

Ali T Taher
Sujit S Sheth
Khaled M Musallam



Hematology



Fast Facts

Syndromes thalassémiques

Karger

HEALTHCARE



Syndromes thalassémiques

Ali T Taher MD PhD FRCP

Professeur en médecine, hématologie et oncologie
Directeur du Naef K. Basile Cancer Institute
Vice-président de la recherche, département de médecine interne
Directeur fondateur du programme de recherche
Faculté de médecine
Centre médical de l'Université américaine de Beyrouth
Beyrouth, Liban

Sujit S Sheth MD

Responsable du service d'hématologie-oncologie pédiatrique
Weill Cornell Medicine
New York, États-Unis

Khaled M Musallam MD PhD

Directeur de recherche, Burjeel Holdings
Thalassemia Center, Burjeel Medical City
Abu Dhabi, Émirats arabes unis

Déclaration d'indépendance

Cet ouvrage se veut aussi objectif et pratique que possible.
Toutes les idées pour son amélioration sont les bienvenues à : fastfacts@karger.com

Fast Facts : les syndromes thalassémiques
Première édition 2023

Texte © 2023 Ali T Taher, Sujit S Sheth, Khaled M Musallam
© 2023 dans cette édition S. Karger Publishers Ltd

S. Karger Publishers Ltd, Merchant House, 5 East St. Helen Street, Abingdon,
Oxford OX14 5EG, Royaume-Uni

L'ouvrage peut être commandé par téléphone, courriel ou sur le site Internet.
Veuillez appeler le +41 61 306 1440 ou envoyer un courriel à orders@karger.com
Pour commander sur le site Internet, veuillez vous rendre sur karger.com.

Fast Facts est une marque déposée de S. Karger Publishers Ltd.

Tous droits réservés. La reproduction, l'archivage dans un système de récupération, la transmission sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, électronique, mécanique, photocopie, enregistrement ou autre, même partiel, de cette publication sont soumis à l'autorisation expresse préalable de la rédaction.

Les droits de Ali T. Taher, Sujit S. Sheth et Khaled M. Musallam reconnus comme les auteurs de cet ouvrage ont été déposés conformément aux dispositions du Copyright, Designs & Patents Act 1988 Sections 77 et 78.

L'éditeur et les auteurs ont tout mis en œuvre pour garantir l'exactitude de cet ouvrage, mais ne sauraient être tenus responsables en cas d'erreur ou d'omission.

Pour tous les médicaments, veuillez consulter l'étiquette du produit autorisé dans votre pays pour les informations de prescription.

Les marques enregistrées et déposées utilisées dans cet ouvrage, même lorsqu'elles ne sont pas caractérisées comme telles, ne doivent pas être considérées comme non protégées par la loi.

Une archive CIP pour le titre est disponible auprès de la British Library (Bibliothèque nationale britannique).

ISBN 978-3-318-07149-8

Taher AT (Ali)
Fast Facts : syndromes thalassémiques/
Ali T Taher, Sujit S Sheth, Khaled M Musallam

Illustrations par Graeme Chambers, Belfast, Royaume-Uni.
Typographie par Amnet, Chennai, Inde.
Imprimé au Royaume-Uni par Xpedient Print.

Avec l'aimable contribution d'Agios, sans laquelle ce livret n'aurait pu être réalisé. Agios n'a eu aucune influence sur le contenu et tous les articles ont fait l'objet d'une révision éditoriale indépendante.

Glossaire et liste des abréviations	5
Introduction	7
Que sont les syndromes thalassémiques ?	9
Approche moléculaire et classification	15
Physiopathologie et manifestations de la maladie	25
Complications cliniques et prise en charge	37
Nouvelles thérapies	51
Ressources utiles	65
Index	67

Glossaire et liste des abréviations

ARNm : acide ribonucléique messager

ARNsi : petit ARN interférant

ATP : adénosine triphosphate

CHF : concentration hépatique en fer

CRISPR-Cas : « clustered regularly interspaced short palindromic repeats » (courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées) liées aux nucléases Cas9 ; enzymes utilisées dans l'édition génomique

FDA : Food and Drug Administration (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

GDF11 : growth and differentiation factor 11 ; facteur de croissance et de différenciation régulateur de la maturation des réticulocytes et de la formation des globules rouges

GR : globule rouge

Hb : hémoglobine

HbA : hétérodimère d'hémoglobine comprenant deux chaînes de globine α et deux chaînes de globine β

HbA₂ : hétérodimère d'hémoglobine comprenant deux chaînes de globine α et deux chaînes de globine δ

Hb Barts : tétramère d'hémoglobine comprenant quatre chaînes de globine γ ; la détection de l'Hb Barts lors du dépistage néonatal est évocatrice d'une α -thalassémie

HbCS : hémoglobine Constant Spring ; une forme d'hémoglobine résultant d'un codon-stop muté dans un gène de globine α , entraînant une chaîne α allongée

HbE : une variante structurelle de l'hémoglobine β

HbF : hétérodimère d'hémoglobine comprenant deux chaînes de globine α et deux chaînes de globine γ ; cette forme d'hémoglobine prédomine pendant la vie foetale et peu après la naissance, avant de diminuer

Hb Gower 1 : forme d'hémoglobine produite au cours du développement embryonnaire comprenant deux chaînes ζ et deux chaînes ϵ

Hb Gower 2 : forme d'hémoglobine produite au cours du développement embryonnaire comprenant deux chaînes α et deux chaînes ϵ

HbH : forme d'hémoglobine composée de tétramères de globines β

Hb Portland : forme d'hémoglobine produite au cours du développement embryonnaire comprenant deux chaînes ζ et deux chaînes γ

Hémoglobinose H (ou maladie HbH) : forme d' α -thalassémie résultant de l'inactivation (suite à une mutation ou une délétion) de trois gènes de globine α entraînant un excès de chaînes de globine β et la formation d'HbH. Il existe deux formes d'hémoglobinose H : délétionnelle (dans laquelle trois gènes de globine α sont supprimés) et non délétionnelle (dans laquelle deux gènes de globine α sont supprimés et un est affecté par mutation, comme dans la forme Constant Spring)

HPFH : persistance héréditaire de l'hémoglobine foetale (hereditary persistence of fetal hemoglobin) ; syndrome bénin dans lequel une production significative d'HbF continue pendant la période postnatale au lieu de décliner après la naissance

HSCT : greffe de cellules souches hématopoïétiques (hematopoietic stem cell transplantation)

IE : érythropoïèse inefficace (ineffective erythropoiesis)

IRM : imagerie par résonance magnétique

KLF1 : erythroid Kruppel-like factor ; facteur de transcription qui contrôle le passage de la production de l'hémoglobine foetale à l'hémoglobine postnatale (« adulte ») en activant l'expression du gène de la globine β et du gène *BCL11A*. KLF1 est un répresseur clé du gène de la globine γ

OAS : oligonucléotides antisens

PK : pyruvate kinase

TALEN : nucléase effectrice de type activateur de transcription (transcription activator-like effector nuclease)

TDT : thalassémie dépendante des transfusions, également appelée thalassémie majeure

TGF- β : facteur de croissance β transformant

TMPRSS6 : protéase transmembranaire à sérine 6

TNDT : thalassémie non dépendante des transfusions, également appelée thalassémie intermédiaire

ZFN : nucléases à doigt de zinc (zinc finger nucleases) ; enzymes utilisées dans l'édition génomique

Introduction

Les syndromes thalassémiques forment un groupe hétérogène de troubles héréditaires dont le point commun sous-jacent est la production désordonnée d'hémoglobine (Hb). Le spectre des affections est large, parmi lesquelles les formes les plus sévères dépendant de la transfusion imposent un fardeau important aux personnes affectées et aux systèmes de soins de santé. L'impact sur les patients atteints de thalassémie non dépendante des transfusions peut également être considérable.

La prise en charge de la thalassémie est complexe et requiert l'expertise d'une équipe multidisciplinaire de professionnels de la santé. Les transfusions sanguines, qu'elles soient régulières tout au long de la vie ou occasionnelles, restent l'approche thérapeutique centrale. La survie s'améliore grâce à un meilleur suivi et à une meilleure prise en charge de la surcharge en fer associée aux formes de la maladie dépendantes et non dépendantes des transfusions.

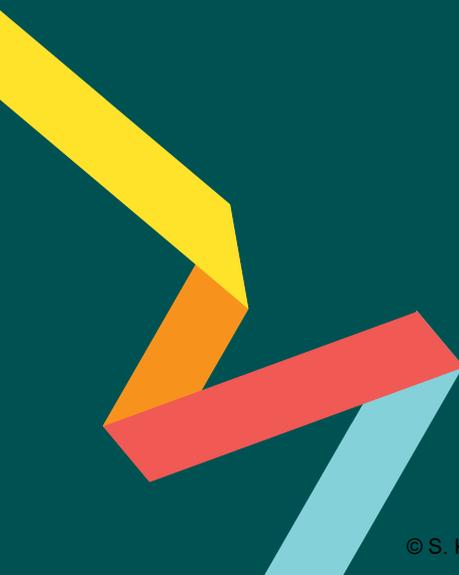
Une meilleure compréhension de la physiopathologie sous-jacente aux syndromes thalassémiques a permis d'identifier des cibles potentielles pour de nouvelles thérapies et de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à réduire ou à supprimer les besoins en transfusions, à améliorer les taux d'Hb et à prévenir ou réduire la surcharge en fer.

Fast Facts : syndromes thalassémiques apporte une information concise et complète sur les syndromes thalassémiques, les morbidités associées et les approches thérapeutiques actuelles. Ce livret donne également un aperçu de certaines des nouvelles thérapies qui font actuellement l'objet d'essais cliniques ou qui ont été récemment approuvées (voir chapitre 5) et qui pourraient changer la vie des patients atteints de thalassémie. Nous espérons que les lecteurs trouveront cette ressource à la fois intéressante et utile.



Hematology

1 Que sont les syndromes thalassémiques ?



HEALTHCARE

Les syndromes thalassémiques sont des troubles quantitatifs héréditaires de l'hémoglobine (Hb) qui se traduisent par un large spectre de maladies, allant de l'état de porteur asymptomatique léger à une forme sévère nécessitant des transfusions. Dans leur forme la plus sévère, les syndromes constituent un important fardeau, avec une myriade de complications, entraînant une morbidité importante et, une réduction potentielle de l'espérance de vie.

La thalassémie a été décrite pour la première fois en 1925 par Cooley et Lee chez des patients présentant une anémie sévère, une splénomégalie et une maladie osseuse, et a été initialement appelée « anémie de Cooley », décrivant vraisemblablement la bêta-thalassémie.¹

« Thalassémie » est un terme grec qui signifie approximativement la « mer dans le sang ». La mer à laquelle il est fait référence ici est la Méditerranée, parce que, à l'origine, cette anémie était plus fréquemment observée chez les personnes originaires des côtes grecques et italiennes et des îles avoisinantes. Ce terme désigne aujourd'hui plus largement un groupe hétérogène de troubles ayant pour point commun une biosynthèse désordonnée de la chaîne de globine.

Au cours du siècle dernier, les connaissances sur l'hérédité et sur la physiopathologie des syndromes thalassémiques ont considérablement augmenté et nous réalisons aujourd'hui qu'il existe une grande hétérogénéité dans leurs manifestations cliniques, bien que la base sous-jacente de ces troubles soit très similaire. Le type de syndrome dépend de la chaîne de globine affectée : les alpha (α) et bêta (β) thalassémies sont les plus courantes ; les gamma (γ), delta- (δ) et autres thalassémies sont beaucoup moins fréquentes.

Épidémiologie

Les thalassémies comptent parmi les maladies génétiques les plus répandues dans le monde². Elles sont présentes dans presque tous les groupes ethniques, mais sont plus fréquentes sur le pourtour méditerranéen et dans les régions tropicales et subtropicales d'Asie et d'Afrique. Les régions particulièrement touchées s'étendent de la Méditerranée à la côte pacifique de la Chine, en passant par la péninsule arabe, l'Irak, l'Iran, le sous-continent indien et l'Asie du Sud-Est (figure 1.1).³ Les deux sexes sont concernés de manière égale.

On ne dispose pas de données précises sur l'incidence et la prévalence, mais on estime qu'environ 1,5 % de la population mondiale est porteuse d'une seule mutation de la β -thalassémie, soit 80 à 90 millions de personnes, dont la plupart vivent en Asie.⁴ Environ 46 000 personnes naissent chaque année avec une mutation thalassémique sur les deux gènes de la globine β , dont près de la moitié devra recevoir des transfusions.⁵ On estime que 20 % des personnes en Asie, principalement en Asie du Sud-Est et en Chine, ainsi qu'environ 5 % de la population africaine sont porteuses de l' α -thalassémie, et qu'environ 1 million de personnes dans le monde sont atteintes d'une forme d' α -thalassémie. Les importantes migrations qui ont eu lieu dans les quelques 100 dernières années font que les thalassémies sont aujourd'hui répandues dans le monde entier, la β -thalassémie n'étant cependant pas encore particulièrement répandue dans la majeure partie de l'Afrique subsaharienne.⁶⁻⁹

Comme la drépanocytose, la thalassémie est plus fréquente dans les régions où le paludisme est ou a été endémique. La fréquence du gène de la thalassémie est élevée et stable dans les populations durablement exposées au paludisme. Il est probable que les individus qui sont hétérozygotes pour la thalassémie ont un avantage en termes de survie dans les zones où le paludisme est endémique, avec des infections moins graves et un impact moindre du paludisme sur les capacités de reproduction.^{10,11}

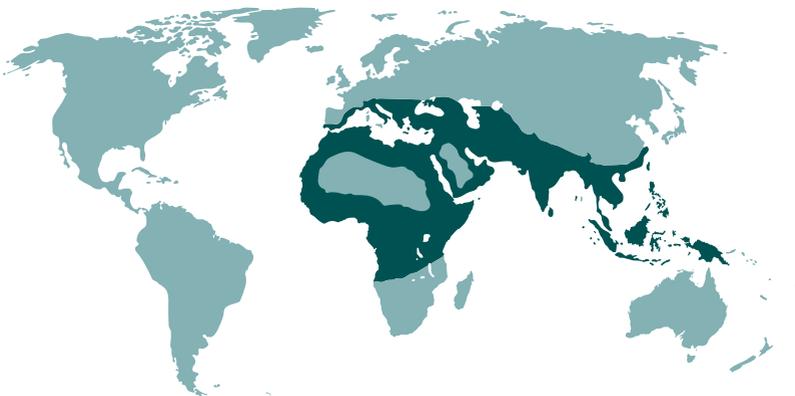


Figure 1.1 Régions du monde où la thalassémie est endémique. Adaptée d'après Weatherall 1997.³



Points clés – Que sont les syndromes thalassémiques ?

- Les syndromes thalassémiques forment un groupe hétérogène de troubles héréditaires avec comme point commun sous-jacent une biosynthèse désordonnée de la chaîne de globine.
- C'est en Asie que les thalassémies sont les plus répandues, mais les migrations des 100 dernières années font qu'elles sont désormais présentes dans le monde entier.
- Les α et β -thalassémies sont les plus courantes ; les γ , δ et autres thalassémies sont beaucoup moins fréquentes.
- La fréquence du gène de la thalassémie est élevée et stable dans les populations exposées de façon chronique au paludisme et les individus hétérozygotes pour la thalassémie semblent avoir un avantage en termes de survie dans les zones où le paludisme est endémique.

