

CONTRÔLE DE LA THALASSÉMIE

Passé, Présent et Future

Dimitris Loukopoulos, MD
Université d'Athènes

Conférence de la Société Algérienne d'Hématologie
Constantine, 26-28 Octobre 2017



Le passé : thalassémie majeure, une condition fatale, permettant quelques années de survie misérable et pleine de complications.

Les patients : petite taille, croissance limitée, apparence déformée, ventre gros et protubérant, crâne gonflé, visage déformé avec élargissement des os maxillaires et protubérance des dents; aucune fonction des gonades, mort par insuffisance cardiaque à cause de l'anémie.

L'état actuel : thalassémie majeure. Apparence et croissance presque normale; patients parfois non-reconnaissables par rapport aux sujets sans thalassémie. Fonctions endocriniennes dans les limites normales; période normalisée; possibilité d'avoir des enfants. Survie très proche de la survie normale.



FACTEURS QUI ON CONTRIBUE A CE PROGRES

- Connaissance plus approfondie de la pathophysiologie de la maladie et ses complications qui a orienté la recherche vers les cibles appropriés.
- Progrés de la biologie moléculaire et l'immunologie qui ont permis d'identifier plusieurs facteurs qui entravent la gravité de la maladie et d'autres interventions plus audacieuses.
- Intérêt commercial des diverses entreprises et de l'industrie pharmaceutique pour inventer, produire et vendre des médicaments et des dispositifs visant à améliorer les soins aux patients.
- Emergence de groupes de patients ou de familles qui exercent une pression sur les autorités de santé publique pour s'occuper du problème
Diminution significative des nouveaux cas grâce à des programmes de
- Prévention efficace aboutissant au diagnostic prénatal qui a permis de rédiriger les fonds disponibles à un traitement plus comprehensive et efficace des patients survivants.

STRUCTURE DE L'EXPOSE

Rappel des actions qui ont transformé la thalassémie majeure d'une maladie rapidement fatale à une maladie chronique avec une survie presque normale

Traitement conventionnel

- Transfusions de sang
- Chélation du fer transfusionnel
- Traitement des complications
- Transplantation des cellules souches
- Coût

Nouvelles voies; Traitement au niveau expérimental

- Sang artificiel
- Induction de la synthèse d' hémoglobine fétale
- Promotion de la différenciation + prolifération des cellules érythroïdes
- Thérapie Génique
- Coût ; Faisabilité

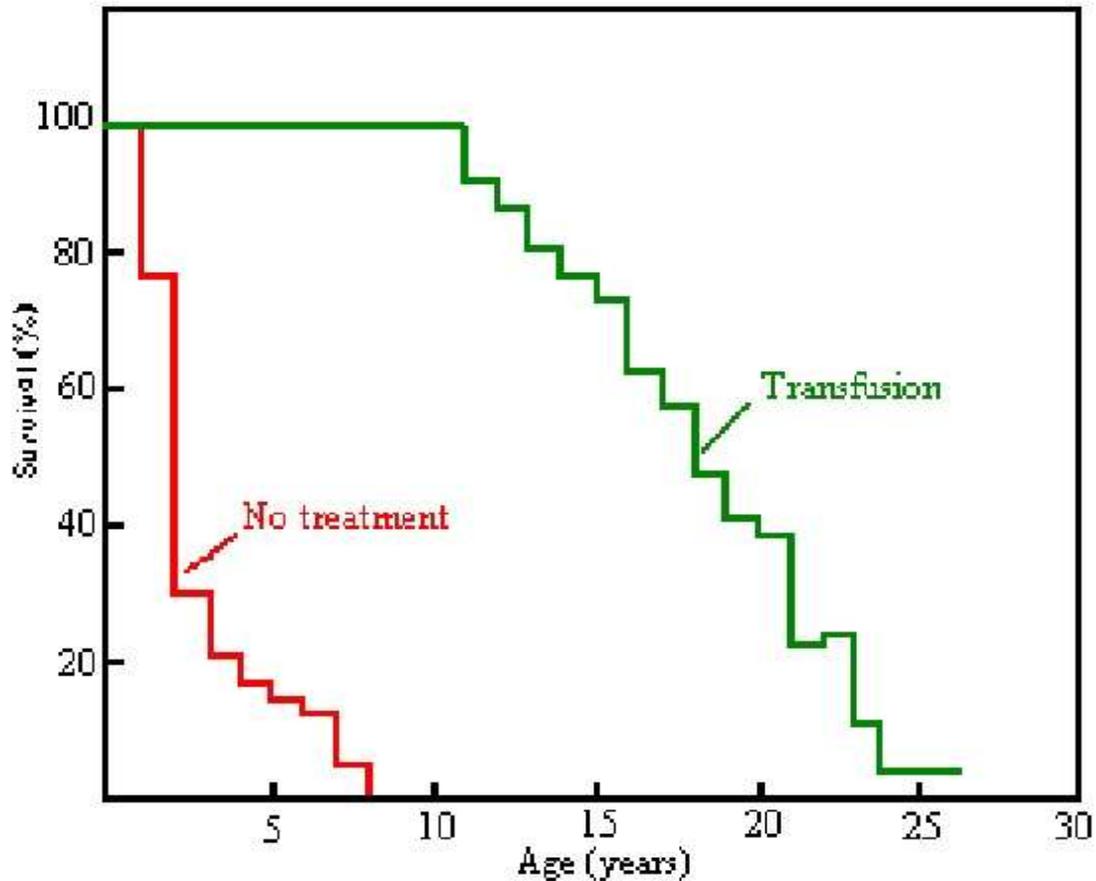
Prévention

- Approche de la population; identification des donneurs;
- Conseil génétique
- Diagnostic prénatal. Limites et faisabilité.

Thalassemia Major; La vie est impossible sans le sang !



Thalassémie Majeure; sans doute, les transfusions de sang chez les patients thalassémiques ont permis une expansion importante de leur survie



