sur les protocoles thérapeutiques sur notre site internet [Les protocoles de recherche clinique](#)

Retrouver tous les Appels à Projets sur le [site marih.fr](#)

## Recherches Institutionnelles :

- **PHRC ANDROTELO** multicentrique (Dr Flore Sicre de Fontbrune,) : essai bayésien de phase I/II qui évalue l'efficacité et la tolérance du danazol chez les patients ayant une atteinte hématologique ou pulmonaire sévère liée à une téloméropathie ([NCT 03710356](#)). **Encore 6 mois pour inclure des patients dans la state hématologique**
- **PHRC HAPLO-EMPTY** ([NCT 05126849](#)) : Haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide in patients with acquired refractory aplastic anemia: a nationwide phase II study (Pr Régis Peffault de Latour)
- **§PHRC HAPLO-RESCUE** ([NCT 05126186](#)): Haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for rescuing patients with graft failure: a phase II study (Pr Régis Peffault de Latour). *Essai autorisé – ouverture début 2022*
- **&PHRC UpFrontMUD**: Up-front Matched Unrelated Donor Transplantation in Pediatric Patients with Idiopathic Aplastic Anemia: a phase II feasibility study (Pr Jean-Hugues Dalle & Pr Régis Peffault de Latour). *Courant 1er semestre 2022*
- **Etude EMAA** (Clinique ULM, Allemagne, [NCT02773225](#)) : Efficacité et tolérance de l'eltrombopag auprès de patients atteints d'aplasie médullaire modérée acquise traités avec de la ciclosporine. Saint-Louis

## Recherches industrielles

- ✓ **Etude APPLY-HPN** (NOVARTIS) : A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody ([NCT04558918](#)). Saint-Louis, Nancy, Lille, Lyon et Toulouse sont centres investigateurs.
- ✓ **Etude R7257-RAA-1947** (REGENERON) : A Phase 1 / 2 Study of REGN7257 (anti-interleukin 2 receptor subunit gamma (IL2RG) monoclonal antibody) in patients with severe aplastic anemia that is refractory to or relapsed on immunosuppressive therapy ([NCT 04409080](#))
- ✓ **Etude APPOINT** (NOVARTIS) : Etude multicentrique, à un seul bras, en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'iptacopan administré par voie orale deux fois par jour chez des patients adultes

atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) naïfs de traitement par inhibiteur du complément. Saint-Louis, Nice et Montpellier sont centres investigateurs. ([NCT04820530](#))

- ✓ **Etude REDEEM-1 - BCX9930-202** (BIOCRYST) : Etude randomisée, en ouvert, multicentrique, à groupes parallèles pour évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance d'une monothérapie orale par BCX9930 dans le traitement de l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne chez des sujets ayant une réponse insuffisante à un traitement par inhibiteur de C5 ([NCT 05116774](#)).
- ✓ **Etude CLNP023C12001B** (NOVARTIS) : Etude d'extension en ouvert, multicentrique, ayant pour but de caractériser la tolérance et la sécurité d'emploi à long terme de l'iptacopan (LNPO23) chez des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ayant terminé des études de phase II et III évaluant l'iptacopan (NCT 04747613).
- ✓ **Etude ALXN2040-PNH-301** (ALEXION) : Étude de phase III portant sur le danicopan (ALXN2040) associé à un inhibiteur du C5 (eculizumab ou ravulizumab) chez des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) qui présentent une hémolyse extravasculaire (HEV) symptomatique (NCT 04469465). Saint-Louis, Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nice, saint-Quentin sont centres recruteurs.

### Publications des 6 derniers mois du Centre de référence

How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. Risitano AM, Peffault de Latour R. Br J Haematol. 2021 Aug 5. doi: 10.1111/bjh.17753. Online ahead of print. [PMID: 34355382](#)

Improved collection of hematopoietic stem cells and progenitors from Fanconi anemia patients for gene therapy purposes. Sevilla J, Navarro S, Rio P, Sánchez-Domínguez R, Zubicaray J, Gálvez E, Merino E, Sebastián E, Azqueta C, Casado JA, Segovia JC, Alberquilla O, Bogliolo M, Román-Rodríguez FJ, Giménez Y, Larcher L, Salgado R, Pujol RM, Hladun R, Castillo A, Soulier J, Querol S, Fernández J, Schwartz J, García de Andoín N, López R, Catalá A, Surralles J, Díaz-de-Heredia C, Bueren JA. Mol Ther Methods Clin Dev. 2021 Jun 12;22:66-75. doi: 10.1016/j.omtm.2021.06.001. eCollection 2021 Sep 10. [PMID: 34485595](#)

Secondary malignancies after transplantation for aplastic anemia. Socié G, Peffault de Latour R. Bone Marrow Transplant. 2021 Oct;56(10):2324-2325. [PMID: 34234294](#)

Pegcetacoplan versus Eculizumab in PNH. Reply. Hillmen P, Risitano AM, Peffault de Latour R. N Engl J Med. 2021 Oct 28;385(18):1725-1726. doi: 10.1056/NEJMc2106424. [PMID: 34706185](#)

Telomeropathies: A study of 15 cases. Antoine P, Terriou L, Lefèvre G, Kannengiesser C, Sanges S, Launay D, Sobanski V, Hachulla É, Louvet A, Willemin MC, Renaut-Marceau A, Lainey E, Sicre de Fontbrune F, Farhat MM. Rev Med Interne. 2021 Oct 11:S0248-8663(21)00705-0. doi: 10.1016/j.revmed.2021.09.003. [PMID: 34649755](#)

Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. Bone Marrow Transplant . 2021 Oct;56(10):2600-2602. doi: 10.1038/s41409-021-01372-0. Epub 2021 Jul 5. [PMID: 34226670](#)

A new step in understanding stem cell mobilization in patients with Fanconi anemia: A bridge to gene therapy. Diana JS, Manceau S, Leblanc T, Magnani A, Magrin E, Bendavid M, Couzin C, Joseph L, Soulier J, Cavazzana M, Lefrère F. Transfusion. 2021 Nov 9. doi: 10.1111/trf.16721. [PMID: 34751952](#)

Determinants of survival after lung transplantation in telomerase-related gene mutation carriers: a retrospective cohort. Phillips-Houlbracq M, Mal H, Cottin V, Gauvain C, Beier F, Sicre de Fontbrune F, Sidali S, Mornex JF, Hirschi S, Roux A, Weisenburger G, Roussel A, Wémeau-Stervinou L, Le Pavec J, Pison C, Marchand Adam S, Froidure A, Lazor R, Naccache JM, Jouneau S, Nunes H, Reynaud-Gaubert M, Le Borgne A, Boutboul D, Ba I, Boileau C, Crestani B, Kannengiesser C, Borie R; OrphaLung network. Am J Transplant. 2021 Dec 1. [PMID: 34854205](#)

## **Suivi du projet « Errance diagnostique » porté par la filière MaRIH (Appel d'offre DGOS)**

Un guide de codage destiné aux acteurs locaux des différents CH et CHU a été élaboré conjointement avec la filière MaRIH. Ce guide a pour objectif d'accompagner les centres à compléter les items du module « diagnostic » dans BaMaRa de façon homogène pour une aplasie médullaire acquise (AMA) et constitutionnelle (AMC), en complément du guide des variables BaMaRa. L'errance diagnostique constitue un enjeu majeur dans le cadre du 3ème plan national maladies rares (PNMR) et, pour les aplasies médullaires cela concerne les patients candidats à la pré-indication du PFMG à savoir les aplasies médullaires d'allure constitutionnelle. Ce document est disponible sur notre site internet [guide de codage BaMaRa](#).