Références

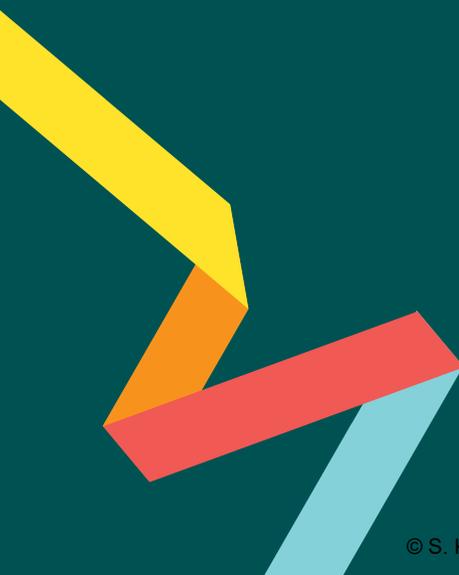
1. Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr Soc* 1925;37:29.
2. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2018;391:155–67.
3. Weatherall DJ. The thalassaemias. *BMJ* 1997;314:1675–8.
4. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:11.
5. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev* 2012;26(suppl 1):S3–S6.
6. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480–7.
7. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a011692.
8. Sayani FA, Kwiatkowski JL. Increasing prevalence of thalassemia in America: implications for primary care. *Ann Med* 2015;47:592–604.
9. Weatherall DJ. The evolving spectrum of the epidemiology of thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32:165–75.

10. Williams TN, Wambua S, Uyoga S et al. Both heterozygous and homozygous alpha+ thalassemias protect against severe and fatal *Plasmodium falciparum* malaria on the coast of Kenya. *Blood* 2005;106:368–71.
11. Weatherall DJ. Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. *Br J Haematol* 2008;141:276–86.



Hematology

2 Approche moléculaire et classification



HEALTHCARE

Base moléculaire

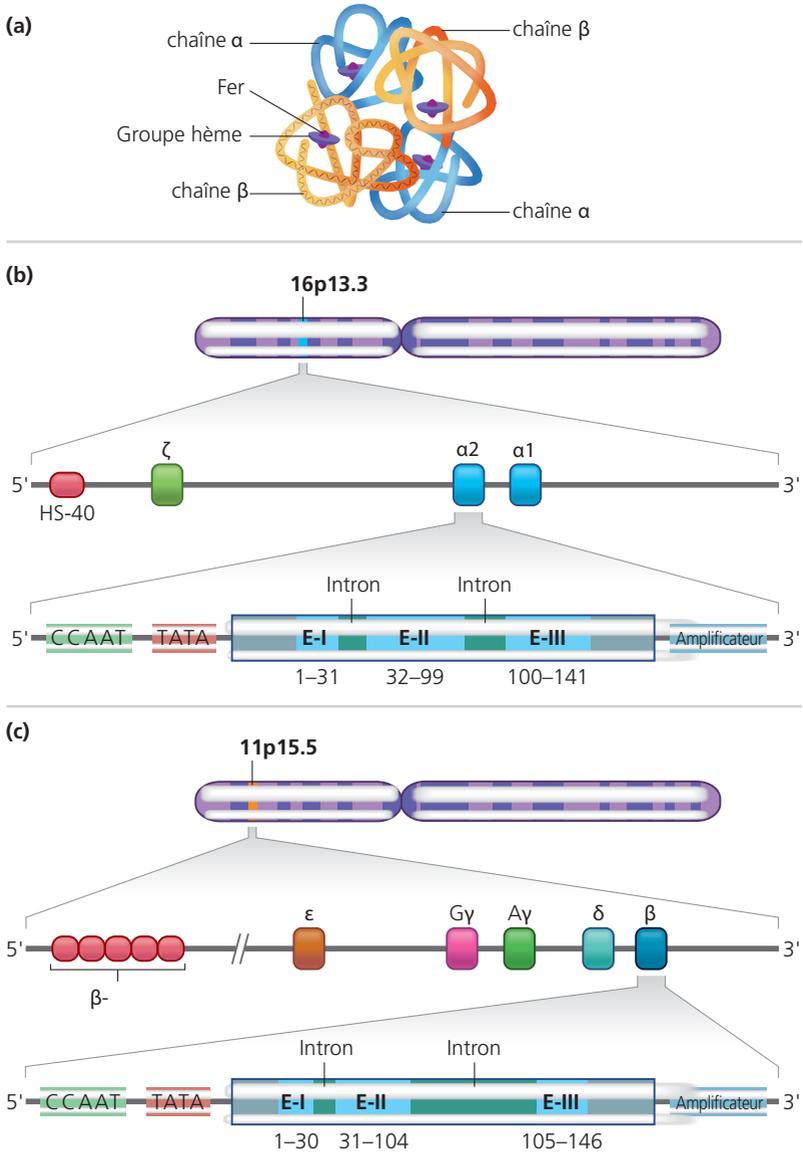
La molécule d'Hb est un hétérodimère comprenant quatre globines (protéines globulaires contenant de l'hème) : deux globines sont synthétisées à la suite de l'expression des gènes du groupe de gènes de la globine α sur le chromosome 16 et deux globines sont produites à la suite de l'expression des gènes du groupe de gènes de la globine β sur le chromosome 11 (figure 2.1).¹

Le groupe de gènes de la globine α se compose d'un gène zêta (ζ) fonctionnel et de deux gènes α (α_2 et α_1) (voir figure 2.1b). Les exons des deux gènes α sont identiques, mais différent dans le deuxième intron. La quantité d'ARNm produite par l'expression d' α_2 est 1,5 à 3 fois supérieure à celle produite par l'expression d' α_1 . Le groupe de gènes de la globine β se compose d'un gène ϵ fonctionnel, d'un gène $^G\gamma$, d'un gène $^A\gamma$ (la position 136 dans certaines chaînes de globine γ est occupée par la glycine et dans d'autres par l'alanine, désignées respectivement $^G\gamma$ et $^A\gamma$), d'un gène δ et d'un gène β (voir figure 2.1c).

L'expression des gènes de la globine est régulée par des mécanismes de contrôle complexes impliquant l'interaction de séquences de contrôle en amont dans chaque groupe de gènes de la globine avec un promoteur de gène local situé immédiatement en amont.

Toutes les molécules d'Hb normales chez l'adulte présentent une paire de chaînes de globine α . Les deux chaînes de globine α peuvent se combiner avec deux chaînes de globine β ($\alpha_2\beta_2$) pour former l'HbA (voir figure 2.1a), deux chaînes de globine δ ($\alpha_2\delta_2$) pour former l'HbA₂, ou deux chaînes de globine γ ($\alpha_2\gamma_2$) pour former l'HbF.

Figure 2.1 (a) Toutes les molécules d'Hb comprennent quatre chaînes de globine : deux globines α et deux autres globines qui varient selon le type de molécule d'Hb. (b) Les deux globines α sont synthétisées à partir du groupe de gènes de la globine α , qui est situé sur le bras court du chromosome 16 (16p13.3) et comprend trois gènes codant pour les protéines (α_1 , α_2 et ζ). Les gènes α_1 et α_2 sont très similaires et ne diffèrent l'un de l'autre que par la longueur du deuxième intron (149 nucléotides dans l' α_1 contre 142 nucléotides dans l' α_2). En amont du gène ζ , HS-40 est le principal élément régulateur du locus de la globine α . (c) Les deux autres globines sont synthétisées à partir du groupe de gènes de la globine β , qui est situé sur le bras court du chromosome 11 (11p15.5) et comprend cinq gènes codant pour les protéines (ϵ , $^G\gamma$, $^A\gamma$, δ et β). En amont du gène ϵ , la région de contrôle du locus de la globine β (β -RCL) est le principal élément régulateur du locus de la globine β .



Chez les adultes, approximativement 97 % de l'Hb est de l'HbA, moins de 3,5 % de l'HbA₂, et moins de 2 % de l'HbF.¹

Développement

Différentes formes d'Hb sont produites à différents stades du développement (figure 2.2).^{2,3} Trois types d'Hb sont produits au cours des stades embryonnaires : Hb Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$), Hb Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) et Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$). L'HbF ($\alpha_2\gamma_2$) prédomine au cours du développement fœtal, car l'expression du gène de la globine passe de ζ à α et de ε à γ .

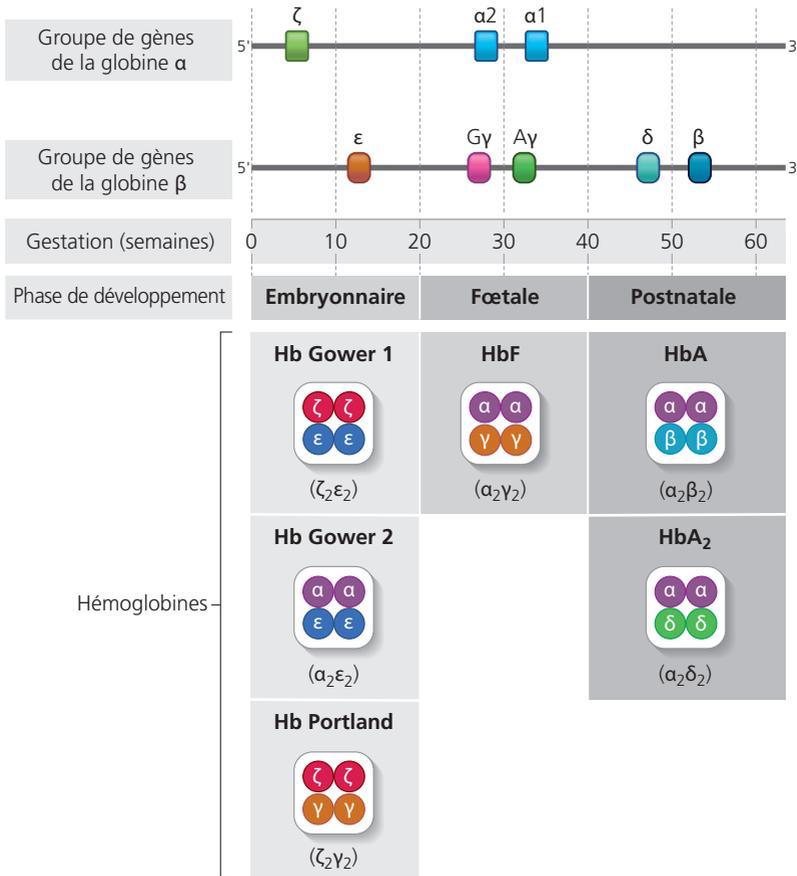


Figure 2.2 Evolution des types d'Hb produits au cours du développement embryonnaire et fœtal jusqu'aux formes postnatales d'Hb.

Adapté d'après Hofmann et al. 1995 et Nathan et Oski 1992.^{2,3}

La production de la globine γ est élevée au début du développement fœtal, mais commence à diminuer vers la 36^e semaine de gestation. Peu après la naissance, l'expression du gène γ passe à celle des gènes β et δ , ce qui entraîne la formation d'HbA ($\alpha_2\beta_2$) et d'HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$).⁴

À terme, la production de globine β et de globine γ est à peu près égale, mais la composition de l'Hb est à 80–90 % de l'HbF et à 10–20 % de l'HbA. À l'âge d'un an, la production de globine γ représente moins de 1 % de la production totale de globine non α . Le passage de la production d'Hb fœtale aux formes postnatales (« adultes ») est contrôlé par l'erythroid Kruppel-like factor (KLF1), un facteur de transcription qui active à la fois l'expression du gène de la globine humaine β et le gène *BCL11A*. KLF1 est un répresseur clé du gène de la globine γ .⁴

Génotypes

Environ 350 mutations thalassémiques ont été décrites sur l'ensemble des gènes de la globine. Les syndromes thalassémiques se transmettent de manière autosomique récessive et les deux sexes sont concernés de manière égale. Les génotypes des syndromes thalassémiques courants et de certains syndromes moins courants sont résumés dans le tableau 2.1 et abordés plus en détail ci-après.⁵

Les **α -thalassémies** sont généralement entraînées par la délétion d'un ou plusieurs des quatre gènes α (deux gènes α par groupe de gènes de globine α sur chaque chromosome haploïde).⁶ Si l'un des deux loci α sur le chromosome 16 est supprimé, la thalassémie est désignée α^- . Si les deux loci sont supprimés, la désignation $--$ est utilisée. Un patient qui présente deux délétions du locus α est atteint d'un trait α -thalassémique désigné α^-/α^- (*trans*) ou $\alpha\alpha/--$ (*cis*) selon la disposition des délétions sur les chromosomes.

Les α -thalassémies résultent également d'une variété d'autres mécanismes, tels qu'une chaîne α allongée résultant d'un codon stop muté (ce qui produit une variante de l'Hb appelée Hb Constant Spring [HbCS]) ou de mutations faux-sens ou non-sens.

L'hémoglobinosé H survient lorsque trois des quatre gènes α sont affectés. Avec un seul gène α normal, la synthèse des chaînes de globine α est nettement réduite et des tétramères de la globine

TABLEAU 2.1

Génotypes des syndromes thalassémiques courants et moins courants

Syndrome thalassémique

α -thalassémie délétionnelle

- $\alpha\alpha/\alpha-$
- $\alpha-/ \alpha-$ ou $\alpha\alpha/--$
- $\alpha-/--$
- $--/--$

α -thalassémie non délétionnelle

- p. ex. $\alpha\alpha^{CS}/--$

β -thalassémies

- β^0/β^0
- β^0/β^+
- β^+/β^+
- Hétérozygote composé
– HbE/ β^0 ou HbE/ β^+
- β/β^+ ou β/β^0

$\delta\beta$ -thalassémie

- $(\delta\beta)^+$
- $(\delta\beta)^0$
- $(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$

δ -thalassémie

- δ^0
- δ^+

Persistance héréditaire de l'hémoglobine foetale

Délétionnelle

- $(\delta\beta)^0$ ou $(\text{A}\gamma\delta\beta)^0$

Non délétionnelle

- Liée aux gènes de la globine β
– $(\text{G}\gamma\beta^+)$ ou $(\text{A}\gamma\beta^+)$
- Non liée aux gènes de la globine β

β^0 , pas d'expression ; β^+ , une certaine expression ; cs, Constant Spring ; HbE, variant structurel de l'hémoglobine β .

Adapté d'après Sheth and Thein 2021.⁵

β appelés HbH se forment. Ces anomalies génétiques peuvent être délétionnelles ($\alpha-/--$) ou non délétionnelles (par exemple, $\alpha\alpha^{CS}/--$).

La délétion des quatre gènes ($--/--$) donne lieu à une α -thalassémie majeure et entraîne un hydrops fetalis puisque ni l'HbF ni l'HbA ne peuvent être formées.

β -thalassémies: la répartition mondiale des différentes mutations est variable et il est possible de remonter jusqu'à leurs origines en fonction de l'appartenance ethnique et du bagage génétique. Il existe deux types principaux de mutation de β -thalassémie :⁷

- les mutations conduisant à une absence totale de production de globine β (β^0 -thalassémie)
- les mutations conduisant à un déficit partiel de la production de globine β (β^+ -thalassémie).

D'une manière générale, les β -thalassémies sont classées comme β^0/β^0 ou non β^0/β^0 .

Les manifestations cliniques des β -thalassémies varient en fonction de la quantité de globine β produite, laquelle modifie le ratio entre les globines α et β et donc l'efficacité de l'érythropoïèse (voir chapitre 3) et la quantité d'HbA produite.

La caractéristique des formes communes de β -thalassémie est une proportion accrue d'HbA₂ et souvent d'HbF en pourcentage de l'Hb totale. Cette caractéristique est observée également chez les hétérozygotes et facilite le diagnostic. Les hétérozygotes composites présentant des mutations à la fois pour la thalassémie et pour l'HbE (une variante structurale de la globine β) présentent également des manifestations de β -thalassémie.