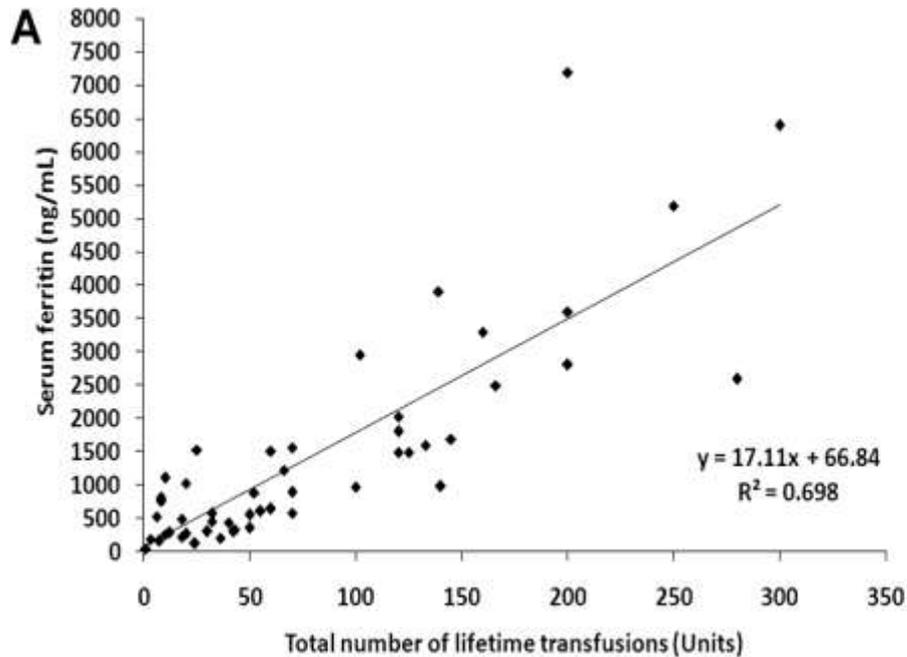
Modell; early years

Amélioration de l'efficacité des transfusions

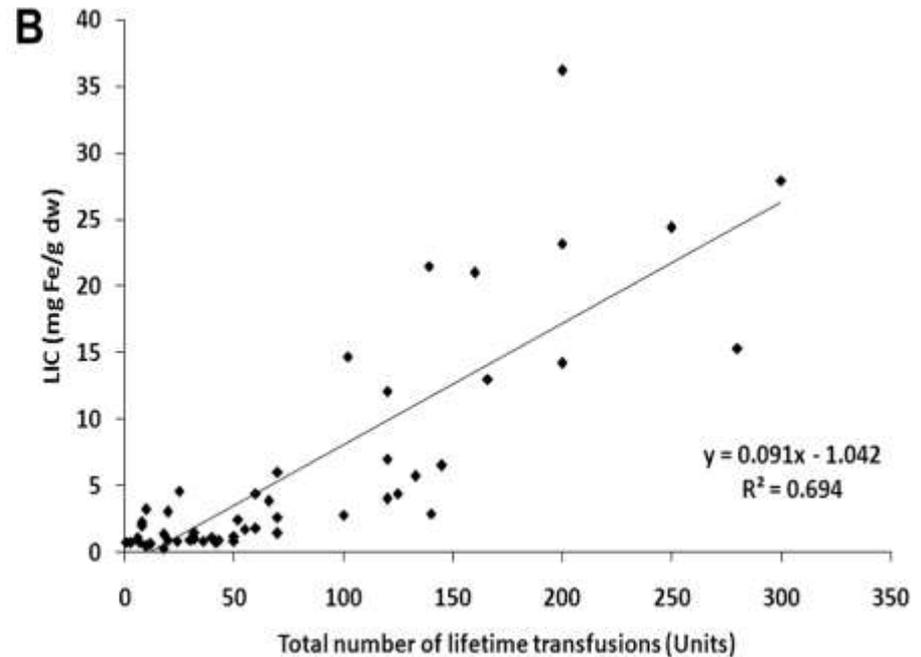
- "Hypertransfusion" afin de réduire la masse cellulaire de l'érythropoïèse inefficace
- "Néocytes" afin de réduire la fréquence des transfusions régulières
- Amélioration du phéno-genotypage afin d'éviter la allo-immunisation
- Splénectomie au but de réduire the "splenic pool" et l'hémolyse
- Amélioration des conditions de transfusion et de la prise en charge générale.
- Meilleure protection des patients : *vaccins, penicilline,*
- **Securité** : meilleur contrôle des infections (HIV, HBV, HCV et autres agents infectieux)
- **Prévention des reactions** fébriles par élimination des leucocytes; sang déleucocyté par leucaphérese lors du prélèvement, pendant le stockage, ou lors de la transfusion, auprès du patient.
- **PROBLEME MAJEUR** : Manque de sang à transfuser; un problème grave dans les pays en voie de développement (80% de la population de la planète- 32% des donations de sang) !
- Donation volontaire vs. donation payée ou recompensée.
- Parrainage pas désirable car il dépasse l'anonymité mais très efficace.

Thalassemia Major; transfusional hemosiderosis. The noxious effect of transfusions.

Ferritin levels and liver iron content
increase with number of transfusions

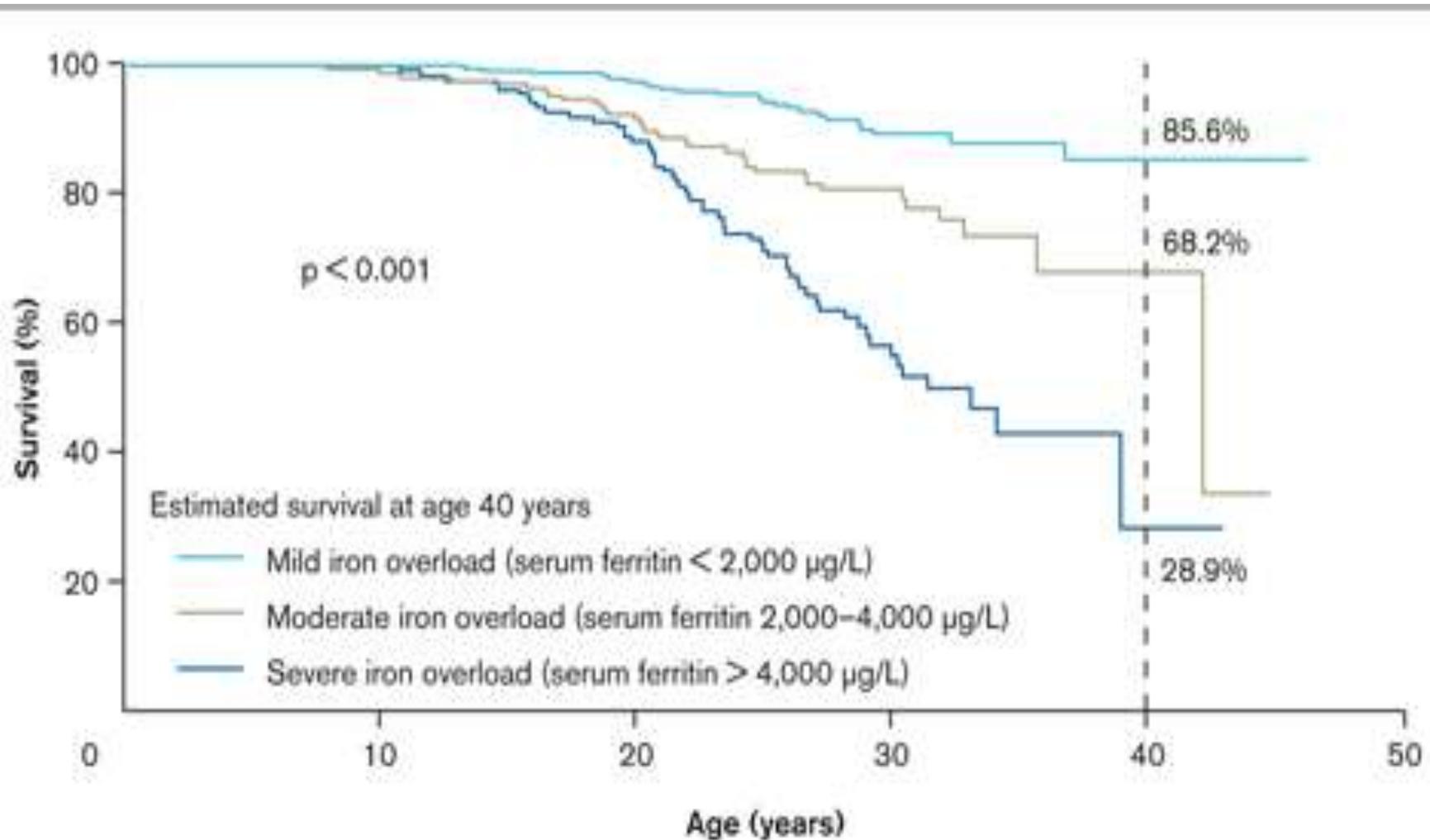


Total number of transfusions
versus
ferritin levels



Total number of transfusions
versus
liver iron content

Shortened survival in relation to iron overload; High ferritin levels predict early death

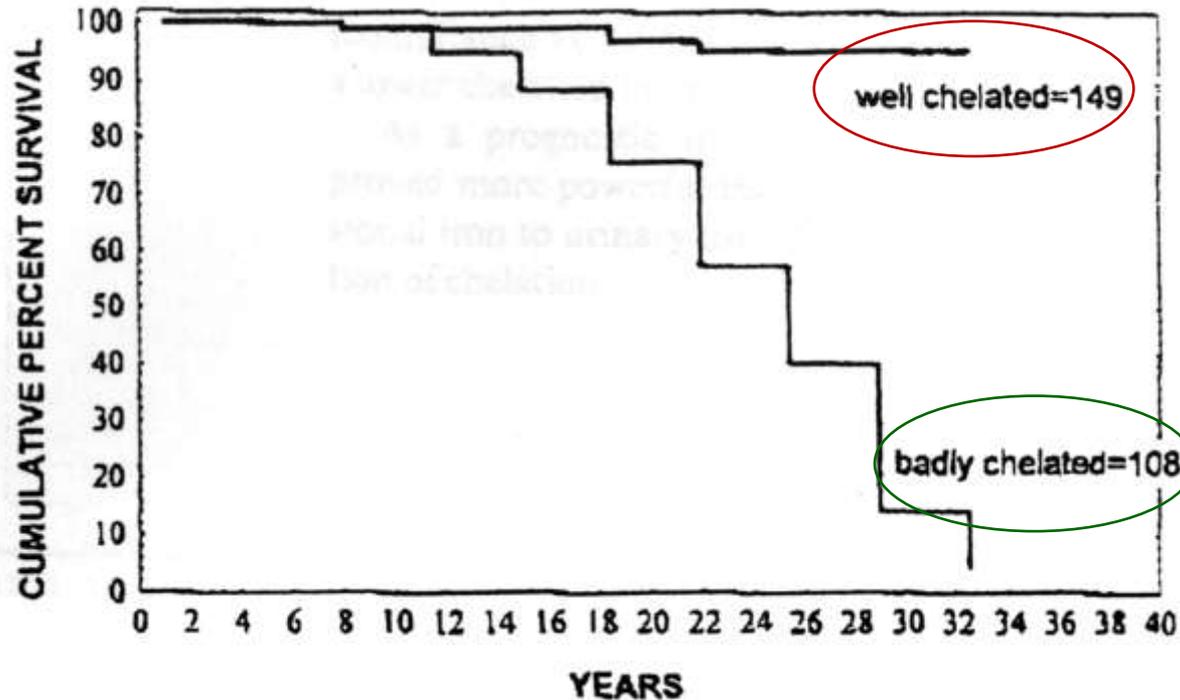


L'accumulation de fer élimine tous les avantages des transfusions parce qu'elle cause de graves dommages aux organes par la production abondante de radicaux libres qui oxydent et détruisent facilement les différents composants cellulaires.

Le fer s'accumule

- dans le foie (> insuffisance hépatique, cancer)
- dans les glandes endocrines
 - (hypogonadisme, hypoparathyroïdie, diabète, autres déficits hormonaux)*
- dans le cœur *(insuffisance cardiaque, principale cause des décès)*
- dans d'autres organes

Survival in Patients with Thalassemia Treated with Deferoxamine

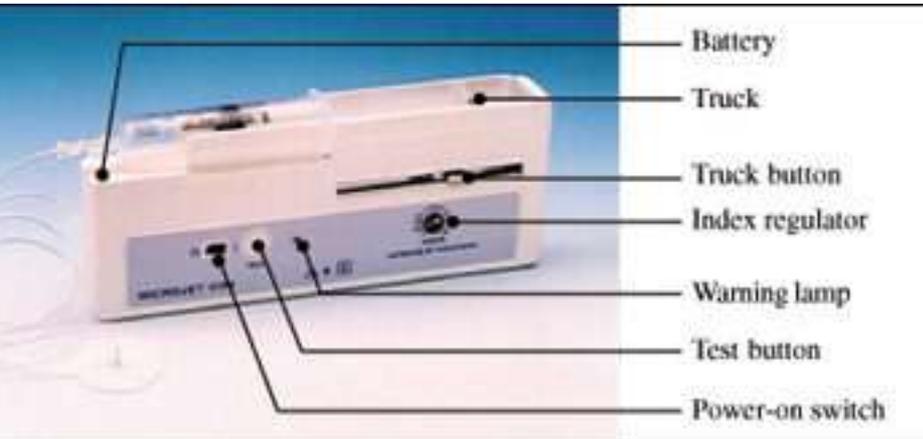


Kaplan-Meier analysis of the survival of 257 consecutive patients with transfusion-dependent thalassemia, according to chelation patterns.

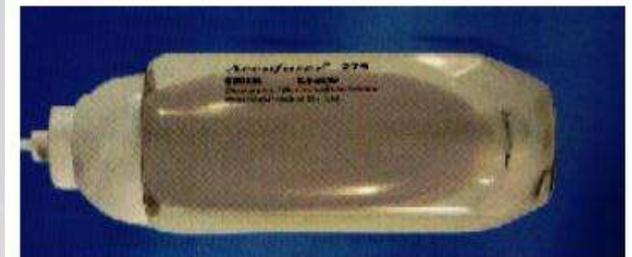
Well chelated. DFO infusions >250/year; n=149; age 17.8 ± 6.5 years; deaths 3 (2%)

Poorly chelated. DFO infusions <250/year; n=108; age 19.7 ± 5.9 years; deaths, 58 (54%).

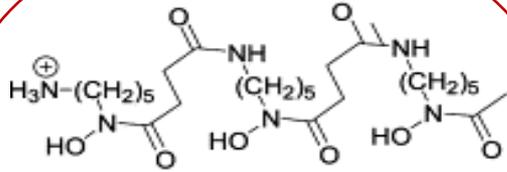
The "pumps"



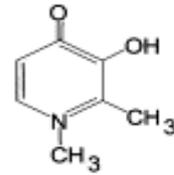
Various types of "infusors"



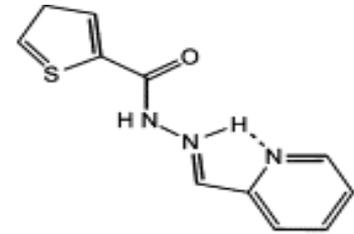
Various Iron Chelators; established or forgotten



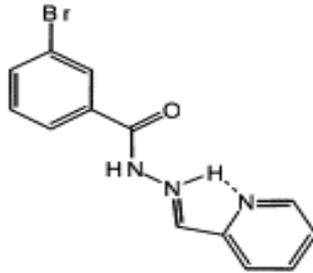
DFO



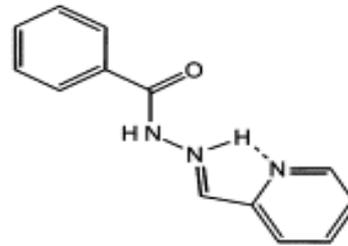
Deferiprone



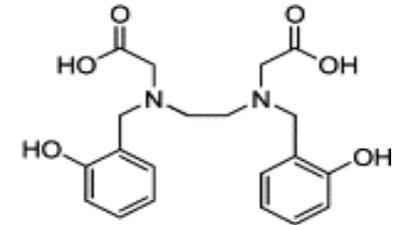
PCTH



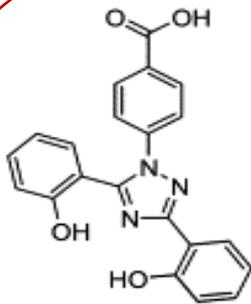
PCBBH



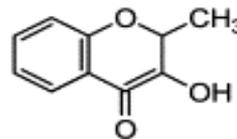
PCBH



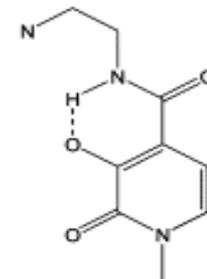
HBED



ICL670A



MCOH



TREN-(Me-3,2-HOPO)

COÛT ANNUEL POUR LE TRAITEMENT OPTIMAL D' UN PATIENT THALASSEMIQUE (Taiwan; *Bone Marrow Transplantation* (2006) 37:569-574)

Numéro des patients : 40, transfusions régulières (sang déleucocyté ou globules rouges lavés), q 2-4 semaines, commencées à l' âge des 6 mois (environ).

Sans complications majeures.

Administration	US\$	66	(0.9 %)
Sang (préparation + tests)		888	(11.7 %)
Tests de cross -matching		197	(2.6 %)
Chélation du fer (desferrioxamine)		5,923	(77.0 %)
Pompes, seringues, aiguilles etc.		83	(1.1 %)
Examens de laboratoire; hématologie, biochimie, ferritine (q 3 mo)		214	(2.7 %)
Echographies (Coeur, abdomen)		100	(1.2 %)
Traitements diverses; splenectomies, ostéoporose, diabète etc.(moyen)		133	(1.3 %)

Coût annuel total : US\$ 7,604 (Taiwan-clairement sous-optimal)

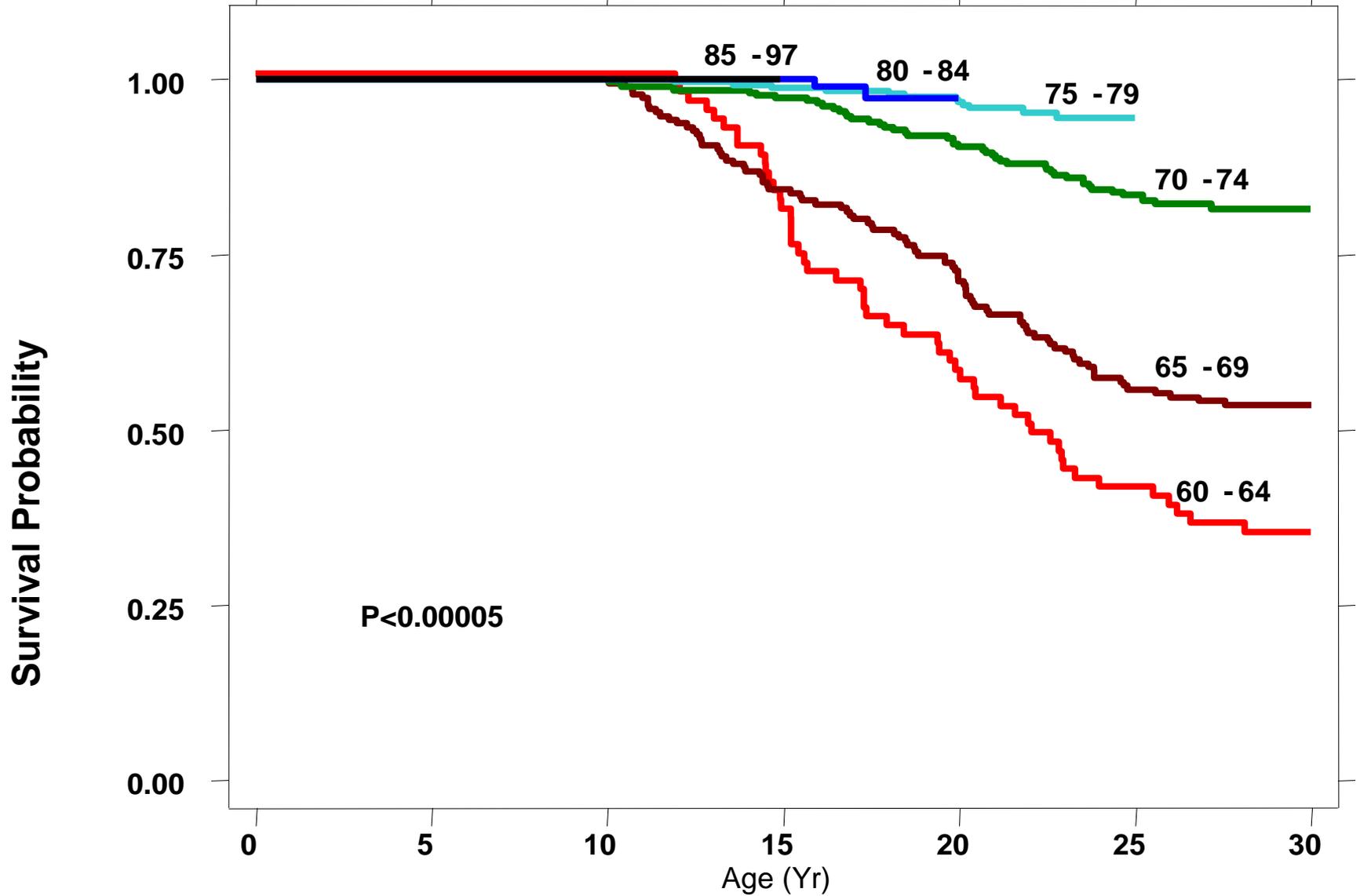
15,000 à 35,000 (Europe, Israël, Grèce- traitement optimisé)

Administration régulière du deferasirox (exjade) et examens plus sophistiqués pour l'évaluation de la surcharge en fer (MRI.T2*, fibroélastographie etc).