Des mutations silencieuses ont été décrites dans le gène de la globine β , les hétérozygotes présentant un tableau hématologique tout à fait normal et aucune augmentation de l'HbA₂ ou de l'HbF. La transmission en même temps qu'une autre mutation de la β -thalassémie peut donner lieu à un syndrome de β -thalassémie cliniquement sévère. Des mutations dominantes de la β -thalassémie ont également été décrites, mais elles sont rares.⁸

Les **$\delta\beta$ -thalassémies** sont hétérogènes. Dans certains cas, aucune globine δ ou β n'est produite ; dans d'autres, les chaînes non- α sont des globines $\delta\beta$ de fusion avec le résidu N-terminal de la chaîne δ fusionné aux résidus C-terminaux de la chaîne β . Les variants de fusion sont appelés hémoglobines Lepore. Les taux d'HbF sont élevés chez les personnes atteintes de $\delta\beta$ -thalassémies, mais les taux d'HbA₂ ne le sont pas.⁹

La persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (HPFH) est une affection génétiquement hétérogène avec des formes délétionnelles et non délétionnelles. Elle se caractérise par la persistance d'HbF à l'âge adulte. Comme pour les $\delta\beta$ -thalassémies, les taux d'HbF sont élevés mais ceux d'HbA₂ ne le sont pas.

Corrélation génotype–phénotype

De manière générale, il y a une certaine corrélation (mais pas parfaite) entre la sévérité du génotype et les manifestations cliniques de chaque syndrome thalassémique. Les corrélations pour l' α - et la β -thalassémie sont résumées dans le tableau 2.2.

Modificateurs génétiques de la sévérité

La co-hérédité de mutations de la globine α peut atténuer la sévérité de la β -thalassémie et vice versa, en rééquilibrant le ratio des globines

TABLEAU 2.2

Corrélation entre le génotype et la présentation clinique de l' α et la β -thalassémie

Génotype	Phénotype	Présentation clinique
Anomalies du gène de la globine α		
$\alpha\alpha/\alpha-$	Trait α -thalassémique/ porteur silencieux	Asymptomatique
$\alpha-/ \alpha-$ (<i>trans</i>) ou $\alpha\alpha/--$ (<i>cis</i>)	Trait α -thalassémique	Anémie légère
$\alpha-/--$ ou $\alpha\alpha^{CS}/--$	Hémoglobinoses H ou HbH CS	Anémie, hémolyse
$--/--$	α -thalassémie majeure	Hydrops fœtal
Anomalies du gène de la globine β		
β/β^0 ou β/β^+	Trait β -thalassémie (mineure)	Asymptomatique
β^+/β^+ ou β^0/β^+ HbE/ β^0 ou HbE/ β^+	β -thalassémie intermédiaire	Anémie légère/ modérée
β^0/β^0 ou β^0/β^+	β -thalassémie majeure	Anémie sévère

α et β . De même, la persistance de l'HbF peut améliorer l'érythropoïèse inefficace (IE) (voir chapitre 3) et réduire l'anémie, ce qui se traduit par une forme plus légère de β -thalassémie. Des mutations concomitantes d'autres gènes tels que ceux du syndrome de Gilbert ou de l'hémochromatose héréditaire peuvent aggraver la maladie clinique en exacerbant la maladie hépatique et la surcharge en fer, respectivement.¹⁰



Points clés – approche moléculaire et classification

- Le groupe de gènes de la globine α est situé sur le chromosome 16 et comprend un gène ζ fonctionnel et deux gènes α (α_2 et α_1).
- Le groupe de gènes de la globine β est situé sur le chromosome 11 et comprend un gène ϵ fonctionnel, un gène γ , un gène δ et un gène β .
- L'Hb humaine adulte normale est un hétérodimère comprenant deux chaînes de globine α et deux autres chaînes de globine produites par l'expression de gènes dans le groupe de gènes de globine β .
- La forme prédominante d'Hb chez l'homme adulte est l'HbA ($\alpha_2\beta_2$), qui représente jusqu'à 97 % de l'Hb.
- Les syndromes thalassémiques se transmettent de manière autosomique récessive.
- Les α -thalassémies sont généralement causées par la délétion d'un ou plusieurs des quatre gènes α (deux gènes α par chromosome haploïde).
- Les mutations de la β -thalassémie provoquent soit une production réduite de globine β (β^+ -thalassémie), soit une absence de production de globine β (β^0 -thalassémie).

Références

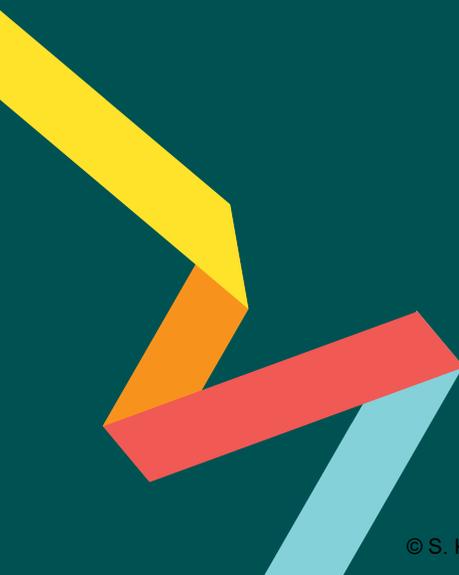
1. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. The biology of the thalassaemias. In: Weatherall DJ, Clegg JB, eds. *The Thalassaemia Syndromes*. Blackwell Science, 2001:65–284.
2. Hofmann O, Mould R, Brittain T. Allosteric modulation of oxygen binding to the three human embryonic haemoglobins. *Biochem J* 1995;306(pt 2):367–70.

3. Nathan DG, Oski FA. *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th edn. Elsevier, 1992:786.
4. Sankaran VG, Orkin SH. The switch from fetal to adult hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011643.
5. Sheth S, Thein S. Thalassemia: a disorder of globin synthesis. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ et al., eds. *Williams Hematology*, 10th edn. McGraw-Hill, 2021.
6. Piel FB, Weatherall DJ. The alpha-thalassemsias. *N Engl J Med* 2014;371:1908–16.
7. Thein SL. The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011700.
8. Thein SL. Dominant beta thalassaemia: molecular basis and pathophysiology. *Br J Haematol* 1992;80:273–7.
9. Thein SL, Wood WG. The molecular basis of β thalassemia, $\delta\beta$ thalassemia, and hereditary persistence of fetal hemoglobin. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009:323–56.
10. Rund D, Fucharoen S. Genetic modifiers in hemoglobinopathies. *Curr Mol Med* 2008;8:600–8.



Hematology

3 Physiopathologie et manifestations de la maladie



HEALTHCARE

Érythropoïèse normale

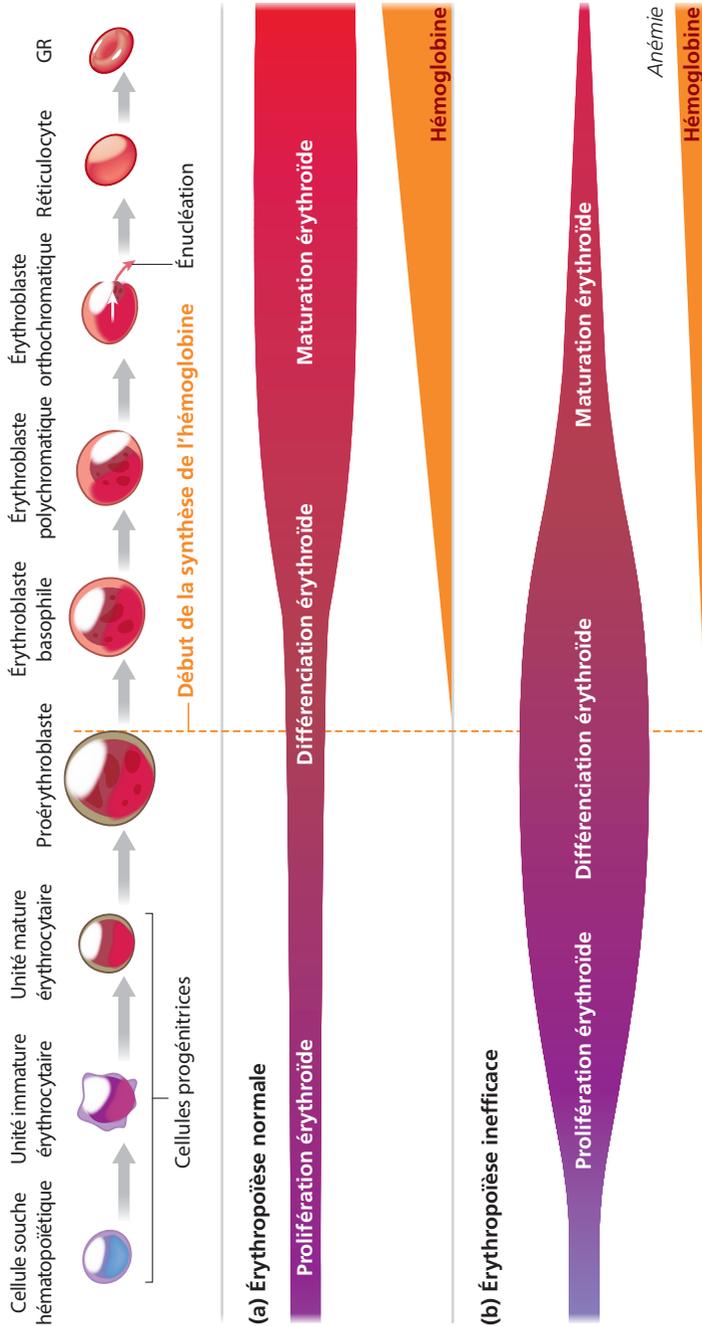
L'érythropoïèse se déroule en deux grandes phases : la phase de prolifération et la phase de différenciation et de maturation (figure 3.1). Pendant la phase de prolifération, les cellules souches hématopoïétiques, principalement sous l'influence de l'érythropoïétine, deviennent des progéniteurs érythroblastiques immatures (burst-forming units) ou matures (colony-forming units), cellules engagées uniquement dans la lignée érythroïde, et qui finissent par former un grand nombre de proérythroblastes. Les proérythroblastes passent ensuite par une série d'étapes de différenciation et de maturation, qui comprennent la formation d'Hb, une diminution progressive de la taille des cellules et l'extrusion éventuelle du noyau, pour former les réticulocytes. En se poursuivant, la maturation des réticulocytes aboutit à la formation des globules rouges (GR) qui sont libérés dans la circulation. L'érythropoïèse est régulée par des ligands appartenant à la famille des facteurs de croissance transformant β (transforming growth factor- β , TGF- β), principalement le facteur de croissance et de différenciation 11 (GDF 11).

Physiopathologie

La base physiopathologique de la maladie dans les thalassémies est liée au déséquilibre sous-jacent entre la production de globine α et de globine β .¹⁻⁴ L' α -thalassémie se caractérise par un excès de globine β , la β -thalassémie par un excès de globine α . Les différences entre ces troubles sont principalement dues aux effets différents des tétramères de la globine α et de la globine β .

La β -thalassémie se caractérise par une **érythropoïèse inefficace**.^{5,6} Les tétramères de la globine α formés dans la β -thalassémie précipitent immédiatement dans les précurseurs érythroïdes en développement dans la moelle osseuse. Cela conduit à la formation d'hémichromes avec le fer, qui causent des dommages oxydatifs aux cellules précurseurs, conduisant à une apoptose prématurée (figure 3.2).⁷ En conséquence, moins de GR peuvent être libérés et ceux qui le sont, sont significativement anormaux, avec une durée de vie réduite dans la circulation.

Figure 3.1 Érythropoïèse normale (a) vs inefficace (b)



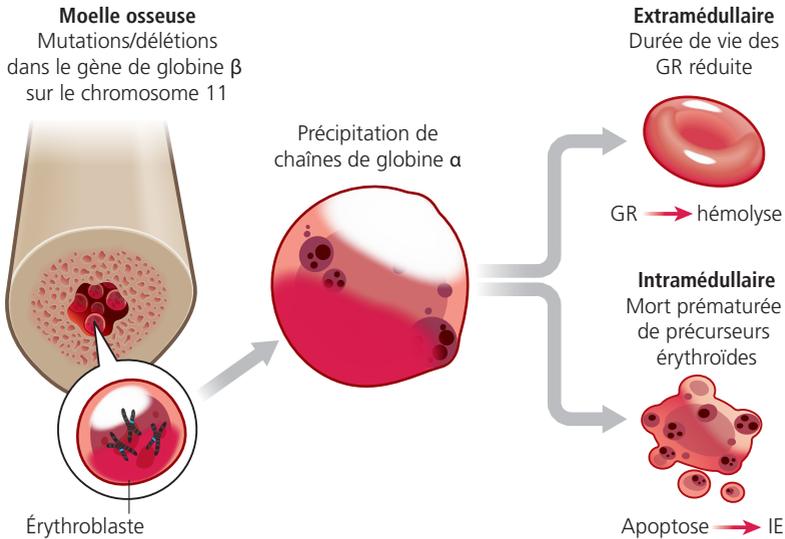


Figure 3.2 Physiopathologie de la β -thalassémie.

Lorsque l'érythropoïèse est inefficace, l'anémie qui en résulte entraîne une plus grande libération d'érythropoïétine par les reins. L'érythropoïétine stimule la phase proliférative, mais l'Hb ne pouvant pas être formée, les précurseurs n'évoluent pas normalement, ce qui conduit à un arrêt du développement au stade de proérythroblaste, suivi d'une apoptose (voir figure 3.1b). En conséquence, la moelle osseuse présente une hyperplasie de la lignée érythroïde, avec un arrêt de la maturation et une accumulation de ligands TGF- β .

L'érythropoïèse inefficace entraîne non seulement une expansion de la moelle osseuse, mais aussi une hématopoïèse extramédullaire, avec une prolifération de précurseurs érythroïdes dans le foie et la rate, qui entraîne une hypertrophie des organes, ainsi que la formation de nodules de tissu érythropoïétique à partir des corps vertébraux.

L'IE entraîne également un dérèglement du métabolisme du fer.^{8,9} La production accrue d'érythroferrone supprime à son tour la production d'hepcidine. Les faibles niveaux d'hepcidine font augmenter l'absorption gastro-intestinale du fer et la quantité de fer circulant, lequel se dépose dans les organes et peut provoquer une toxicité et un dysfonctionnement des organes.

En revanche, dans l' α -thalassémie (à l'exclusion de l' α -thalassémie majeure caractérisée par une délétion des quatre gènes de la globine α), les tétramères de la globine β forment l'HbH. L'HbH est soluble et ne précipite pas dans les cellules précurseurs, elle est donc présente dans les GR lorsqu'ils arrivent à maturité et sont libérés dans la circulation. Dans le cas de l'hémoglobinoïde H délétionnelle, impliquant la délétion de trois gènes de globine α , l'IE n'est pas une caractéristique dominante. Cependant, dans l'hémoglobinoïde H non délétionnelle, telle que l'HbH Constant Spring, impliquant la délétion de deux gènes de la globine α et la présence d'une mutation Constant Spring sur un gène, de la globine α instable est formée, laquelle précipite dans les cellules précurseurs et provoque l'apoptose, conduisant à une IE plus importante.^{10,11}

Santé du fœtus et dépistage chez les nouveau-nés

Santé du fœtus. Lorsque les quatre gènes de globine α sont affectés, le fœtus en développement devient progressivement plus anémique car l'HbF ($\alpha_2\gamma_2$) ne peut être formée. Cela conduit à l'hydrops fœtal, qui se caractérise par une insuffisance cardiaque, une anasarque et une hépatosplénomégalie, aboutissant à la mort du fœtus si des transfusions sanguines intra-utérines ne sont pas mises en place. Toutes les autres α - et β -thalassémies sont associées à des grossesses relativement normales et à des naissances en vie, avec des degrés variables d'anémie à la naissance.

Dépistage chez les nouveau-nés. Lorsqu'il est possible, le dépistage néonatal permet d'identifier les nourrissons atteints de certains syndromes thalassémiques.¹¹ En l'absence d'anomalies, un dépistage néonatal effectué après la naissance montre généralement 80 à 90 % d'HbF et 10 à 20 % d'HbA. La détection d'hémoglobine Barts (Hb Barts), un tétramère de la globine γ (γ_4) qui peut être présent dans des proportions variables, suggère une α -thalassémie. Le niveau d'Hb Barts augmente à mesure que le nombre de gènes fonctionnels diminue. Les nourrissons atteints de β^0/β^0 -thalassémie présenteront une absence totale d'HbA, et ceux atteints de β^+ -thalassémie une HbA réduite.¹²

Manifestations postnatales de la maladie

Spectre de sévérité de la maladie. Après la naissance, la maladie se manifeste à des degrés divers selon la sévérité de la maladie, c'est-à-dire le taux de déséquilibre entre les quantités de chaînes de globine produites. À l'une des extrémités d'un large spectre de maladies, il y a les personnes présentant un trait thalassémique, qui sont généralement asymptomatiques et présentent une légère anémie microcytaire sans les conséquences de l'IE. Leur espérance de vie est normale. À l'autre extrémité du spectre, il y a les personnes atteintes d'anémie sévère dont la survie dépend de transfusions sanguines régulières dès le début de leur vie (ou avant la naissance dans le cas de l' α -thalassémie majeure). Entre ces deux extrêmes, il y a une maladie de sévérité intermédiaire, pouvant nécessiter des transfusions occasionnelles en cas d'anémie sévère.¹³ L'hémoglobinose H, par exemple, a une présentation variable et un phénotype intermédiaire, mais elle est rarement dépendante des transfusions. Dans l'ensemble, les personnes sont classées comme étant atteintes de thalassémie non dépendante des transfusions (TNDT ; également appelée thalassémie intermédiaire) ou de thalassémie dépendante des transfusions (TDT ; également appelée thalassémie majeure) (tableau 3.1).

TABLEAU 3.1

Spectre de sévérité de la maladie

Légère	Non dépendante des transfusions	Dépendante des transfusions
<p>Anémie très légère à la limite inférieure de la normale</p> <ul style="list-style-type: none"> Trait α-thalassémique/porteur silencieux Trait β-thalassémique/β-thalassémie mineure 	<p>Anémie modérée</p> <ul style="list-style-type: none"> α-thalassémie intermédiaire/HbH β-thalassémie intermédiaire β-thalassémie dominante HbH Constant Spring HbE β-thalassémie 	<p>Anémie sévère</p> <ul style="list-style-type: none"> α-thalassémie majeure/Hb Barts β-thalassémie majeure HbE β-thalassémie sévère HbH Constant Spring sévère

Caractéristiques cliniques. Si elle n'est pas prise en charge de manière optimale, l'IE entraîne une hyperplasie de la moelle osseuse et une hématoïèse extramédullaire, qui sont à l'origine de nombreuses manifestations cliniques de la thalassémie (figure 3.3). L'expansion de la moelle osseuse et l'amincissement du cortex entraînent des déformations osseuses et des fractures pathologiques.¹⁴ Les déformations osseuses du crâne incluent des bosses frontales et pariétales lorsque l'espace diploïque se dilate, limité par les sutures. La proéminence du maxillaire peut également être due à la non-formation des sinus, qui sont remplacés par une moelle érythroïde active.¹⁵ L'hématoïèse extramédullaire, avec hypertrophie du foie et de la rate, est une caractéristique importante au début de l'évolution de la maladie, avec le développement de nodules para- ou préspinaux de tissu érythropoïétique donnant lieu à des complications neurologiques potentielles telles que la sciatique ou la compression de la racine nerveuse et la douleur.¹⁶

L'augmentation de l'absorption du fer entraîne une surcharge en fer, qui est aggravée par les transfusions sanguines, qu'elles soient occasionnelles ou régulières. La quantité de fer ajoutée par les transfusions dépasse de loin la charge provenant de l'augmentation de l'absorption intestinale. Les complications dues à la surcharge en fer incluent la fibrose hépatique évoluant vers une cirrhose avec un risque de carcinome hépatocellulaire, de multiples endocrinopathies et des maladies cardiaques, y compris un dysfonctionnement contractile et électrique.¹⁷ L'insuffisance cardiaque due à la surcharge en fer reste la principale cause de décès chez les patients souffrant de TDT. La surcharge en fer contribue également à accroître la sensibilité aux infections, a fortiori chez les personnes splénectomisées.¹⁸

La thalassémie entraîne également une vasculopathie, avec une physiopathologie complexe qui comprend des lésions de l'endothélium vasculaire et un état d'hypercoagulabilité provoqué par des GR anormaux et une thrombocytose à la suite de la splénectomie.¹⁹ Cela peut entraîner des complications telles que l'hypertension pulmonaire,²⁰ des infarctus cérébraux silencieux et des thromboembolies veineuses.

Évolution naturelle

Comme indiqué plus haut, sans transfusions pour maintenir le fœtus, l' α -thalassémie majeure provoquant l'hydrops fœtal aboutit à la mort *in utero*. Les transfusions doivent être poursuivies à vie après la naissance.

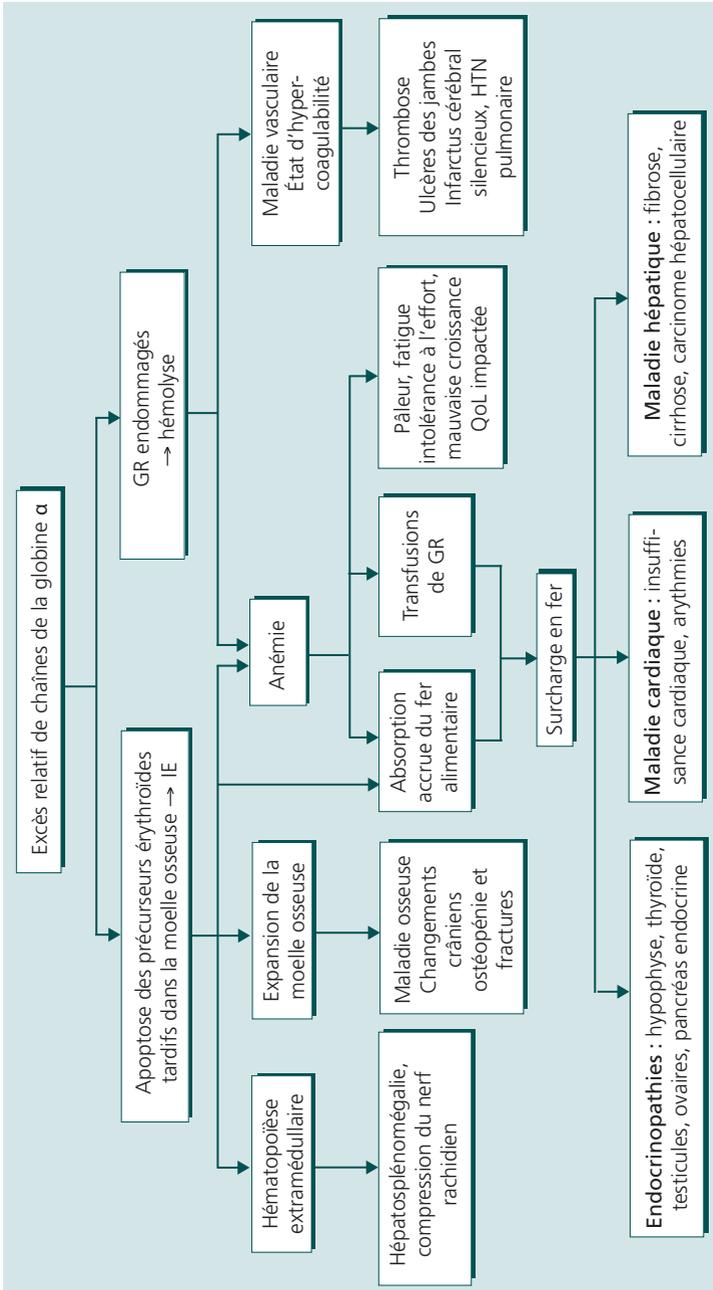


Figure 3.3 Cascade pathologique conduisant aux manifestations de la β -thalassémie. L'érythropoïèse inefficace (IE) étant généralement plus sévère dans la β -thalassémie que dans l' α -thalassémie, c'est ici la physiopathologie de la β -thalassémie qui est décrite. HTN, hypertension ; QoL, qualité de vie.

Sans les transfusions, les personnes atteintes de β^0/β^0 -thalassémie meurent au cours des deux premières années de leur vie d'une insuffisance cardiaque causée par une anémie sévère. Des transfusions régulières permettent d'obtenir une croissance et un développement relativement normaux, à condition que l'excès de fer soit chélaté et qu'aucune complication endocrinienne telle que le retard de croissance et le retard de puberté ne survienne.²¹ Les personnes présentant des formes plus légères de thalassémie (TNDT) peuvent tolérer l'anémie modérée, mais peuvent avoir besoin de transfusions régulières si elles rencontrent des problèmes de croissance ou de développement ou des déformations osseuses causées par l'hyperplasie érythroïde.²² Le spectre de la maladie n'est pas figé et, au fur et à mesure des complications, les personnes atteintes de TNDT peuvent devenir dépendantes des transfusions (figure 3.4).^{23,24} Il est donc important de surveiller attentivement ces individus et de commencer des transfusions régulières si nécessaire.

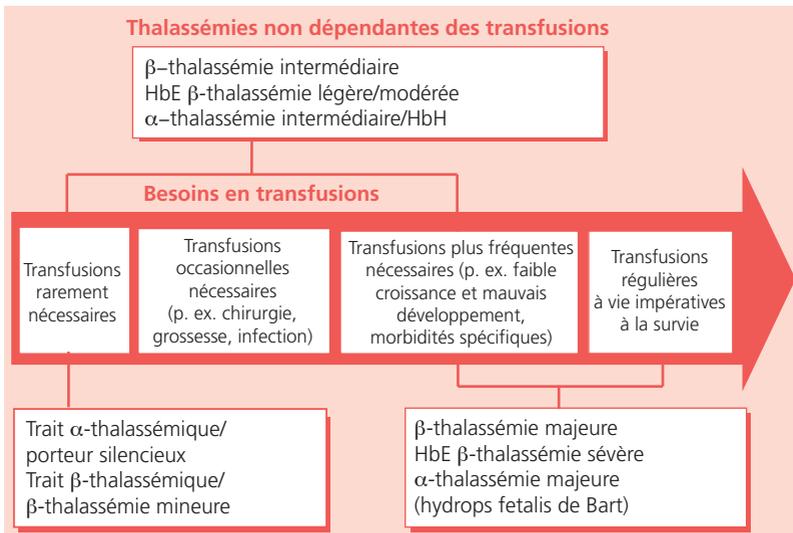


Figure 3.4 Progression du spectre de la thalassémie, montrant les besoins en transfusion dans les différentes formes. De Musallam et al. 2013, reproduit sous licence CC BY 4.0.²³



Points clés – physiopathologie et manifestations de la maladie

- La base physiopathologique des syndromes thalassémiques est le déséquilibre sous-jacent entre la production de globine α et de globine β .
- La caractéristique de la β -thalassémie est l'IE, qui entraîne une anémie, l'expansion de la moelle osseuse, une hémato-poïèse extramédullaire et un dérèglement du métabolisme du fer.
- Dans l' α -thalassémie, l'IE n'est pas une caractéristique dominante chez les personnes ayant trois gènes de globine α délétés (HbH délétionnelle), mais elle est plus marquée chez les personnes atteintes d'hémoglobinose H non délétionnelle.
- Les personnes atteintes de thalassémie sont classées en deux grandes catégories : les personnes atteintes de TNDT et les personnes atteintes de TDT.
- Il existe un large spectre de sévérité de la maladie, allant de l'anémie microcytaire légère asymptomatique à l'anémie sévère nécessitant des transfusions de sang régulières à vie.
- Les manifestations de la maladie comprennent des déformations osseuses du crâne, une hépato- et splénomégalie, des complications neurologiques et hépatiques, de multiples endocrinopathies, une vasculopathie, des maladies cardiaques et un risque accru d'infection.
- Au fur et à mesure des complications, les personnes atteintes de TNDT peuvent avoir besoin de transfusions régulières et devenir dépendantes des transfusions.

Références

1. Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009.
2. Weatherall DJ, Clegg JB, Na-Nakorn S, Wasi P. The pattern of disordered haemoglobin synthesis in homozygous and heterozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 1969;16:251–67.

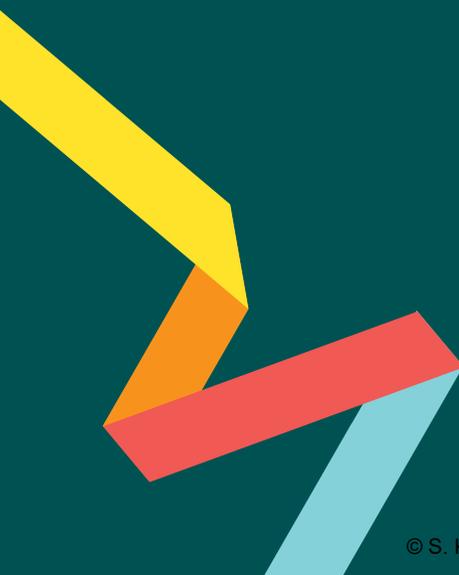
3. Nathan DG, Gunn RB. Thalassemia: the consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. *Am J Med* 1966;41:815–30.
4. Sheth S, Thein S. Thalassemia: a disorder of globin synthesis. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ et al., eds. *Williams Hematology*, 10th edn. McGraw-Hill, 2021.
5. Rivella S. Ineffective erythropoiesis and thalassemias. *Curr Opin Hematol* 2009;16:187–94.
6. Fessas P, Loukopoulos D, Kaltsoya A. Peptide analysis of the inclusions of erythroid cells in β -thalassemia. *Biochim Biophys Acta* 1966;124:430–2.
7. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and clinical manifestations of the β -thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a011726.
8. Pippard MJ, Callender ST, Warner GT, Weatherall DJ. Iron absorption and loading in beta-thalassaemia intermedia. *Lancet* 1979;2:819–21.
9. Kim A, Nemeth E. New insights into iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol* 2015;22:199–205.
10. Kattamis C, Tzotzos S, Kanavakis E et al. Correlation of clinical phenotype to genotype in haemoglobin H disease. *Lancet* 1988;1:442–4.
11. Styles L, Foote DH, Kleman KM et al. Hemoglobin H-Constant Spring disease: an under-recognized, severe form of alpha thalassemia. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1997;4:69–74.
12. Mensah C, Sheth S. Optimal strategies for carrier screening and prenatal diagnosis of α - and β -thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021:607–13.
13. Olivieri NF, Weatherall DJ. Clinical aspects of β thalassemia and related disorders. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009:357–416.
14. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB et al.; Thalassemia Clinical Research Network. Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem. *J Bone Miner Res* 2009;24:543–57.
15. Adamopoulos SG, Petrocheilou GM. Skeletal radiological findings in thalassemia major. *J Res Pract Musculoskelet Syst* 2020;4:76–85.
16. Subahi EA, Ata F, Choudry H et al. Extramedullary haematopoiesis in patients with transfusion dependent β -thalassemia (TDT): a systematic review. *Ann Med* 2022;54:764–74.
17. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ et al. Complications of β -thalassemia major in North America. *Blood* 2004; 104:34–39.
18. Saliba AN, Atoui A, Labban M et al. Thalassemia in the emergency department: special considerations for a rare disease. *Ann Hematol* 2020;99:1967–77.

19. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2000;111:467–73.
20. Morris CR, Kuypers FA, Kato GJ et al. Hemolysis-associated pulmonary hypertension in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:481–5.
21. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH et al. Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331:574–8.
22. Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassaemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions? *Transfusion* 2007;47:792–800.
23. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemsias. *Haematologica* 2013;98:833–44.
24. Mussalam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent β -thalassemia. *Haematologica* 2021;106:2489–92.



Hematology

4 Complications cliniques et prise en charge



HEALTHCARE

Principes généraux

Les manifestations de la maladie étant d'une grande hétérogénéité (voir figure 3.3), la prise en charge de la thalassémie peut être complexe et nécessiter une expertise dépassant celle des hématologues pédiatriques et adultes, impliquant ainsi une approche multidisciplinaire de la prise en charge dans les centres de traitement. Les décisions thérapeutiques reposent en grande partie sur l'avis d'experts, car les données issues d'essais cliniques randomisés sur lesquelles s'appuient différents aspects de la prise en charge restent limitées. Outre les options thérapeutiques conventionnelles décrites ci-dessous, tous les patients doivent également recevoir des vitamines appropriées et d'autres compléments pour favoriser l'hématopoïèse. Par ailleurs, un soutien psychosocial doit être envisagé.

La transition des soins entre prestataires et établissements pédiatriques et ceux pour adultes doit toujours être organisée et appliquée de manière systématique. La survie des personnes atteintes de thalassémie s'est considérablement améliorée au cours des dernières décennies, ce qui signifie que les patients adultes et même âgés doivent désormais eux aussi être considérés comme exposés au risque de maladies courantes affectant la population générale, telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires.¹⁻³

Érythropoïèse inefficace et anémie chronique

L'anémie chronique chez les patients atteints de thalassémie est un marqueur de l'IE qui peut conduire à diverses complications secondaires à l'hémolyse et à l'hypercoagulabilité, en premier lieu la surcharge en fer (voir pages 45–47) ou l'anémie et l'hypoxie tissulaire elle-même. L'anémie a été associée à un retard de croissance et de développement, à de la fatigue et de l'intolérance à l'effort, à des problèmes de santé mentale et à une défaillance chronique des organes chez les adolescents et les jeunes adultes.⁴⁻⁶ L'expansion de la moelle osseuse entraînant des modifications osseuses, des douleurs et des déformations, et l'hématopoïèse extramédullaire entraînant une hépatosplénomégalie ou des pseudotumeurs sont également caractéristiques des patients souffrant d'IE sévère et d'anémie.^{4,6}

La composante hémolytique de l'anémie chronique peut entraîner une crise aiguë chez les patients atteints d' α -thalassémie, ainsi qu'une hypercoagulabilité et une thrombose veineuse et artérielle secondaire,

une hypertension pulmonaire et des événements cérébrovasculaires, notamment des infarctus silencieux, en particulier chez les adultes splénectomisés et les personnes âgées.⁷⁻⁹

Splénectomie. Bien que la splénectomie ait été utilisée dans le traitement de la thalassémie pour augmenter le taux d'hémoglobine, elle est associée à des taux plus élevés de maladies vasculaires et d'infections et devrait désormais être réservée aux cas d'hypersplénisme ou de splénomégalie symptomatique.^{1,2,8,9}

Transfusions

Chez les patients atteints de TNDT, la sévérité de l'anémie (chaque diminution de 1 g/dl du taux d'Hb) est en corrélation avec le risque de

TABLEAU 4.1

Utilisations courantes de la transfusion dans la TNDT²

Utilisation occasionnelle

- Grossesse
- Chirurgie
- Infections

Utilisation fréquente

- Diminution du taux d'Hb parallèlement à une forte splénomégalie
- Retard de croissance
- Faible performance à l'école
- Diminution de la tolérance à l'effort
- Absence de développement sexuel secondaire parallèlement à l'âge osseux
- Signes de modifications osseuses
- Crise hémolytique fréquente (hémoglobinoses H)
- Mauvaise qualité de vie
- Prévention ou prise en charge de :
 - la maladie thrombotique ou cérébrovasculaire
 - l'hypertension pulmonaire avec ou sans insuffisance cardiaque secondaire
 - pseudotumeurs hématopoïétiques extramédullaires

morbidity et de mortalité, en particulier pour les taux d'Hb inférieurs à 10 g/dl.^{10,11} Jusqu'à récemment, les transfusions étaient la seule option pour traiter l'anémie chez les patients atteints de TNDT. Il est courant de les utiliser occasionnellement en cas de stress aigu ou d'hémorragie, ou plus fréquemment, mais pour des périodes définies, pour favoriser la croissance et le développement dans l'enfance ou pour gérer certaines complications à l'âge adulte (tableau 4.1).^{2,9,12}

Le risque d'allo-immunisation doit être pris en compte chez les patients naïfs de transfusion, âgés, splénectomisés et chez les patientes enceintes. Des données récentes montrent que les patients atteints de TNDT qui reçoivent un traitement avec des transfusions fréquentes ont une survie plus favorable que ceux qui n'en bénéficient pas.¹³ Cependant, les transfusions régulières à vie ne sont pas recommandées pour ces patients en raison du risque de surcharge en fer secondaire. Les patients peuvent être éligibles à de nouvelles thérapies visant à améliorer l'anémie chez les patients atteints de TNDT (voir chapitre 5).^{6,14}

Chez les patients atteints de TDT. La plupart des morbidités rencontrées chez les patients atteints de TNDT surviennent moins fréquemment chez les patients atteints de TDT, car les transfusions améliorent l'anémie et l'IE (figure 4.1).¹² Les personnes atteintes de TDT reçoivent des transfusions régulières à vie afin d'atteindre des taux d'Hb pré-transfusionnels cibles de 9–10,5 g/dl (11–12 g/dl chez les patients souffrant de maladies cardiaques) après un test de compatibilité approprié, la préparation et le stockage d'un concentré de GR.¹ Les transfusions comportent leurs propres effets secondaires, notamment des infections secondaires, une allo-immunisation et, plus important encore, une surcharge en fer secondaire. Il existe une corrélation entre la quantité de sang transfusé chez les patients souffrant de TDT et l'utilisation des ressources de santé.¹⁵

Le **luspatercept**, un nouvel agent de maturation érythroïde, est désormais autorisé pour le traitement de l'anémie chez les adultes atteints de TDT (USA/UE) et de TNDT (UE). Voir le chapitre 5 pour plus d'informations.

Hydroxyurée. Les données issues de petits essais cliniques ont montré une amélioration de l'anémie et des besoins transfusionnels chez

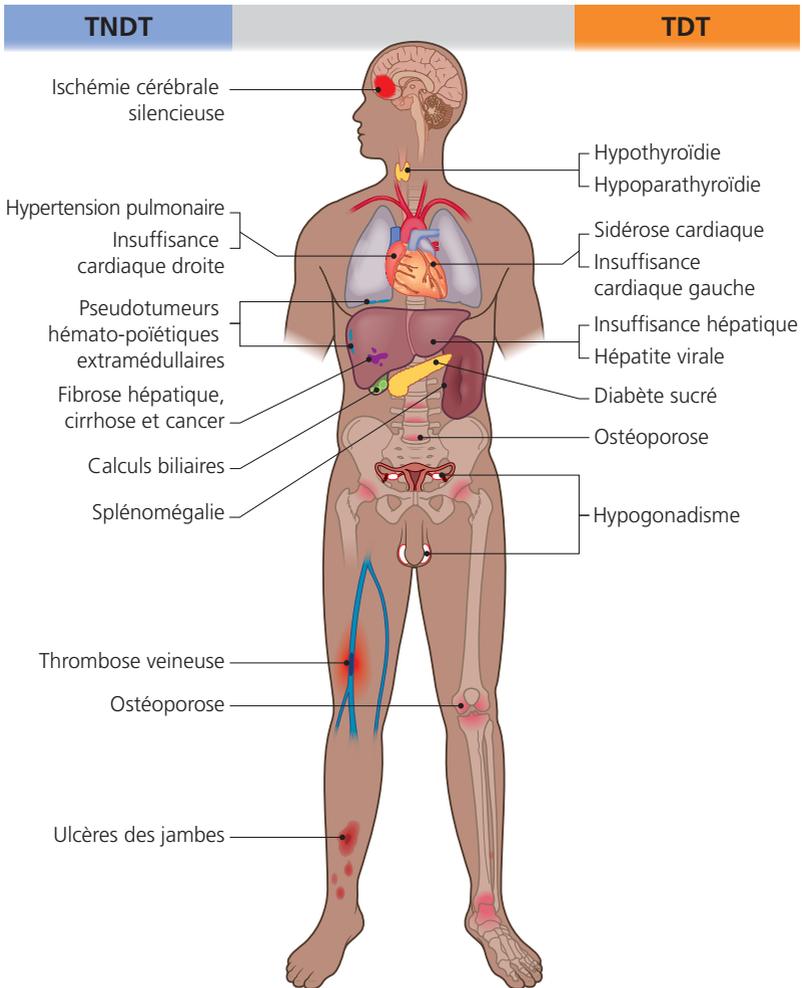


Figure 4.1 Comparaison des complications cliniques rencontrées par les patients atteints de TNDT et de TDT. De Musallam et al. 2013, reproduit sous licence CC BY 4.0.¹²

les patients atteints de β -thalassémie à la suite d'un traitement par hydroxyurée, mais l'étendue des bénéfices était souvent modeste et non durable, ou limitée aux patients porteurs de polymorphismes spécifiques.¹⁶

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) est associée à des taux élevés de survie sans maladie chez les enfants (âgés de moins de 12 ans) atteints de TDT et avec des donneurs de la fratrie appariés. Les patients plus âgés, en particulier ceux qui présentent une surcharge en fer, peuvent également bénéficier d'une HSCT si leur profil de risque est favorable. Le sang de donneurs non apparentés, le sang de cordon ombilical ou les greffes haplo-identiques sont également de plus en plus disponibles pour les patients dans les centres spécialisés.¹⁷

Surcharge en fer

Au cours des dernières décennies, la surcharge en fer a fait l'objet de la plus grande attention, tant chez les patients atteints de TNDT que chez ceux atteints de TDT, en raison de ses effets néfastes sur le profil de morbidité dans l'évolution du patient. La ferritine sérique est l'indice de fer le plus largement utilisé, et des mesures en série peuvent refléter avec précision l'état de surcharge en fer en l'absence d'inflammation. Il est également possible de mesurer indirectement les taux de fer dans le foie et le cœur en utilisant les techniques d'IRM (R2 et T2*) qui ont été validées par rapport aux mesures de biopsie pour refléter la concentration hépatique en fer (CHF) et la concentration de fer dans le myocarde.¹⁸⁻²⁰

Chélation du fer dans la TNDT. Même en l'absence de traitement par transfusions, l'IE chez les patients atteints de TNDT entraîne une surcharge en fer cumulative (primaire) qui se traduit par une diminution de l'expression de l'hepcidine et une augmentation de l'absorption intestinale du fer et sa libération par le système réticulo-endothélial.²¹ Le fer est stocké de préférence dans le foie plutôt que dans le cœur, et les valeurs de ferritine sérique sont généralement plus faibles chez les patients atteints de TNDT que chez ceux atteints de TDT avec la même CHF. Il a été démontré que des CHF supérieures à 5 mg/g de façon chronique et des taux de ferritine sérique supérieurs à 800 ng/ml augmentent les maladies hépatiques et les tumeurs malignes, les maladies endocriniennes et osseuses, et les manifestations vasculaires chez les patients atteints de TNDT.^{2,6,22,23}

Il est recommandé de surveiller la surcharge en fer des patients atteints de TNDT en mesurant la ferritine sérique tous les 3 mois ou en effectuant une IRM hépatique tous les 1 à 2 ans à partir de l'âge de 10 ans (ou 15 ans pour les patients atteints d'hémoglobinosose H). Un traitement chélateur du fer doit être instauré lorsque le taux de ferritine sérique est supérieur ou égal à 800 ng/ml ou que la CHF est supérieure ou égale à 5 mg/g, afin d'atteindre des taux cibles inférieurs ou égaux à 300 ng/ml et inférieurs à 3 mg/g, respectivement.² Le déférasirox (disponible sous forme de comprimés dispersibles et pelliculés) est le seul chélateur du fer spécifiquement approuvé pour la surcharge en fer dans la TNDT.²⁴ Les patients atteints de TNDT qui reçoivent un traitement chélateur du fer ont un taux de mortalité lié à la maladie hépatique inférieur à celui des patients qui n'en bénéficient pas.¹³

Chélation du fer dans la TDT. Chez les patients atteints de TDT, la surcharge en fer (secondaire) se manifeste par du fer non lié à la transferrine, ce qui peut endommager des organes vitaux tels que le cœur, le foie et les glandes endocrines. Des taux de ferritine sérique supérieurs à 1000 ng/ml, des CHF supérieures à 3 mg/g et allant jusqu'à 7 mg/g, et des valeurs de T2* cardiaques inférieures à 20 ms sont généralement considérés comme cliniquement significatifs. Des taux de ferritine sérique supérieurs à 2500 ng/ml, des CHF supérieures à 15 mg/g et des valeurs de T2* cardiaques inférieures à 10 ms sont associés à un risque accru de maladie cardiaque et de mortalité précoce.^{1,6}

Bien que la mortalité diminue dans les régions ayant un accès adéquat aux nouveaux agents chélateurs du fer et à la quantification du fer spécifique aux organes par IRM, on continue d'observer des taux de fer élevés ainsi qu'une morbidité et une mortalité à long terme dues à la surcharge hépatique en fer.²⁵

Dans la TDT, un traitement chélateur du fer est recommandé après la réception de dix unités de concentré de GR ou lorsque la ferritine sérique est supérieure ou égale à 1000 ng/ml. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi immédiat et régulier de la surcharge en fer à l'aide des indices de fer disponibles (ferritine sérique et IRM hépatique et cardiaque) à des fréquences proportionnelles à la sévérité des taux de fer existants.^{1,6} Trois chélateurs du fer sont disponibles pour gérer la surcharge en fer chez les patients souffrant de TDT.

- Déféroxamine par voie sous-cutanée, 30–60 mg/kg/jour, administrée pendant 8–12 heures, 5–7 jours par semaine. Les effets indésirables les plus fréquents sont les symptômes oculaires et auditifs, les retards de croissance osseuse, les réactions locales et les allergies.
- Défériprone par voie orale, 75–100 mg/kg/jour, trois fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquents sont les symptômes gastro-intestinaux, l'arthralgie, l'agranulocytose et la neutropénie.
- Déférasirox par voie orale, 20–40 mg/kg/jour, une fois par jour, sous forme de comprimé dispersible, ou 14–28 mg/kg/jour, sous forme de comprimé pelliculé. Les effets indésirables les plus fréquents sont notamment les symptômes gastro-intestinaux, l'augmentation de la créatinine et des enzymes hépatiques.

Les trois chélateurs disposent de données suffisantes démontrant leur efficacité dans la réduction de la surcharge en fer systémique, hépatique et (à fortes doses) cardiaque. Les patients présentant une surcharge en fer cardiaque sévère ou une insuffisance cardiaque peuvent avoir besoin d'un traitement associant la déféroxamine et la défériprone, ou la déféroxamine par voie intraveineuse. L'observance est meilleure avec les chélateurs oraux qu'avec la déféroxamine injectée par voie sous-cutanée, mais des problèmes d'observance continuent d'être rapportés, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes.^{1,4,6}

Prise en charge de morbidités spécifiques

Le traitement de la thalassémie ne se limite pas à la prise en charge de l'IE, de l'anémie et de la surcharge en fer. Un suivi rapide et régulier des morbidités courantes est essentiel pour garantir la mise en place précoce de mesures préventives ou de prise en charge avant que les lésions organiques ne deviennent irréversibles (tableau 4.2). Les mesures de surveillance et leur fréquence peuvent varier en fonction de l'âge et de la disponibilité des ressources et peuvent être individualisées selon les facteurs de risque propres au patient.