Coût pour une survie de 20 ans : 150,000 US\$ (Taiwan)

300,000 - 700,000 US\$ (Europe, Israël, Grèce, Italie)

Survival by Cohort of Birth (N=977)



GREFFE DE CELLULES SOUCHES

La seule thérapie offrant un espoir de guérison définitive

Pourtant, la sévérité de la possible GVHD ne peut pas être compensée par l'effet anti-leucémique de la greffe aux hémopathies malignes.

Premier cas à Seattle en 1982; puis (1980-1990+) mise en oeuvre et développement à Pesaro (groupe Lucarelli; plusieurs milles de patients) et ensuite répandue dans tous les Centres traitant des patients thalassémiques.

Actuellement environ 100+ cas par an (EBMT).

Progressivement réduit en Europe (moins de cas; prévention)
Difficile à faire dans les pays en développement (coût, inégalité)

Prognostic dépendant de :

- La qualité de la chélation du fer pendant la vie du patient
 - Les dimensions du foie,
 - La présence de fibrose hépatique
- Pas très valable aujourd'hui suite au nouveaux chélateurs, l'amélioration de la prise en charge etc.

Fréquence de rejection et retour à l'état thalassémique plus fréquent par rapport aux greffes des hémopathies malignes

GREFFE DE CELLULES SOUCHES. Observations d'intérêt

Origine des cellules souches :

Moelle dans la pluralité des cas; les donneurs sont d'habitude des enfants (frères/soeurs) dont le nombre des cellules souches obtenus du sang périphérique est limité.

Sang périphérique et sang du cordon. Faisable mais limité. ,

Donneurs (par ordre de préférence)

- Frères/soeurs HLA-identiques; sang du cordon HLA identique
- Sujets non-apparentés, complètement HLA compatibles,
- Sujets apparentés, mismatched HLA. A éviter !
- Sang du cordon; encore expérimental

Conditionnement non-myeloablative

Pas recommandé car l'éradication de la grande expansion de l'érythropoïèse inefficace est presque impossible (en contraste avec la drépanocytose)

Chimérisme: environ chez le 11% des patients greffés.

Un phénomène très intéressant car 20% des cellules souches du donneur peuvent soutenir un taux d'hémoglobine permettant une survie acceptable; pourtant, il faut obtenir au moins un "take" de 90+% dans les premiers 60 jours ("bulk engraftement").
"Split chimerism" : cellules souches (BFUe) dans la moelle provenant en équivalence du donneur et du receveur; cellules érythroïdes dans le sang provenant plutôt du donneur.

COÛT TOTAL POUR LA GUERISON DEFINITIVE PAR GREFFE DES CELLULES SOUCHES ALLOGENIQUES (Taiwan; *BMT*(2006) 37:569-574)

Evaluation pre-transplantation	2,274	(6.8 %)
Frais d' hospitalisation	11,727	(35.0 %)
Conditionnement	554	(1.7 %)
Tests de laboratoire diverses	1,926	(5.8 %)
Transfusions de globules rouges	560	(1.7 %)
Transfusions de plaquettes	2,231	(6.7 %)
Traitement anti-inféctieux (bactéries)	2,172	(6.5 %)
(autres)	5,195	(15.5 %)
G-CSF post-transplantation	1,629	(1.9 %)
Collection des cellules souches (moelle, sang)	385	(1.2 %)
Médicaments pour la prévention de la GVH	1,150	(3.4 %)
Médicaments divers	2,132	(6.4 %)
Matériel (seringues, gants, masques etc)	1,553	(4.4 %)

Coût total US\$ 33,488 (100 %).
Mais beaucoup plus dans d'autres pays où il peut facilement atteindre les 100,000 US\$.

De plus, considérer aussi les complications souvent graves comme la réjection du greffon, le GvH grave aigu ou chronique, la mort septique pendant l'hospitalisation et le potentiel d' un cancer à cause de l' immunosuppression. .

Nouvelles voies de recherche

Sang artificiel

Propriétés attendues du sang artificiel

- Efficacité
- Pas toxique; pas immunogène;
- Longue vie dans la circulation
- Sans aucune influence sur les autres cycles métaboliques

Avantages du sang artificiel

- Production à volonté
- Disponibilité immédiate : catastrophes, guerre.
- Pas besoin de typage
- Pas de alloimmunisation; Groupes rares.
- Exclusion des agents infectieux* (HIV, HBV, HCV, (Black Nile etc. - * *sauf encéphalite bovine*)

DIVERSES TYPES DE SANG ARTIFICIEL

- **Perfluorocarbons**

 - Produits chimiques

- **Hemoglobin based oxygen carriers (HBOCs)**

 - Systèmes acellulaires**

 - Hémoglobine humaine, bovine

 - Hémoglobine synthétisée *in vitro*

 - (cultures de esch.coli etc.)*

 - Systèmes cellulaires**

 - Hémoglobine encapsulée

 - Hémoglobine pegylée

 - Hémoglobine chargée sur des microcapsules etc.

- **Globules Rouges** produits à partir de cultures de cellules
souches érythroïdes *in vitro*

 - Origine : cordon, moelle

 - induced pluripotential stem cells (i)

 - Progenitor cells immortalized by C-MYC or BCL-XL

Perfluorocarbons

- Liquide insoluble dans l'eau; doit être émulsifié.
- Transport de l'oxygène et du CO_2 en dilution; l'oxygène n'est pas lié par de liens chimiques
- Avantage des micelles : entrent facilement et libèrent leur oxygène dans les capillaires. Précieux pour les occlusions coronaires, la drépanocytose et autres.

- Plusieurs produits en développement; *Fluosol, OxyFlour, Oxygent* et autres; aucune FDA licence jusqu' à present à cause des diverses toxicités. Intense recherche par l'industrie militaire.

HBOCs (Hemoglobin based oxygen carriers)

Systemes acellulaires. Hémoglobine en solution

Origine Hémoglobine humaine obtenue en grandes quantités à partir de

- sang à transfuser ayant dépassé sa limite de vie et sang du cordon
- hémoglobine d'origine bovine
- hémoglobine recombinée (cultures *esch. coli*)

Difficultés majeures

- Dissociation rapide de l'hémoglobine en solution; perte de l'hème et oxydation/dénaturation. Excrétion rénale des monomères-dégâts des reins.
- Absorption du NO produit par les cellules endothéliales; vasoconstriction.
- Danger de transmission des virus (HKD...)

Solutions - Avantages

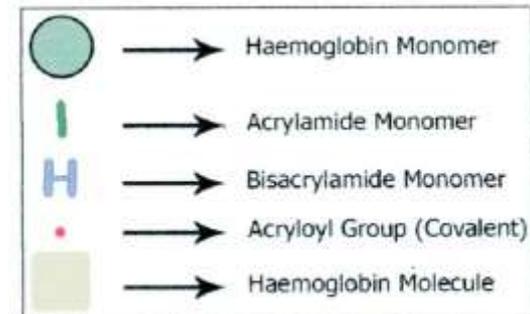
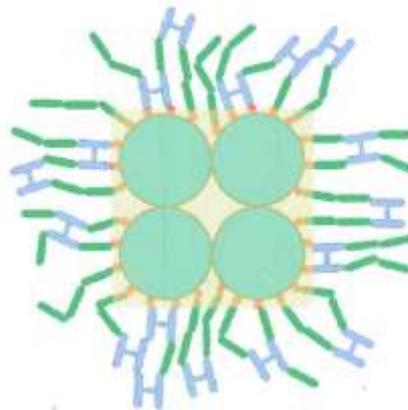
- Formation de structures plus grandes contenant plusieurs molécules; liens intermoléculaires, polymérisation, conjugation avec polymères inertes (PEG).
- Mutations ciblées afin de produire des hémoglobines recombinées plus efficaces et stables, ou changer leur affinité pour l'oxygène, le NO etc.

Plusieurs produits en voie de développement ou en essais cliniques (Hemapur, Oxyglobin, Hemospan, MP-4, rHb(β N108Q), rHb(β Gly16Ala), et autres.