TABLEAU 4.2

Suivi et prise en charge des morbidités dans la thalassémie⁴

Complication	Évaluation	Prise en charge
Dysfonctionnement cardiaque et arythmie	<ul style="list-style-type: none"> • Échocardiographie (de routine) • Électrocardiogramme (de routine) 	<ul style="list-style-type: none"> • Selon les soins habituels
Hypertension pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Vitesse du jet de régurgitation tricuspide (de routine) • Cathétérisme cardiaque droit (risque élevé) 	<ul style="list-style-type: none"> • Selon les soins habituels • Sildénafil • Bosentan
Événements cérébrovasculaires	<ul style="list-style-type: none"> • IRM et ARM (risque élevé) 	<ul style="list-style-type: none"> • Selon les soins habituels • Prophylaxie antiplaquettaire
Thrombose veineuse	<ul style="list-style-type: none"> • Imagerie standard (en cas de signes et symptômes évocateurs) 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement anticoagulant • Prophylaxie médicale et chirurgicale
Ulcères des jambes	<ul style="list-style-type: none"> • Examen physique (de routine) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mesures topiques • Pentoxifylline • Hydroxycarbamide • Hyperoxygénation
Hépatite virale	<ul style="list-style-type: none"> • Sérologie virale (systématique chez les patients transfusés) • PCR ARN viral (si sérologie positive) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccination contre l'hépatite B • Traitement antiviral
Fibrose hépatique, cirrhose et cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Tests de la fonction hépatique (de routine) • Échographie (risque élevé) • Alpha fétoprotéine (risque élevé) • Élastographie transitoire (expérimentale) 	<ul style="list-style-type: none"> • Selon les soins habituels

SUIVE SUR LA PROCHAINE PAGE

TABLEAU 4.2 SUITE

Complication	Évaluation	Prise en charge
Maladie endocrinienne	<ul style="list-style-type: none"> • Retard de croissance (de routine) • Développement sexuel (de routine) • Tests de la fonction endocrinienne (de routine) • Densité minérale osseuse (de routine) 	<ul style="list-style-type: none"> • Selon les soins habituels
Maladie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> • Densité minérale osseuse (de routine) 	<ul style="list-style-type: none"> • Selon les soins habituels • Bisphosphonates
Grossesse	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de grossesse à risque 	<ul style="list-style-type: none"> • Réajustement du traitement chélateur du fer • Prophylaxie d'anticoagulation • Maintien du taux d'hémoglobine et de la fonction cardiaque
Pseudotumeurs hématopoïétiques extra-médullaires	<ul style="list-style-type: none"> • Examen physique et imagerie pour exclure une compression (en cas de signes et de symptômes évocateurs) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertransfusion • Rayons • Chirurgie
Crise hémolytique (hémoglobinoase H)	<ul style="list-style-type: none"> • Dépistage des infections • Électrolytes 	<ul style="list-style-type: none"> • Hydratation adéquate • Correction des électrolytes sanguins • Contrôle de la température corporelle • Antibiotiques/antiviraux

ARM, angiographie par résonance magnétique ; PCR (polymerase chain reaction), amplification en chaîne par polymérase.



Points clés – complications cliniques et prise en charge

- Chez les patients atteints de thalassémie, l'IE et l'anémie chronique entraînent diverses morbidités cliniques qui doivent être prises en charge.
- Les taux d'hémoglobine inférieurs à 10 g/dl sont associés à une morbidité et une mortalité accrues chez les patients atteints de TNDT. Jusqu'à récemment (voir chapitre 5), il n'existait aucun traitement approuvé pour traiter l'anémie chez ces patients.
- La surcharge en fer est un problème fréquent dans la thalassémie, même chez les personnes atteintes de TNDT. Elle peut être facilement surveillée à l'aide des taux de ferritine sérique ou de l'évaluation par IRM des taux de fer hépatiques et cardiaques.
- Des taux de ferritine sérique supérieurs à 800 ng/ml et des CHF chroniques supérieures à 5 mg/g sont associés à une morbidité accrue chez les patients atteints de TNDT âgés de plus de 10 ans, et un traitement chélateur du fer par déférasirox est recommandé.
- La surcharge en fer transfusionnelle dans les TDT peut entraîner une morbidité et une mortalité accrues et doit être étroitement surveillée et rapidement traitée.
- Tous les chélateurs du fer disponibles ont prouvé leur efficacité et leur innocuité pour l'élimination du fer chez les patients souffrant de TDT, bien qu'à des taux différents selon les organes ; par conséquent, il peut être nécessaire d'individualiser le choix du traitement et la posologie et il est primordial de veiller à l'observance du traitement.
- Il est essentiel que les morbidités courantes fassent l'objet d'un suivi rapide et régulier afin que des mesures préventives ou une prise en charge puissent être mises en place avant que les lésions organiques ne deviennent irréversibles.

Références

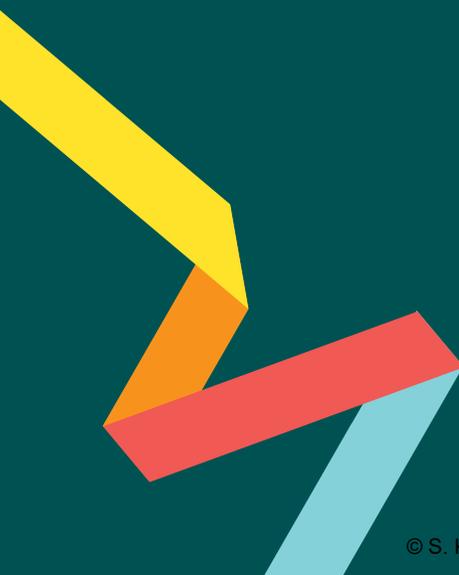
1. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. 2021 *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)*, 4th edn (version 2.0). Thalassaemia International Federation, 2021.
2. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. *Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassaemia*, 3rd edn. Thalassaemia International Federation, 2023.
3. Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of β -thalassemia in adults. *Blood* 2018;132:1781–91.
4. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2018;391:155–67.
5. Mihailescu AM, Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Less ‘reds’ more ‘blues’: hemoglobin level and depression in non-transfusion-dependent thalassemia. *Ann Hematol* 2020;99:903–4.
6. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -thalassemias. *N Engl J Med* 2021;384:727–43.
7. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99:36–43.
8. Musallam KM, Taher AT, Karimi M, Rachmilewitz EA. Cerebral infarction in β -thalassemia intermedia: breaking the silence. *Thromb Res* 2012;130:695–702.
9. Taher AT, Musallam KM, Karimi M et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115:1886–92.
10. Musallam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Risk of mortality from anemia and iron overload in nontransfusion-dependent β -thalassemia. *Am J Hematol* 2022;97:E78–E80.
11. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Taher AT. Morbidity-free survival and hemoglobin level in non-transfusion-dependent β -thalassemia: a 10-year cohort study. *Ann Hematol* 2022;101:203–4.
12. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013;98:833–44.
13. Musallam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent β -thalassemia. *Haematologica* 2021;106:2489–92.
14. Musallam KM, Bou-Fakhredin R, Cappellini MD, Taher AT. 2021 update on clinical trials in β -thalassemia. *Am J Hematol* 2021;96:1518–31.

15. Tang CH, Furnback W, Wang BCM et al. Relationship between transfusion burden, healthcare resource utilization, and complications in patients with β -thalassemia in Taiwan: a real-world analysis. *Transfusion* 2021;61:2906–17.
16. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with β -thalassemia. *Blood* 2013;121:2199–212; quiz 2372.
17. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014;99:811–20.
18. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105:855–61.
19. Carpenter JP, He T, Kirk P et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011;123:1519–28.
20. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106:1460–5.
21. Rivella S. Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Blood* 2019;133:51–8.
22. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassemia intermedia. *Haematologica* 2011;96:1605–12.
23. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S et al. Serum ferritin level and morbidity risk in transfusion-independent patients with β -thalassemia intermedia: the ORIENT study. *Haematologica* 2014;99:e218–21.
24. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Ann Hematol* 2013;92:1485–93.
25. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol* 2020; 105:692–703.



Hematology

5 Nouvelles thérapies



HEALTHCARE

Besoins non satisfaits et stratégies de développement

Besoins non satisfaits. Plusieurs besoins restent à satisfaire pour les patients atteints de TDT et de TNDT. Concernant les TDT, la dépendance à vie à l'égard de transfusions régulières représente une charge de santé publique et une utilisation accrue des ressources de santé.¹ Dans de nombreuses régions du monde où les ressources sont limitées, le manque d'accès aux transfusions fait que les patients ne peuvent pas atteindre les taux d'Hb cibles et souffrent donc des conséquences de l'anémie chronique.² Malgré la disponibilité de trois chélateurs du fer et des techniques modernes d'IRM pour détecter le fer dans les organes cibles, l'accès limité, l'utilisation non adaptée ou la mauvaise observance des traitements chélateurs du fer font que de nombreux patients présentent des taux de fer élevés, avec pour conséquence une morbidité des organes vitaux.²⁻⁴

Concernant les TNDT, les défis liés aux traitements chélateurs du fer sont similaires, mais la principale préoccupation reste l'absence de thérapies spécifiques approuvées pour cibler l'anémie chez ces patients.⁵ Bien que le traitement par perfusions soit possible, il exacerbe la surcharge en fer et les besoins en chélation du fer chez les patients atteints de TNDT. Ce n'est pas une solution viable pour toutes les personnes atteintes.⁶

Objectifs cliniques. Un nombre impressionnant de travaux a été réalisé pour mieux comprendre la physiopathologie de la thalassémie et identifier des cibles thérapeutiques. Les nouvelles stratégies se sont principalement concentrées sur l'amélioration du déséquilibre de la chaîne de globine α/β par des techniques de manipulation génétique (dans un but curatif), sur l'augmentation de la production d'HbF, en ciblant l'IE et la pathologie érythrocytaire, ou en ciblant le dérèglement du métabolisme du fer (figure 5.1).⁷ Quelle que soit l'approche, les objectifs cliniques sont de réduire les besoins en transfusion ou de les abolir complètement chez les personnes atteintes de TDT, ce qui aurait pour effet de réduire l'apport martial et, en fin de compte, la surcharge en fer et les besoins en chélateurs du fer. Pour les patients atteints de TNDT, les objectifs cliniques sont d'améliorer les taux d'hémoglobine et de prévenir la surcharge en fer primaire résultant de l'absorption intestinale du fer, ce qui diminue ou supprime la nécessité d'une chélation du fer. À long

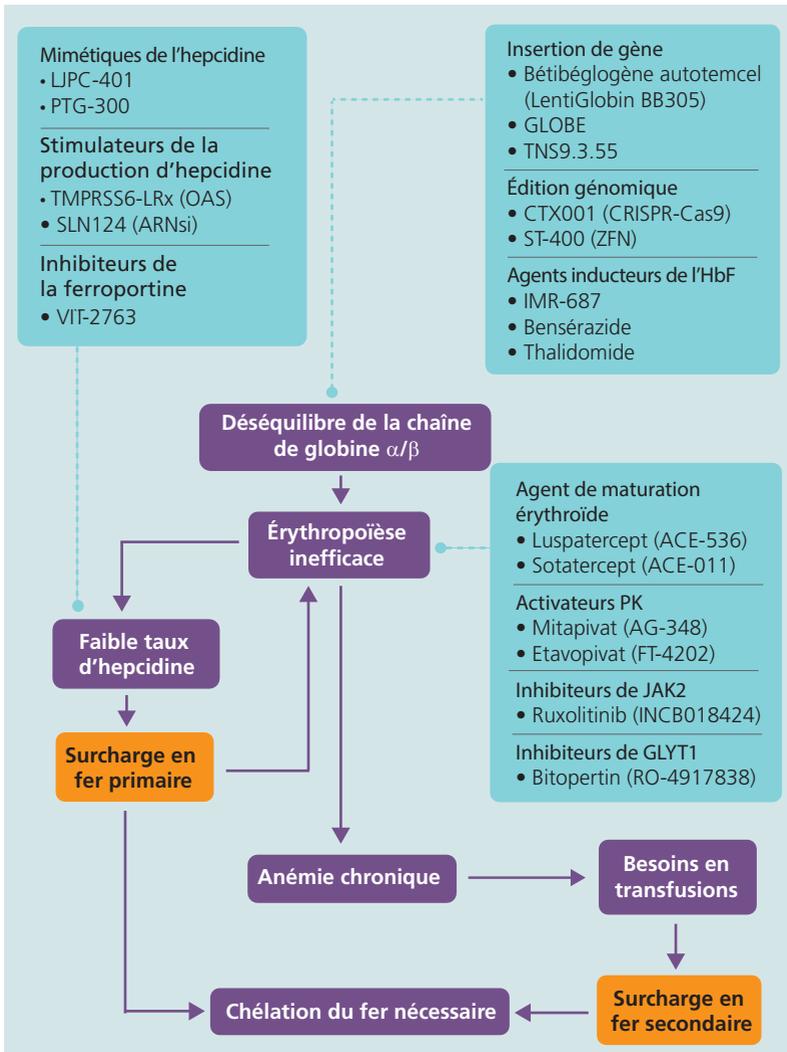


Figure 5.1 Nouvelles thérapies et leurs cibles dans la thalassémie. OAS, oligonucléotides antisens ; CRISPR-Cas9, clustered regularly interspaced short palindromic repeats linked to Cas9 nucleases ; GLYT1, transporteur de glycine 1 ; JAK2, Janus kinase 2 ; PK, pyruvate kinase ; ARNsi, petit acide ribonucléique interférent ; Tmprss6, sérine protéase transmembranaire ; ZFN, nucléases à doigt de zinc.

terme, ces avantages pourraient réduire la morbidité et la mortalité de la maladie.⁷ Ce chapitre présente une sélection de nouvelles thérapies récemment approuvées ou étant à des stades avancés de développement clinique au moment de la rédaction du présent livret.

Thérapie génique (insertion)

La thérapie génique est désormais disponible pour les patients atteints de β -thalassémie afin de remplacer le gène défectueux de la globine β . Des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques sont prélevées sur un patient et subissent une insertion exogène du gène de la globine β à l'aide d'un vecteur lentiviral. Les cellules sont ensuite réintroduites chez le patient par le biais d'une HSCT autologue après conditionnement et myélosuppression. La procédure nécessite des ressources et une expertise spécialisées afin de garantir une greffe et un transfert/expression de gènes très efficaces avec un risque minimal de mutagénèse insertionnelle.

Le principal vecteur développé dans les grands programmes d'essais cliniques est LentiGlobin BB305, qui porte un gène de globine β modifié avec une substitution d'acide aminé T87Q (HbAT87Q) qui entraîne la production d'HbA. Les résultats de deux études de phase I/II (HGB-204 [NCT01745120] et HGB-205 [NCT02151526])⁸ ayant enrôlé 22 patients atteints de TDT âgés de 12 ans ou plus ont montré une indépendance vis-à-vis des transfusions chez 12 des 13 patients qui avaient un génotype non β^0/β^0 , tandis que les patients avec un génotype β^0/β^0 ont principalement montré une réduction des transfusions. L'innocuité était typique des HSCT autologues.

Les essais cliniques de phase III ont utilisé un processus de transduction plus affiné que les études de phase I/II et ont inclus des enfants plus jeunes. Les données de l'étude HGB-207 (Northstar-2, NCT02906202) ont confirmé l'efficacité et la sécurité pour atteindre l'indépendance vis-à-vis des transfusions chez la plupart des patients atteints de TDT non β^0/β^0 (20 sur 22).⁹ On attend les données finales de l'étude HGB-212 (Northstar-3, NCT03207009) pour les patients β^0/β^0 .