HBOCs (Hemoglobin based oxygen carriers).II

- **Systèmes cellulaires. Hémoglobine encapsulée**
L'hémoglobine est enrobée d'une couche de phospholipides (liposome encapsulated) en formant un sac minuscule (volume $<1/30$ d'un GR) qui la protège dans la circulation.
- Le système permet le transport efficace de l'oxygène et prévient la neutralisation du NO, en évitant la vasoconstriction.
- **Défaut** : survie dans la circulation très courte a cause de leur fragilité et du fait qu'ils sont vite phagocytés par les macrophages du RES. De plus, tous ces matériels doivent être biodégradables.
- Plusieurs substances testées : polyethyneloglycol (PEG), dendrimères , acrylamide, hydrogel, polymérosomes et autres. Toutes avec une certaine efficacité et résistance mécanique, thermique, pH etc. ; encore au niveau expérimental; pas de données cliniques.

Exemple d' un HBOC cellulaire
"single protein acrylamide
nanocapsule"



Autres approches

Globules Rouges produits à partir de

- cellules souches injectées au patient + facteurs de croissance
- cellules souches cultivées in vitro
- cellules souches immortalisées-multipliées par transfection avec
 - le gène MYC (prolifération) ou
 - le gène BCL-XL (inhibition de l'apoptose)
- cellules CD34+ mises en prolifération diverses cytokines

Origine :

- cordon,
- moelle
- induced pluripotent stem cells (origine: fibroblastes humains)

Conclusion : Bien que l'effort et les investissements de la science et de l'industrie dans le but d'obtenir un sang artificiel sont immenses et très coûteux, les résultats positifs sont encore pauvres et imposent la promotion de la donation volontaire.

Inhibition de l'absorption excessive du fer

Inhibition de l'absorption excessive du fer par la promotion de la synthèse de l'hépcidine ou les hépcidino-mimétiques

Hépcidine : Peptide produit dans le foie dont la fonction est la régulation (indirectement négative) du passage du fer absorbé dans les cellules de la paroi de l'intestin vers la circulation.

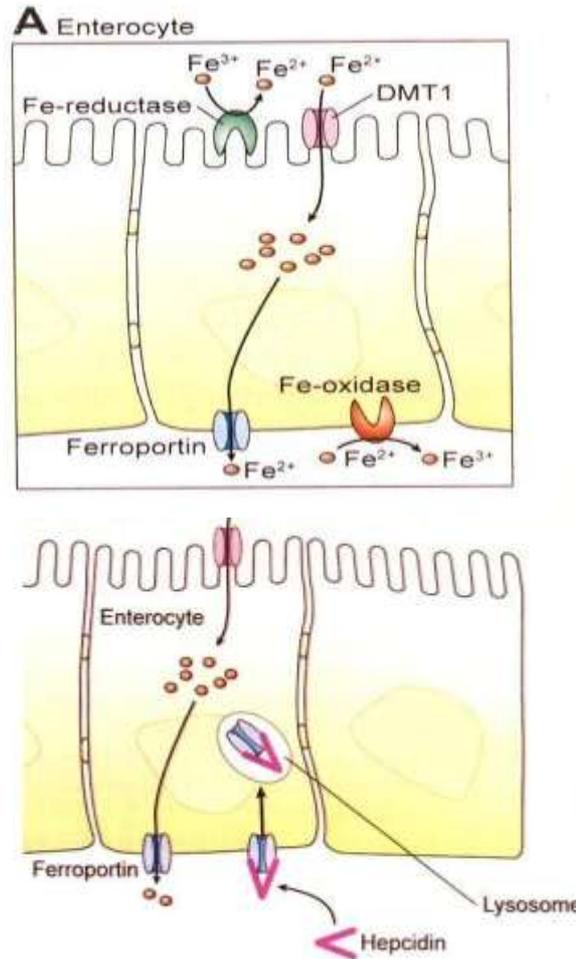
L'absorption du fer est augmentée chez les malades thalassémiques car le peptide **érythroferrone**, un produit des érythroblastes abondants à cette maladie, empêche la synthèse de l'hépcidine, d'où une pseudo-carence de fer conduisant à son hyperabsorption.

REGULATION DE L'ABSORPTION DU FER PAR L'HEPCIDINE

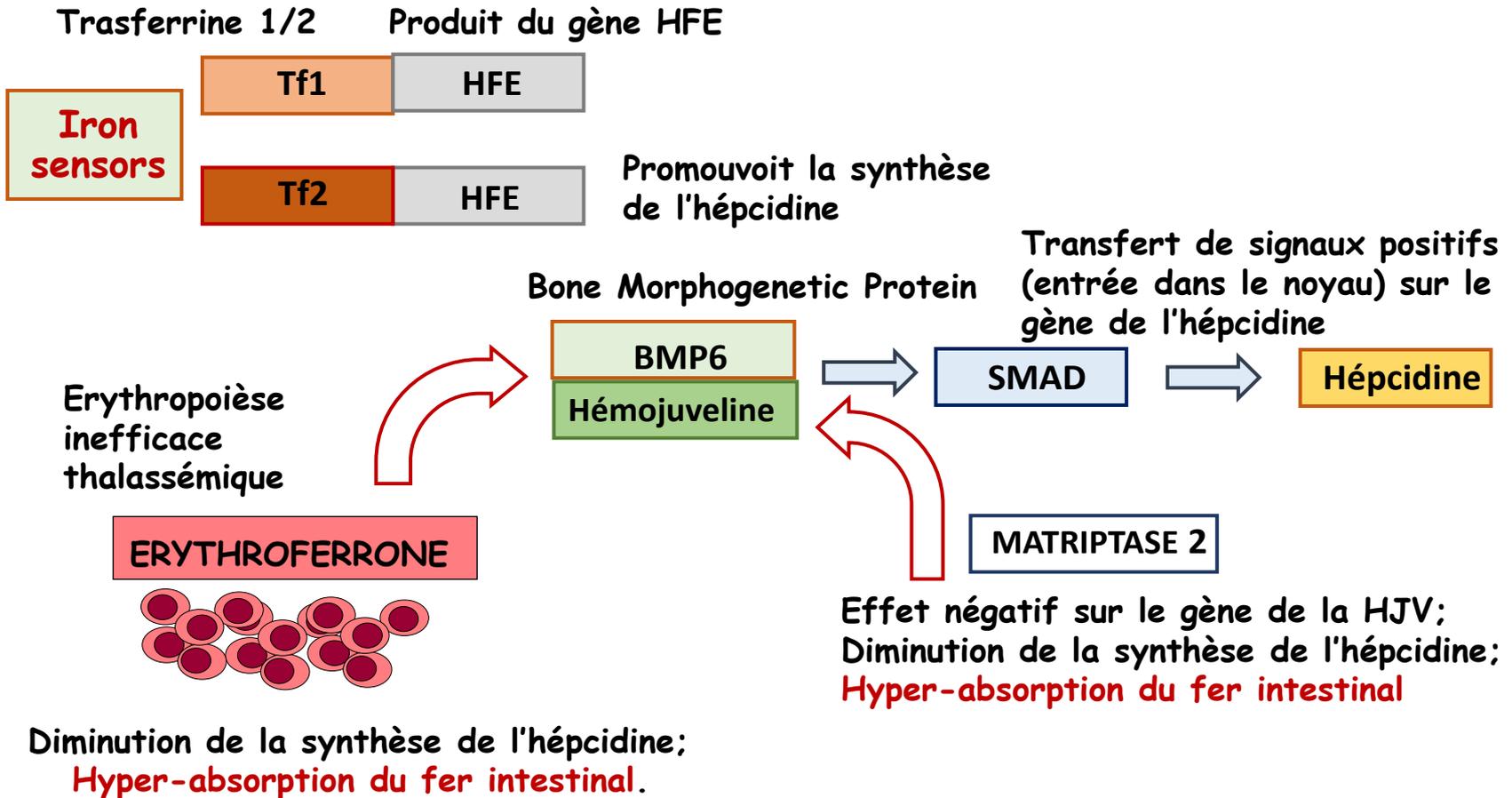
Le Fe^{2+} entre dans l'enterocyte à travers le DMT1.

Le Fe^{2+} sort de l'enterocyte à travers la ferroportine; puis il est oxydé et chargé sur la Tf pour être transporté aux cellules érythroïdes

La hepcidine se lie à la ferroportine et la pousse vers l'intérieur de la cellule où elle est protéolysée, entraînant une réduction importante de l'absorption du fer



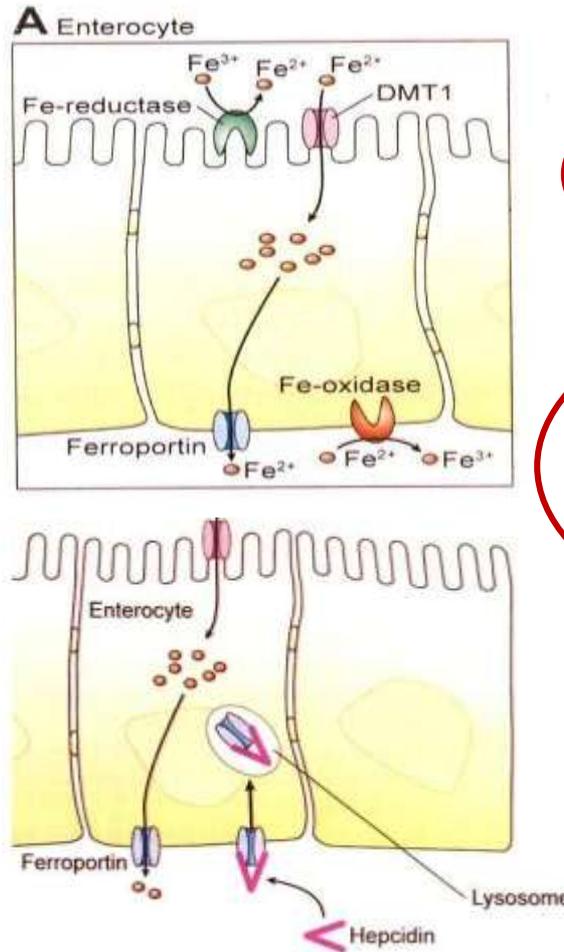
REGULATION DE LA SYNTHÈSE DE L'HEPCIDINE (Simplifiée)



Le Fe^{2+} entre dans l'entérocyte à travers le DMT1.

Le Fe^{2+} sort de l'entérocyte à travers la ferroportine; puis il est oxydé et chargé sur la Tf pour être transporté aux cellules érythroïdes

La hepcidine se lie à la ferroportine et la pousse vers l'intérieur de la cellule où elle est protéolysée, entraînant une réduction importante de l'absorption du fer



Interventions possibles pour diminuer l'absorption excessive du fer due à l'erythroferone

"Protection" de la ferroportine (par conjugaison avec un anticorps monoclonal)

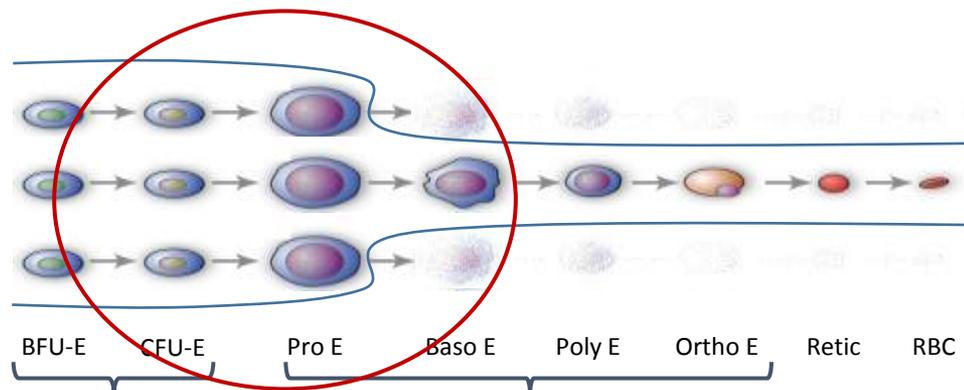
Inhibition de la matriptase-2 (action négative sur la synthèse d' HJV) d'où promotion de la synthèse d' HJV et promotion de la synthèse d' hepcidine)

**Hepcidine exogène
Mini-hepcidines**

Promotion de la différenciation des érythroblastes thalassémiques

Plusieurs membres de la super-famille de facteurs de croissance [activines, $TGF\beta$ (*transforming growth factor β*), $GDF11$ (*growth differentiating factor*), BMP (*bone morphogenetic protein*), et autres] fonctionnent comme **régulateurs de l'érythropoïèse**. Leur rôle est de se lier (ligands) avec différents types de récepteurs [*recépteur de l'activine IIA*, *recépteur du $TGF\beta$* etc] et activer les systèmes Smad2/3 et Smad1/5/8, qui empêchent la différenciation érythrocytaire.

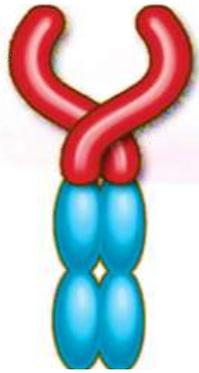
Il paraît que ce phénomène est beaucoup plus intense dans la moelle thalassémique à cause de la précipitation intracellulaire des chaînes- α libres en excès (faute de synthèse de chaînes β).



Expansion énorme de la population érythroïde due à leur mort prématurée

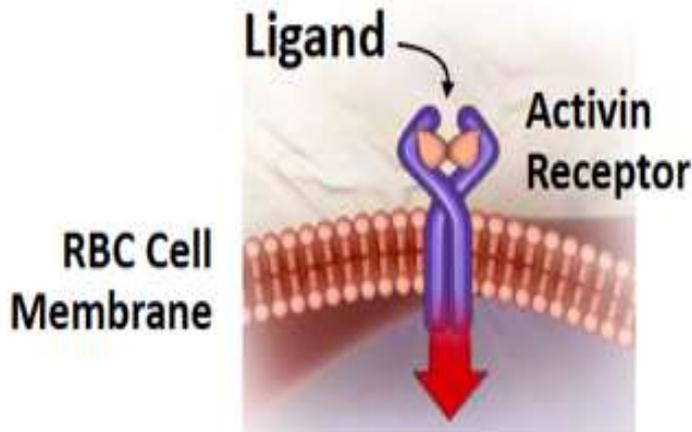
Rétard important de la différenciation des érythroblastes à cause d'une hyperactivité du système SMAD suite aux liaisons des facteurs de croissance et les activines avec leurs récepteurs

Luspatercept ; Structure et Mode d' Action

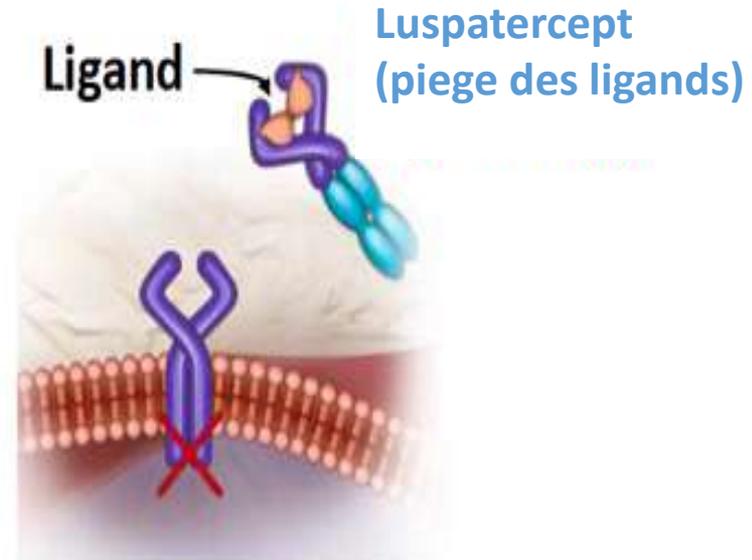


Luspatercept. Molécule hybride synthétisée au laboratoire. Deux parties: un récepteur de l'activine type IIB (ActRIIB) lié avec la partie Fc d'une immunoglobuline G1.

La liaison de cette molécule avec différents ligands de la super-famille TGF- β (e.g., GDF11) conduit à l'inhibition du système Smad2/3, qui exerce une influence négative sur la différenciation.



*Liaison activine-récepteur
Activation du système Smad2
Inhibition de la différenciation*

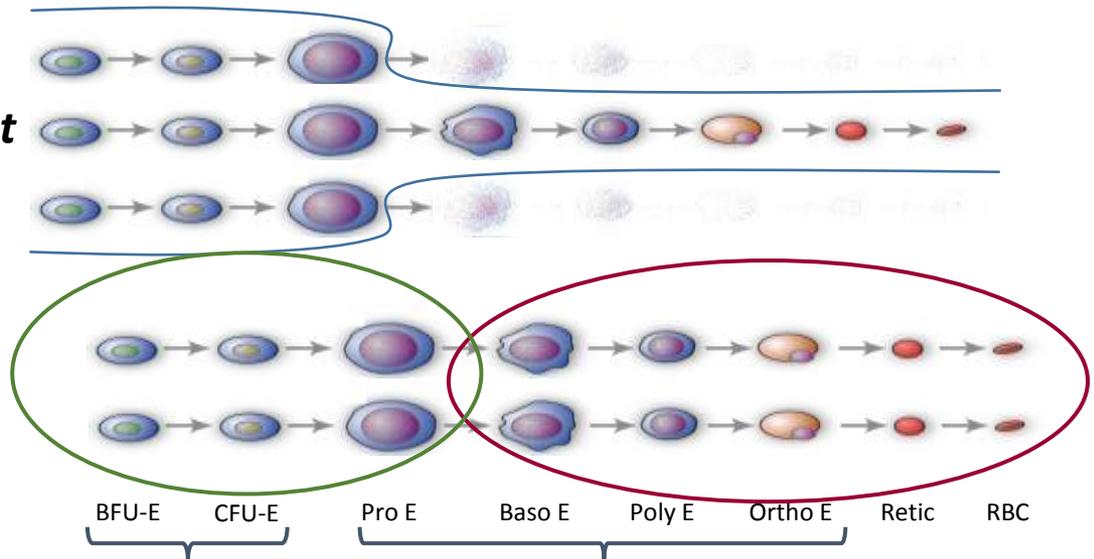


*Ligands piégés par Luspatercept
Le système Smad 2 reste intact
Pas d'influence sur la différenciation*

Promotion de la différenciation des érythroblastes par le Luspatercept

β -thalassémie; grande expansion du compartiment érythroïde

Diminution de l'hyperplasie de l'érythropoïèse



Essais avec la RAP-536 (aussi RAP-011) chez la souris thalassémique

La RAP-536 piège tous les ligands des récepteurs de l'activine IIA et prévient la phosphorylation (activation) des protéines Smad 2/3. L'inhibition du système Smad2/3 résulte à une "libération" de la différenciation des érythroblastes baso-poly-ortho- et entraîne une amélioration de l'érythropoïèse inefficace et, par conséquent, une amélioration nette de l'anémie.