Le betibeglogène autotemcel, un produit de thérapie génique, a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis en août 2022 pour les patients adultes et pédiatriques atteints de TDT qui sont à la fois non β^0/β^0 et éligibles à une greffe, mais n'ont pas de donneur frère ou sœur compatible. L'autorisation a été accordée

sur la base des deux études de phase III mentionnées ci-dessus, dans lesquelles 89 % des 41 patients évaluable ont atteint l'indépendance vis-à-vis des transfusions pendant au moins 12 mois. Les essais ont été interrompus en 2021 lorsque des cas de transformation maligne ont été identifiés dans une étude parallèle de LentiGlobin dans la drépanocytose ; cependant, ces cas ont finalement été considérés comme n'étant pas liés à la thérapie génique. Tous les patients inclus dans les essais de base participent à une étude de suivi à long terme de 13 ans (LTF-303, NCT02633943), dont les résultats préliminaires continuent de démontrer une efficacité et une sécurité soutenues. L'autorisation de mise sur le marché du bétibéglogène autotemcel a été retirée dans l'UE pour des raisons commerciales.

D'autres approches et vecteurs d'insertion de gènes sont également en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques (par exemple, GLOBE et TNS9.3.55).^{10,11}

Édition génomique

Une synthèse efficace des chaînes de globine γ après la naissance peut améliorer le déséquilibre sous-jacent des chaînes de globines α/β et l'anémie chez les personnes atteintes de β -thalassémie grâce à la production continue d'HbF. Il a été en effet observé que les patients atteints de thalassémie qui bénéficie d'une HPFH présentent généralement une maladie plus légère.¹² Plus récemment, des études d'association à l'échelle du génome portant sur des variations communes des taux d'HbF ont identifié le régulateur transcriptionnel à doigts de zinc multiples *BCL11A* comme un régulateur clé du passage de l'Hb foetale à adulte (après la naissance) et de l'inhibition de l'HbF.¹³

Plusieurs stratégies d'édition génomiques inhibent l'expression de *BCL11A* par l'utilisation d'enzymes, notamment les courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées liées aux nucléases Cas9 (CRISPR-Cas9), les nucléases effectrices de type activateur de transcription (TALEN) et les nucléases à doigt de zinc (ZFN).¹⁴⁻¹⁶ Les cellules souches hématopoïétiques d'un patient sont mobilisées, collectées et éditées *ex vivo* à l'aide d'ARN guides spécifiques de la région de l'amplificateur érythroïde de *BCL11A*. Le produit est ensuite réinjecté au patient dans le cadre d'une HSCT autologue après un conditionnement myéloablatif.

Deux produits d'édition génomique sont actuellement évalués dans le cadre d'essais de phase I/II pour leur capacité à réduire les besoins en transfusion chez les patients atteints de TDT. CTX001 (CRISPR-Cas9) est en cours d'évaluation chez 45 patients atteints de TDT âgés de 12 ans et plus dans l'étude CLIMB THAL-111 (NCT03655678) et ST-400 (ZFN) est en cours d'évaluation chez 6 adultes atteints de TDT dans l'étude THALES (NCT03432364). Les résultats provisoires sont encourageants.¹⁷⁻¹⁹

Luspatercept

Le luspatercept (ACE-536) est un agent de maturation érythroïde, premier de sa catégorie, qui neutralise certains ligands de la superfamille TGF- β afin d'inhiber la signalisation Smad2/3 aberrante et d'améliorer l'érythropoïèse à un stade tardif.²⁰ Les données de phase II montrant que le luspatercept réduit les besoins en transfusion chez les patients atteints de TDT et améliore les taux d'Hb chez les patients atteints de TNDT²¹ ont encouragé la poursuite du développement pour les deux indications de la β -thalassémie (voir les données des essais cliniques randomisés ci-dessous), ce qui a abouti à des autorisations pour le traitement des adultes atteints de TDT ou de TNDT.

BELIEVE (NCT02604433) est un essai de phase III randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, qui a inclus 336 adultes atteints de TDT randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir du luspatercept (1,0 mg/kg, titré jusqu'à 1,25 mg/kg) ou un placebo toutes les 3 semaines pendant au moins 48 semaines, en plus des meilleurs soins de support, y compris la transfusion et le traitement chélateur du fer. L'étude a atteint ses objectifs principaux en montrant qu'un pourcentage significativement plus élevé de patients recevant le luspatercept a obtenu une réduction de 33 % ou plus des transfusions par rapport à la situation initiale au cours des semaines 13 à 24 en comparaison avec le placebo (21,4 % contre 4,5 %). Les critères d'évaluation secondaires, à savoir une réduction de 33 % ou plus ou de 50 % ou plus des transfusions par rapport à la situation initiale à d'autres périodes fixes et à des périodes glissantes de 12 ou 24 semaines, ont également montré la supériorité du traitement par luspatercept par rapport au placebo. Une réponse a été observée dans tous les sous-groupes de patients évalués. Les effets indésirables (douleurs osseuses transitoires, arthralgie, vertiges, hypertension et hyperuricémie) ont été plus fréquents avec le luspatercept qu'avec le placebo.²²

Sur la base de ces résultats, le luspatercept est désormais approuvé aux États-Unis (2019) et en Europe (2020) pour le traitement de l'anémie chez les adultes atteints de β -thalassémie qui ont besoin de transfusions régulières de GR. Les données de suivi à long terme de BELIEVE commencent également à montrer qu'une plus grande proportion de patients traités par luspatercept passe à des taux de ferritine sérique plus bas et que le recours aux chélateurs du fer tend à diminuer.²³ Un essai de phase II chez des patients pédiatriques est en cours (NCT04143724).

BEYOND (NCT03342404) est une étude multicentrique de phase II, en double aveugle, randomisée (2:1), contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité du luspatercept chez 145 adultes atteints de TNDT et présentant un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 10 g/dl. L'essai a atteint son critère d'évaluation principal avec 74 (77,1 %) patients dans le groupe luspatercept, versus aucun sous placebo, qui ont obtenu une augmentation moyenne de l'Hb d'au moins 1,0 g/dl par rapport à la situation initiale sur un intervalle continu de 12 semaines au cours des semaines 13 à 24 en l'absence de transfusions.²⁴ Le principal critère d'évaluation secondaire était un changement dans un instrument d'évaluation de la fatigue/faiblesse rapportée par le patient, spécifiquement développé et validé pour les patients atteints de TNDT (NTDT-PRO T/W). L'amélioration au NTDT-PRO T/W n'était pas significative, mais montrait la supériorité du luspatercept par rapport au placebo, et était corrélée à l'amélioration des taux d'hémoglobine.²⁴

Sur la base de ces données, la Commission européenne a approuvé, en mars 2023, le luspatercept pour le traitement de l'anémie chez les adultes atteints de TNDT. Il a également été ajouté en tant qu'option thérapeutique potentielle selon les mêmes paramètres dans les directives 2023 de prise en charge de la Fédération internationale de la thalassémie.²⁵

Mitapivat

Le mitapivat (AG-348) est petite molécule, activateur allostérique de la forme spécifique de la pyruvate kinase des GR (PK-R), le premier de sa catégorie à être administré par voie orale. Le mitapivat a déjà démontré son efficacité et sa sécurité dans des essais cliniques menés chez des patients souffrant d'un déficit en pyruvate kinase²⁶⁻²⁸ et a été approuvé pour cette indication chez les adultes aux États-Unis et en Europe.

L'apport d'adénosine triphosphate (ATP) dans les GR thalassémiques semble insuffisant pour maintenir la capacité de la membrane et l'élimination des précipités de globine. Dans des modèles murins de thalassémie, le mitapivat a augmenté les niveaux d'ATP, réduit les marqueurs de l'IE et amélioré l'anémie, la survie des GR et les indices de surcharge en fer. Une étude de phase II, ouverte et multicentrique (NCT03692052) a évalué le mitapivat chez 20 adultes atteints de TNDT avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 10 g/dl. Au total, 16 patients (80 %) – 11 des 15 patients atteints de β -thalassémie et 5 des 5 patients atteints d' α -thalassémie – ont atteint le critère d'évaluation principal, à savoir une augmentation de l'Hb d'au moins 1,0 g/dl lors d'une ou plusieurs évaluations entre les semaines 4 et 12 du traitement, avec des changements favorables des marqueurs de l'érythropoïèse et de l'hémolyse. Les effets indésirables non graves les plus fréquents, observés chez au moins 25 % des patients, étaient l'insomnie initiale, les vertiges et les céphalées.²⁹ Une phase d'extension à long terme de l'étude jusqu'à 10 ans est en cours. Les améliorations du taux d'Hb, de l'hémolyse et de l'IE ont été maintenues pendant une durée médiane de 70,9 semaines, sans aucun effet indésirable grave lié au traitement.³⁰

ENERGIZE-T (NCT04770779) et ENERGIZE (NCT04770753) sont des essais multicentriques de phase III, en double aveugle, randomisés, contrôlés par placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité du mitapivat (100 mg par voie orale, deux fois par jour) chez des adultes atteints de TDT et de TNDT (α et β -thalassémie). ENERGIZE-T prévoit de recruter 240 patients atteints de TDT sur une période de 48 semaines avec une phase d'extension ouverte sur 5 ans. Le critère d'évaluation principal est la réponse en termes de réduction des transfusions, définie comme une réduction de 50 % ou plus des unités de GR transfusées, avec une réduction d'au moins 2 unités de GR transfusées au cours de toute période consécutive de 12 semaines jusqu'à la semaine 48, par rapport à la situation initiale. ENERGIZE-T prévoit de recruter 171 patients atteints de TNDT sur une période de 24 semaines avec une phase d'extension ouverte sur 5 ans. Le critère d'évaluation principal est la réponse en termes d'Hb, définie comme une augmentation de 1,0 g/dl ou plus de la concentration moyenne d'Hb de la semaine 12 à la semaine 24 par rapport à la situation initiale. Les résultats rapportés par les patients et les changements dans les indices hémolytiques et ferriques seront également évalués.³¹

Agents ciblant le dérèglement de l'hepcidine

Il a été établi que l'IE chez les patients atteints de thalassémie entraîne une surcharge en fer par le biais d'une diminution de la production d'hepcidine. Une relation bidirectionnelle a également été établie selon laquelle l'amélioration de l'expression et des taux d'hepcidine entraîne une amélioration de l'IE, même si le mécanisme exact reste incertain.³² Les premiers essais thérapeutiques avec des mimétiques de l'hepcidine (mini-hepcidines) chez des patients atteints de TDT et de TNDT n'ayant pas donné de résultats encourageants,⁷ l'attention s'est portée sur la stimulation endogène de la production d'hepcidine. Celle-ci peut être obtenue par la régulation à la baisse de la protéase transmembranaire à sérine 6 (TMPRSS6) conduisant à une augmentation des taux d'hepcidine.^{33,34} Des oligonucléotides antisens (OAS) et un petit ARN interférent (ARNsi) ciblant TMPRSS6 ont été utilisés efficacement pour stimuler la production d'hepcidine, réduire la charge en fer et améliorer l'IE et la survie des GR dans des modèles murins de thalassémie.^{35,36}

Ces deux approches font maintenant l'objet d'essais cliniques chez des patients atteints de thalassémie. L'efficacité de TMPRSS6-LRx (OAS sous-cutané) pour améliorer les taux d'Hb d'au moins 1,0 g/dl est en cours d'évaluation dans un essai randomisé de phase II (NCT04059406) chez 36 adultes atteints de TNDT et dont les taux d'Hb sont inférieurs ou égaux à 10 g/dl. Le SLN124 (ARNsi) est évalué dans un essai de phase I (NCT04718844) chez 112 adultes atteints de TNDT (α et β -thalassémie) et de syndromes myélodysplasiques.

Des approches ciblant d'autres membres de la voie de régulation du fer, tels que la ferroportine, un transporteur de fer, sont également en cours d'évaluation. L'inhibiteur oral VIT-2763 a montré un potentiel en limitant la disponibilité du fer et en améliorant l'anémie dans des modèles de souris thalassémiques.³⁷ Après avoir démontré la sécurité dans un essai de phase I,³⁸ l'étude VITHAL (NCT04364269) a été lancée en tant qu'essai de phase II randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, évaluant l'efficacité de VIT-2763 dans l'amélioration des taux d'Hb et des indices de fer chez 36 patients atteints de TNDT âgés d'au moins 12 ans.



Points clés – nouvelles thérapies

- Les nouvelles thérapies de la thalassémie visent à améliorer le déséquilibre de la chaîne de globines α/β ou à cibler l'IE ou le dérèglement du fer.
- L'insertion du gène (par le biais de vecteurs viraux) et l'édition génomique (par le biais de ciseaux enzymatiques) sont désormais des options pour remplacer le gène défectueux de la globine β ou réactiver l'expression du gène de la globine γ afin de produire de l'HbF et d'améliorer le déséquilibre de la chaîne de globines α/β dans la β -thalassémie. Les procédures impliquent une HSCT autologue et une myélosuppression.
- Le luspatercept (sous-cutané), un agent de maturation érythroïde, est désormais une option approuvée pour les patients atteints de TDT (États-Unis/UE) et de TNDT (UE), suite aux données d'essais randomisés indiquant une efficacité dans la réduction des besoins en transfusion et l'augmentation du taux d'hémoglobine, respectivement.
- Le mitapivat (voie orale), un activateur allostérique de la forme de pharmacocinétique spécifique aux GR, a montré une capacité préliminaire à améliorer les taux d'hémoglobine chez les patients atteints de TNDT et est en cours d'évaluation dans des essais de phase III chez des patients atteints d' α et de β -thalassémie dépendants ou non de transfusions sanguines.
- Plusieurs agents ciblant la voie du dérèglement de l'hepcidine, pour restreindre l'absorption du fer et améliorer l'IE et l'anémie, en sont aux premiers stades de développement.

Références

1. Tang CH, Furnback W, Wang BCM et al. Relationship between transfusion burden, healthcare resource utilization, and complications in patients with β -thalassemia in Taiwan: a real-world analysis. *Transfusion* 2021;61:2906–17.
2. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol* 2020;105:692–703.
3. Betts M, Flight PA, Paramore LC et al. Systematic literature review of the burden of disease and treatment for transfusion-dependent β -thalassemia. *Clin Ther* 2020;42:322–37.

4. Aydinok Y, Porter JB, Piga A et al. Prevalence and distribution of iron overload in patients with transfusion-dependent anemias differs across geographic regions: results from the CORDELIA study. *Eur J Haematol* 2015;95:244–53.
5. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD et al. Untreated anemia in nontransfusion-dependent β -thalassemia: time to sound the alarm. *Hemasphere* 2022;6:e806.
6. Musallam KM, Rivella S, Taher AT. Management of non-transfusion-dependent β -thalassemia (NTDT): the next 5 years. *Am J Hematol* 2021;96:E57–9.
7. Musallam KM, Bou-Fakhredin R, Cappellini MD, Taher AT. 2021 update on clinical trials in β -thalassemia. *Am J Hematol* 2021;96:1518–31.
8. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med* 2018;378:1479–93.
9. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy for non- β^0/β^0 genotype β -thalassemia. *N Engl J Med* 2022;386:415–27.
10. Markt S, Scaramuzza S, Cicalese MP et al. Intrabone hematopoietic stem cell gene therapy for adult and pediatric patients affected by transfusion-dependent β -thalassemia. *Nat Med* 2019;25:234–41.
11. Boulad F, Maggio A, Wang X et al. Lentiviral globin gene therapy with reduced-intensity conditioning in adults with β -thalassemia: a phase 1 trial. *Nat Med* 2022;28:63–70.
12. Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD et al. Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with β -thalassemia intermedia. *Blood* 2012;119:364–7.
13. Sankaran VG, Menne TF, Xu J et al. Human fetal hemoglobin expression is regulated by the developmental stage-specific repressor BCL11A. *Science* 2008;322:1839–42.
14. Psatha N, Reik A, Phelps S et al. Disruption of the BCL11A erythroid enhancer reactivates fetal hemoglobin in erythroid cells of patients with β -thalassemia major. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2018;10:313–26.
15. Antoniani C, Meneghini V, Lattanzi A et al. Induction of fetal hemoglobin synthesis by CRISPR/Cas9-mediated editing of the human β -globin locus. *Blood* 2018;131:1960–73.
16. Bjurstrom CF, Mojadidi M, Phillips J et al. Reactivating fetal hemoglobin expression in human adult erythroblasts through BCL11A knockdown using targeted endonucleases. *Mol Ther Nucleic Acids* 2016;5:e351.
17. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *N Engl J Med* 2021;384:252–60.