DIFFERENTIATION ACCELEREE et SORTIE PREMATUREE DES ERYTHROBLASTES DE LA MOELLE DANS LA CIRCULATION

Essais avec ACE-536 (Luspatercept) chez des patients thalassémiques dépendant des transfusions *(Piga et al., Haematologica, 2017, 102: sup1)*

24 pts, age median 38 ans, 67% splénectomisés, ont reçu ACE-536 sc pendant une période de quelques mois.

- **Baseline** : 8 unités (médiane) de sang tous les 12 semaines (4-15).
LIC (fer hépatique) 5.1 + 5.3 mg/gdw
- **Résultats préliminaires** : Réduction importante du nombre des transfusions (>33% ->50%) chez 16/24 patients (67%).
Réduction importante du LIC : 2 mg/gdw chez 2 des trois patients (67%) ayant >5 mg/gdw au début.

DIFFERENTIATION ACCELEREE et SORTIE PREMATUREE DES ERYTHROBLASTES DE LA MOELLE DANS LA CIRCULATION. III

Essais avec ACE-536 (Luspatercept) chez des patients thalassémiques non-dépendant des transfusions (*<4 unites de sang/8 semaines*)

(Piga et al., Haematologica, 2017, 102: sup1)

27 pts, median age 37 ans, 67% splénectomisés, ont reçu ACE-536 sc pendant une période de quelques mois.

Baseline. Hb : 8.7 g/dl (7.6-9.8)

LIC : 4.9 + 3.4 mg/gdw

Résultats préliminaires :

- **Augmentation** importante de l' hémoglobine
>1.0 g/dl chez 21/27 pts (78%);
>1.5 g/dl chez 15/27 (56%) pts.
- **Amélioration** importante de la qualite de vie (questionnaire FACIT-F)
- En général, médicament bien toléré; Peu d' effets indésirables.

SYNTHESE D'HEMOGLOBINE FETALE

Importance de la HbF pour l'atténuation de la sévérité de la THALASSEMIE

- L'addition d'une certaine quantité de chaînes γ dans les érythrocytes presque vides des patients thalassémiques améliore leur MCH (d'où une augmentation de leur capacité de transférer l' O_2) et neutralise une portion des chaînes libres α (d'où réduction des effets catastrophiques résultant par leur précipitation intracellulaire).
- Les érythroblastes contenant de l'HbF ne meurent pas précocement ; d'où réduction de l'érythropoïèse inefficace. Les érythrocytes contenant de l'HbF ont une meilleure survie dans la circulation; d'où atténuation de l'anémie.
- **Au niveau clinique : Les patients thalassémiques qui peuvent produire de l'HbF se portent beaucoup mieux par rapport à ceux qui n'ont pas cette propriété.**

Importance de la HbF pour l'atténuation de la sévérité de la DREPANOCYTOSE

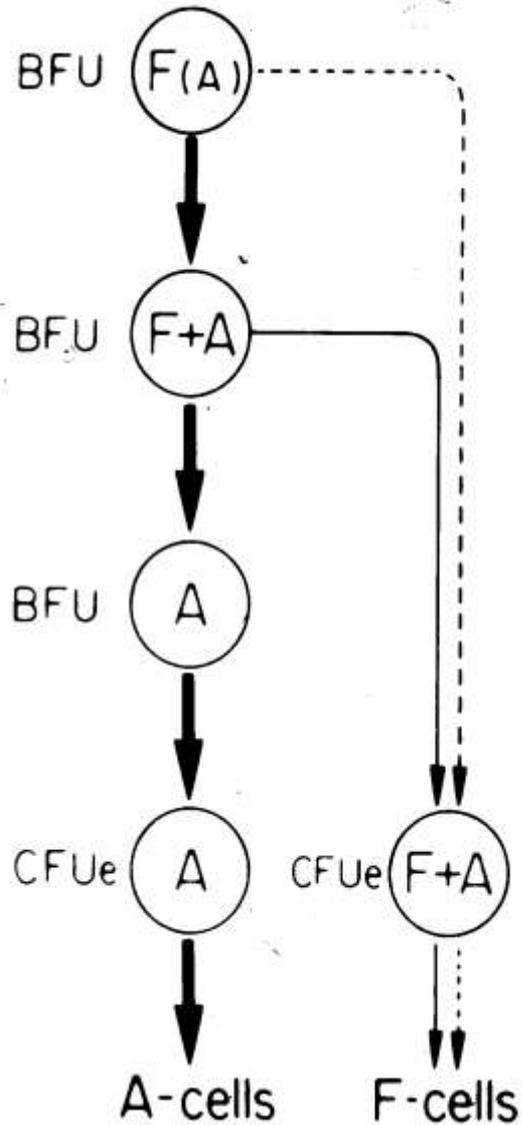
Les patients drépanocytaires dont les cellules contiennent des taux variables d'HbF se portent beaucoup mieux par rapport à ceux qui n'ont pas cette propriété.

Re-induction de la synthèse de l'hémoglobine F

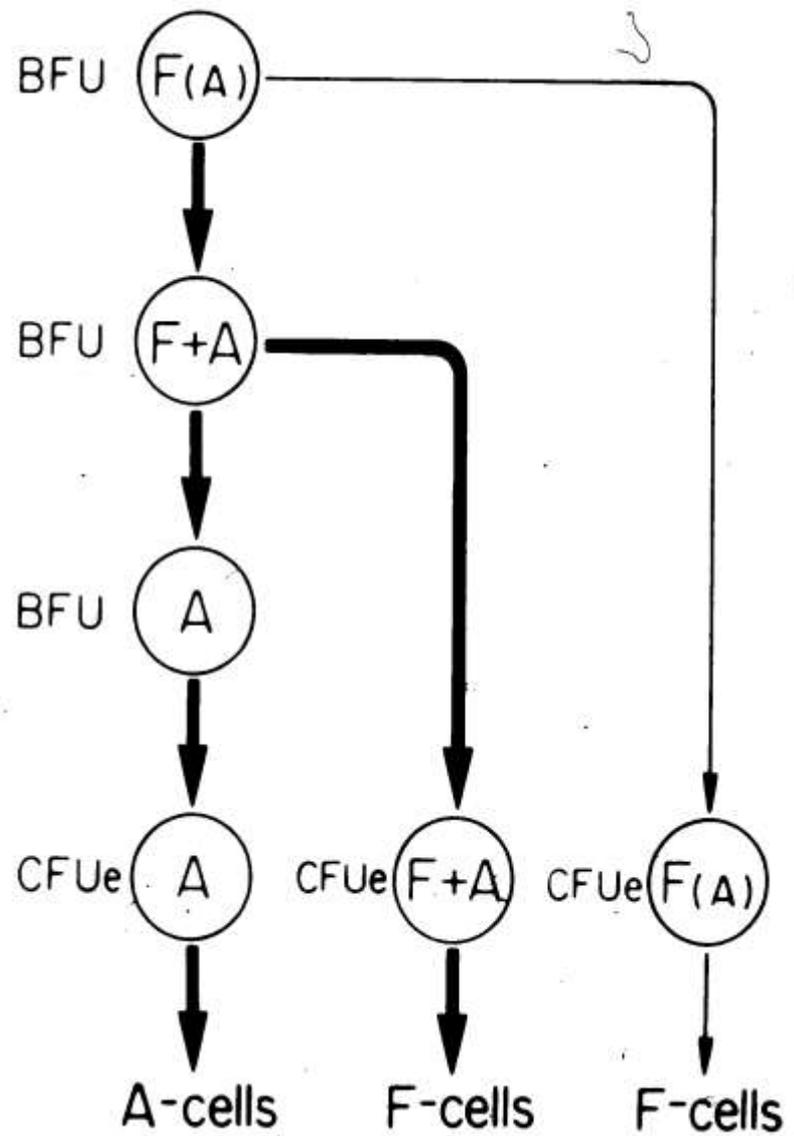
Deux voies :

- Appel et mise en cycle des cellules souches érythroïdes (BFU-e) très immatures qui maintiennent le programme de la synthèse de chaînes γ mais ils ne l'expriment pas car ils restent en phase G₀ dans la moelle.
- Intervention directe sur les gènes qui contrôlent l'expression des gènes des globines et leurs promoteurs

a. Normal Adult



b. Acute Erythropoietic Stress



Long-term hydroxyurea therapy in beta-thalassaemia patients

Brazil

Erich Vinicius de Paula¹, Carmen
Silvia Passos Lima¹, Valder
Roberval Arruda², Fernando Lopes
Alberto¹, Sara Teresinha Ollala
Saad², Fernando Ferreira Costa²

¹Haematology and Haemotherapy Centre, and
²Department of Internal Medicine, State University of
Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

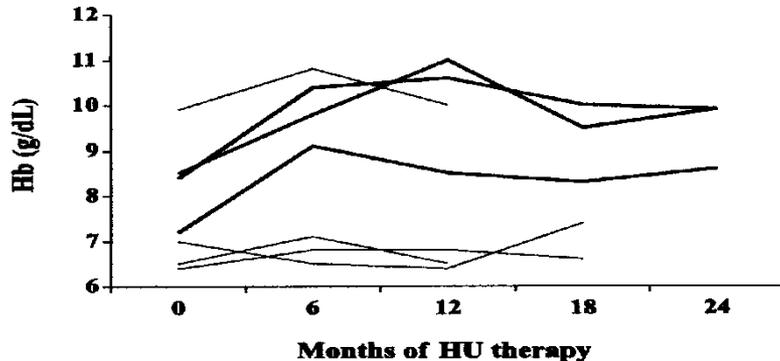


Fig. 1. Changes in total haemoglobin obtained from seven beta-thalassaemia intermedia patients before and every 6 months during hydroxyurea treatment. Thick lines indicate responding patients.