18. Locatelli F, Ailincă-Luchian S, Bobruff Y et al. CTX001 for transfusion-dependent β -thalassemia: safety and efficacy results from the ongoing CLIMB THAL-111 study of autologous CRISPR-cas9-modified CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells [abstract]. *Hemasphere* 2021;5:335–6.
19. Smith AR, Schiller GJ, Vercellotti GM et al. Preliminary results of a Phase 1/2 clinical study of zinc finger nuclease-mediated editing of BCL11A in autologous hematopoietic stem cells for transfusion-dependent β -thalassemia [abstract]. *Blood* 2019;134:3455.
20. Martinez PA, Li R, Ramanathan HN et al. Smad2/3-pathway ligand trap luspatercept enhances erythroid differentiation in murine β -thalassaemia by increasing GATA-1 availability. *J Cell Mol Med* 2020;24:6162–77.
21. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with β -thalassemia. *Blood* 2019;133:1279–89.
22. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al. A Phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med* 2020;382:1219–31.
23. Hermine O, Cappellini MD, Taher AT et al. Longitudinal effect of luspatercept treatment on iron overload and iron chelation therapy (ICT) in adult patients (pts) with β -thalassemia in the BELIEVE trial [abstract]. *Blood* 2020;136:47–8.
24. Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A et al. Luspatercept for the treatment of non-transfusion-dependent β -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet Hematol* 2022;9:e733–44.
25. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. *Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassaemia*, 3rd edn. Thalassaemia International Federation, 2023.
26. Grace RF, Rose C, Layton DM et al. Safety and efficacy of mitapivat in pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med* 2019;381:933–44.
27. Glenthøj A, van Beers EJ, Al-Samkari H et al. Mitapivat in adult patients with pyruvate kinase deficiency receiving regular transfusions (ACTIVATE-T): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2022;9:e724–32.
28. Al-Samkari H, Galactéros F, Glenthøj A et al. Mitapivat versus placebo for pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med* 2022;386:1432–42.

29. Kuo KHM, Layton DM, Lal A et al. Safety and efficacy of mitapivat, an oral pyruvate kinase activator, in adults with non-transfusion dependent α -thalassaemia or β -thalassaemia: an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet* 2022;400:493–501.
30. Kuo KHM, Layton DM, Lal A et al. P1522: Long-term efficacy and safety of the oral pyruvate kinase activator mitapivat in adults with non-transfusion-dependent alpha- or beta-thalassemia. *Hemasphere* 2022;6(Suppl):1403–4.
31. Kuo KH, Layton DM, Al-Samkari H et al. ENERGIZE and ENERGIZE-T: two phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of mitapivat in adults with non-transfusion dependent or transfusion-dependent α - or β -thalassemia [abstract]. *Hemasphere* 2021;5:848–9.
32. Rivella S. Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Blood* 2019;133:51–8.
33. Nai A, Pagani A, Mandelli G et al. Deletion of TMPRSS6 attenuates the phenotype in a mouse model of β -thalassemia. *Blood* 2012;119:5021–9.
34. Nai A, Rubio A, Campanella A et al. Limiting hepatic Bmp-Smad signaling by matriptase-2 is required for erythropoietin-mediated hepcidin suppression in mice. *Blood* 2016;127:2327–36.
35. Guo S, Casu C, Gardenghi S et al. Reducing TMPRSS6 ameliorates hemochromatosis and β -thalassemia in mice. *J Clin Invest* 2013;123:1531–41.
36. Schmidt PJ, Toudjarska I, Sendamarai AK et al. An RNAi therapeutic targeting *TmpRSS6* decreases iron overload in *Hfe*($-/-$) mice and ameliorates anemia and iron overload in murine β -thalassemia intermedia. *Blood* 2013;121:1200–8.
37. Nyffenegger N, Flace A, Doucerain C et al. The oral ferroportin inhibitor VIT-2763 improves erythropoiesis without interfering with iron chelation therapy in a mouse model of β -thalassemia. *Int J Mol Sci* 2021;22:873.
38. Richard F, van Lier JJ, Roubert B et al. Oral ferroportin inhibitor VIT-2763: first-in-human, phase 1 study in healthy volunteers. *Am J Hematol* 2020;95:68–77.

Ressources utiles

American Society of Hematology
Hematology.org

Cooley's Anemia Foundation (USA)
thalassemia.org

European Hematology Association
ehaweb.org

National Organization for Rare
Disorders (NORD)
rarediseases.org

Thalassemia International Federation
(TIF)
thalassaemia.org.cy

Thalassaemia & Sickle Cell Society of
NSW (Australia)
thalnsw.org.au

United Kingdom Thalassemia Society
(UKTS)
ukts.org

Test rapide

Vous avez lu le livret ... à présent, testez vos connaissances en répondant aux questions clés des auteurs

- Accédez **GRATUITEMENT** au test rapide pour ce titre sur **karger.com/fastfacts**
- Durée approximative **10 minutes**
- Pour mieux retenir les problématiques clés, essayez de faire le test avant et après la lecture du livret

Index

- alpha (α) thalassémies
 - causalité du génotype 19–20
 - déséquilibre globine α/β 26
 - épidémiologie 10–12
 - HbH 29
 - incidence 11
 - anémie 29–34, 38–40
 - anémie de Cooley 10
 - anémie drépanocytaire 11, 57
 - aspects concernant le développement 18–19
 - avantage génétique de la thalassémiehétérozygote, paludisme 11–12
 - base moléculaire/
 - classification 16–23
 - aspects concernant le développement 18–19
 - chaînes de globine 16–18
 - corrélation génotype–phénotype 22
 - génotypes 19–21
 - modificateurs génétiques de la sévérité 22
 - points clés 23
- BELIEVE (NCT02604433) 58
- bêta (β) thalassémies
 - causalité du génotype 20–21
 - déséquilibre globine α/β 26
 - épidémiologie 10–12
 - érythropoïèse inefficace 26–29
 - mutations génétiques 10–11
 - physiopathologie 26, 31
 - thérapie génique (insertion) 56–57
 - bétibéglogène autotemcel 55, 56
 - BEYOND (NCT03342404) 59
 - biosynthèse de la chaîne de globine 10, 12
 - biosynthèse de la chaîne de la globine 16–17
 - calculs biliaires 41
 - chaînes de globine delta (δ) 16–17
 - chaînes de globine gamma (γ) 16–17
 - chromosome 11 16–17
 - chromosome 16 16–17
 - complications 38–46
 - IE/anémie chronique 38–40
 - points clés 47
 - prise en charge de morbidités spécifiques 44–46
 - surcharge en fer 31, 38, 42–44, 47
 - complications cliniques 37, 47
 - concentration hépatique en fer (CHF) 42
 - corrélation clinique génotype–phénotype 22
 - corrélation génotype–phénotype 22
 - crise aiguë 38
 - crise hémolytique 38, 46
 - CRISPR-Cas9 55, 57
 - déférasirox 43, 44, 47
 - défériprone 44
 - déféroxamine 44
 - définition des syndromes thalassémiques 7
 - déformations osseuses 31–32, 34, 46
 - delta bêta ($\delta\beta$)-thalassémies 20, 21
 - delta (δ) thalassémie 10, 12
 - dépistage chez les nouveau-nés 29
 - dépistage chez les nouveau-nés/fœtus 29
 - développement embryonnaire 18–19
 - développement foetal 18–19
 - diabète sucré 41
 - dysfonctionnement cardiaque 41, 45
 - édition génomique 57
 - ENERGIZE (NCT04770753) 60
 - ENERGIZE-T (NCT04770779) 60
 - épidémiologie 10–11
 - érythropoïèse 26–29
 - érythropoïèse inefficace (IE)
 - anémie chronique 38–40
 - conséquences 28
 - dans la bêta (β)-thalassémie 26–29
 - manifestations postnatales 30–31
 - pathologie de la bêta (β)-thalassémie 33–34
 - persistance de l’HbF 21–22

- essais cliniques 56–57, 59–60, 62
- événements
 - cérébrovasculaires 39, 41, 45
- évolution naturelle 31–33
- expression de l'ARNm
 - alpha1/alpha2 16
- expression du gène de la globine 16–17, 18
- facteur 11 de croissance et de différenciation (GDF 11) 26
- facteur de croissance β transformant (TGF- β) 26, 28, 58
- ferritine sérique/indice du fer 42, 43, 47
- ferritine, sérique/indice du fer 42–44, 47
- ferroportine 61
- gamma (γ) thalassémie 10, 12
- GDF 11 26
- gène A γ 16–17
- gène BCL11A 19, 57
- gène codant pour la protéine zêta (ζ) 16–17
- gène epsilon (ϵ) 16
- gène G γ 16–17
- génotypes 19–21
- globules rouges (GR) 26–29
- glossaire 5–6
- greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) 42, 56
- grossesse 18–19, 29, 39, 46
- groupe de gènes de la globine alpha (α) 16–18, 22–23
- groupe de gènes de la globine bêta (β) 16–18, 22–23
- Hb Barts 29
- Hb Gower 18
- Hb Portland 18
- hémochromatose héréditaire 23
- hémoglobine Barts (Hb Barts) 29
- hémoglobine (Hb)
 - aspects concernant le développement 18–19
 - aspects moléculaires 16–23
 - composition d'hétérodimères 16–17
 - Hb Gower 1/2 18
 - Hb Portland 18
 - hémoglobine Barts 29
 - hémoglobines Lepore 21
 - HPFH 21
- hémoglobines Lepore 21
- hémoglobinose H 29–30
- Hémoglobinose H 19
- hépatite virale 45
- hepcidine 28, 61–62
- HPFH (persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale) 20, 21–22
- HSCT (greffe de cellules souches hématopoïétiques) 42, 56
- hydrops fœtal 29, 31
- hydroxyurée 40
- hypertension pulmonaire 31, 39, 41, 45
- hypogonadisme 41
- hypothyroïdie/hypoparathyroïdie 41
- imagerie par résonance magnétique (IRM) 42–43
- incidence, mondiale 11–12
- incidence/prévalence mondiale 10–12
- inhibiteur oral VIT-2763 61
- Kruppel-like factor (KLF1) 19
- LentiGlobin BB305 56
- libération d'érythropoïétine 28
- Liste des abréviations 5–6
- luspatercept (ACE-536) 55, 58–59, 62
- maladie clinique postnatale 30–31
- maladie endocrinienne 46
- manifestations de la maladie 30–35. voir complications
- hétérogénéité 33, 38
- manifestations postnatales de la maladie 30–35
- métabolisme du fer augmentation de l'absorption/la surcharge 31, 40–43, 47, 55
- chélation du fer 42–43
- production d'hepcidine 28–29, 61–62
- résultats de l'IE 28–29
- mitapivat (AG-348) 55, 59, 62
- modificateurs génétiques de la sévérité 22
- moelle osseuse 26, 28, 31, 34
- morbidités dans la thalassémie 44–47
- mutations
 - bêta (β)-thalassémies 20
 - délétions 20
 - délétions du gène alpha (α) 19

- gènes de la globine bêta (β) 11–12
- mutations de l'Hb
 - Constant Spring 19
 - silencieux 21
- mutations Constant
 - Spring 5, 19, 20, 29, 30
- mutations Hb Constant
 - Spring (HbCS) 5, 29
- mutations silencieuses 21
- nouvelles thérapies
 - 53–61
 - BELIEVE (NCT02604433) 58
 - besoins non satisfaits 54
 - BEYOND (NCT03342404) 59
 - cibles 54
 - dérèglement de l'hepcidine 61–62
 - édition génomique 55, 56, 57
 - ENERGIZE-T/ENERGIZE 60
 - essais cliniques 56–61
 - luspatercept 55, 58–60, 62
 - mitapivat (AG-348) 55, 59, 62
 - objectifs cliniques 54–55
 - points clés 62
 - thérapie génique (insertion) 55, 56–58, 62
- nucléases à doigt de zinc (ZFN) 55, 57
- nucléase TALEN 55, 57
- objectifs cliniques des nouvelles thérapies 54–55
- ostéoporose 41
- paludisme 11–12
- pathologies hépatiques 41, 45
- persistance héréditaire de l'hémoglobine foetale (HPFH) 20, 21–22
- physiopathologie 26–35
 - bêta (β)-thalassémie 32
 - érythropoïèse inefficace 22, 26–29, 31, 32, 38–40
 - points clés 34
- points clés
 - base moléculaire/classification 23
 - complications cliniques 47
 - nouvelles thérapies 55, 62
 - physiopathologie et manifestations de la maladie 34
 - syndromes thalassémiques 12
- prévalence, mondiale 11–12
- protéase
 - transmembranaire à sérine 6 (TMPRSS6) 61
- pseudotumeurs
 - hématopoïétiques extramédullaires 39, 46
- réduction de la durée de vie des GR
 - extramédullaires 26
- région de contrôle du locus de la globine bêta (β) (β-RCL) 16–17
- régions particulièrement exposées à la thalassémie 10
- reins 28
- ressources utiles 67
- ressources, utiles 67
- santé du fœtus/dépistage 29
- sévérité de la maladie 22, 30
- soins multidisciplinaires 38
- splénectomie 31, 39
- splénomégalie 39, 41
- syndrome de Gilbert 23
- TDT *voir* thalassémie dépendante des transfusions (TDT)
- terminologie 5–6, 10
- thalassémie dépendante des transfusions (TDT) 30
 - besoins non satisfaits 54
 - chélation du fer 42–43
 - complications cliniques 41
 - foetale/postnatale 31, 32–33
 - indications des transfusions 40
- thalassémie intermédiaire. *voir* thalassémie non dépendante des transfusions (TNDT)
- thalassémie majeure. *voir* thalassémie dépendante des transfusions (TDT)
- thalassémie non dépendante des transfusions (TNDT) 30
 - besoins non satisfaits 54
 - chélation du fer 42
 - complications cliniques 41, 47
 - indications des transfusions 39–40
 - postnatal 33–34
- thérapie génique d'insertion 56–57, 62
- thérapie génique (insertion) 56–57, 62
- thrombose veineuse 41, 45

- TMPRSS6 (protéase
transmembranaire à
sérine 6) 61
- TNDT *voir* thalassémie
non dépendante des
transfusions (TNDT)
- transferrine 43
- transfusions 39–40, 54
- transmission
autosomique récessive
19, 23
- tumeurs
hématopoïétiques 46.
Voir érythropoïèse
- types d'Hb postnatale
18–19
- ulcères des jambes 41, 45
- vasculopathie 31, 34



Fast Facts

Syndromes thalassémiques

9

Que sont les syndromes thalassémiques ?

15

Approche moléculaire et classification

25

Physiopathologie et manifestations de la maladie

37

Complications cliniques et prise en charge

51

Nouvelles thérapies

Avec l'aimable contribution d'Agios, sans laquelle ce livret n'aurait pu être réalisé. Agios n'a eu aucune influence sur le contenu et tous les articles ont fait l'objet d'une révision éditoriale indépendante.