Eur. J. Haematol., 70:151-155, 2003
7 pts. with thalassaemia intermedia;
10-20 mg/kg-d HU over 6 months.
4 responders with increase of HbF/total Hb

Table 2. Haematological changes in seven beta-thalassaemia intermedia patients obtained before and after 6 months of hydroxyurea therapy

Case	Hb (g/dL)		Ret ($\times 10^9/L$)		MCV (fl)		MCH (pg)		HbF (%)	
	Baseline	HU	Baseline	HU	Baseline	HU	Baseline	HU	Baseline	HU
5	9.9	10.8	1680.0	220.0	71	74	23.2	27.3	97.2	98.0
6	8.5	9.8	294.0	72.0	68	77	21.4	28.6	20.9	48.0
7	8.4	10.4	1000.0	90.0	78	83	24.9	28.8	98.4	98.4
8	7.2	9.1	519.0	44.0	66	79	20.5	26.7	23.3	30.0
9	6.4	6.8	90.0	80.0	73	72	23.9	24.8	23.0	55.0
10	6.5	7.1	NA	NA	75	71	24.9	23.7	NA	NA
11	7.0	6.5	210.0	97.0	61	82	21.3	27	6.7	14.0

Hb, haemoglobin; Ret, reticulocyte; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular haemoglobin; HbF, foetal haemoglobin; HU, hydroxyurea; NA, not available.

37 pts with TI, age 4-50 y; 10 mg /d HU increasing to MTD (20 mg/kg-d) over 12 months (4-36). 26 pts responded (46% major" response). $a^{3.7}$ deletion favours response; **No correlation with *XmnI* polymorphism;**

Ashish Dixit · T. C. Chatterjee · Pravas Mishra · Dharma R. Choudhry · M. Mahapatra · S. Tyagi · Madhulika Kabra · Renu Saxena · V. P. Choudhry

Hydroxyurea in thalassemia intermedia—a promising therapy . INDIA

Table 3 Comparative data of major responders ($n=17$). *NRBCs/100 WBC* nucleated red blood cells per 100 WBCs, *Ret* reticulocytes, *MCV* mean cell volume, *MCHb* mean cell hemoglobin, *MCHC* mean cell hemoglobin concentration, *RDW* red cell distribution width and standard deviation (SD)

Mean	Hb (g/l)	NRBCs/100 WBC	Ret (%)	MCV (fl)	MCHb (pg)	MCHC (g/l)	RDW (SD)	F cells (%)	HbF (%)
Pre-therapy	65±9 (45-85)	14.6±27.7 (1-105)	3.1±2.3 (1-9.1)	71.7±1.7 (58.9-90.8)	22.1±2.8 (18.5-28.6)	311±17 (284-335)	59.5±9.4 (46.6-80.6)	72.4±18.4 (45-92)	67.0±25.7 (13.6-96)
Post-therapy	91±10 (80-119)	4.2±8.5 (0-36)	2.3±1.4 (1-6)	74.0±9.2 (57.5-88.7)	23.7±3.9 (17.0-31.0)	321±18 (290-352)	60.9±9.4 (42.6-82.5)	81.7±18.2 (55-99)	76.0±22.2 (25.6-94.6)
<i>p</i> value	<0.001	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05	>0.05	<0.01	<0.01

Table 5 Comparative data of nonresponders ($n=11$). *NRBCs/100 WBC* nucleated red blood cells per 100 WBCs, *Ret* reticulocytes, *MCV* mean cell volume, *MCHb* mean cell hemoglobin, *MCHC* mean cell hemoglobin concentration, *RDW* red cell distribution width and standard deviation (SD)

Mean	Hb (g/l)	NRBCs/100 WBC	Ret (%)	MCV (fl)	MCHb (pg)	MCHC (g/l)	RDW (SD)	F cells (%)	HbF (%)
Pre-therapy	65±15 (40-92)	7.2±10.1 (0-30)	2.8±1.4 (1.0-5.0)	68.8±2.5 (63.3-72.6)	21.5±2.0 (18.9-25.8)	314±23 (270-365)	54.3±12.4 (30.6-70.8)	36.2±40.8 (2-90)	40.9±41.1 (0.3-89.6)
Post-therapy	70±14 (47-100)	5.1±6.6 (0-23)	2.7±1.3 (1.0-5.0)	71.2±4.2 (65.0-79.4)	21.8±2.4 (19.0-26.0)	311±17 (268-328)	53.7±10.7 (33.3-67.9)	36.2±40.8 (2-90)	41.9±39.3 (0.5-88.5)
<i>p</i> value	<0.05 ^a	>0.05	>0.05	<0.05 ^a	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

^aOnly in transfusion independent patients

Hydroxyurea can eliminate transfusion requirements in children with severe β -thalassemia **Algeria**

Mohamed Bradai, Mohand Tayeb Abad, Serge Pissard, Fatima Lamraoui, Laurent Skopinski, and Mariane de Montalembert

7 children with transfusion dependent thalassemia; mean HU dose : ca. 18.5 mg/kg-d. Median follow-up : 19 mo (13-21 mo). All good responders (Hb from 6.5 to 10.5 g/dl); discontinued transfusions. Good clinical and hematological safety. Spleen size reduced (6 to 3 cm)

Table 1. Main clinical and biologic characteristics of patient population

Patient	Age, y/sex	Genotype	Xmn polymorphism	Initial Hb, g/dL	Phenotype	Age at 1st transfusion, mo	EC/y	Splenectomy
1	12/M	Codon 6(-A)/codon 39(C>T)	+/-	6.7	Intermediate	30	5	Total
2	12/F	Codon 6(-A)/IVS1-nt110G>A	+/-	6.4	Intermediate	48	3	No
3	16/M	Homozygous IVS1-nt110G>A	-/-	4.9	Major	9	15	Partial
4	12/F	Homozygous codon 6(-A)	+/+	4.2	Major	13	15	No
5	8/F	Homozygous IVS1-nt110G>A	-/-	5.9	Major	15	18	No
6	4/M	Homozygous codon 6(-A)	+/+	3.9	Major	13	9	No
7	6/M	Codon 6(-A)/codon 39(C>T)	+/-	3.6	Major	16	13	Total

EC indicates erythrocyte concentrate-packed red blood cells.

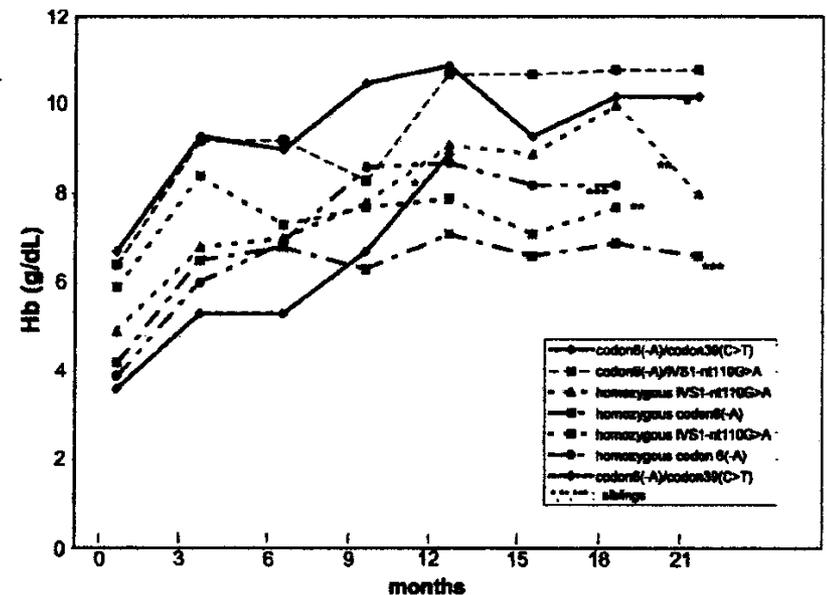


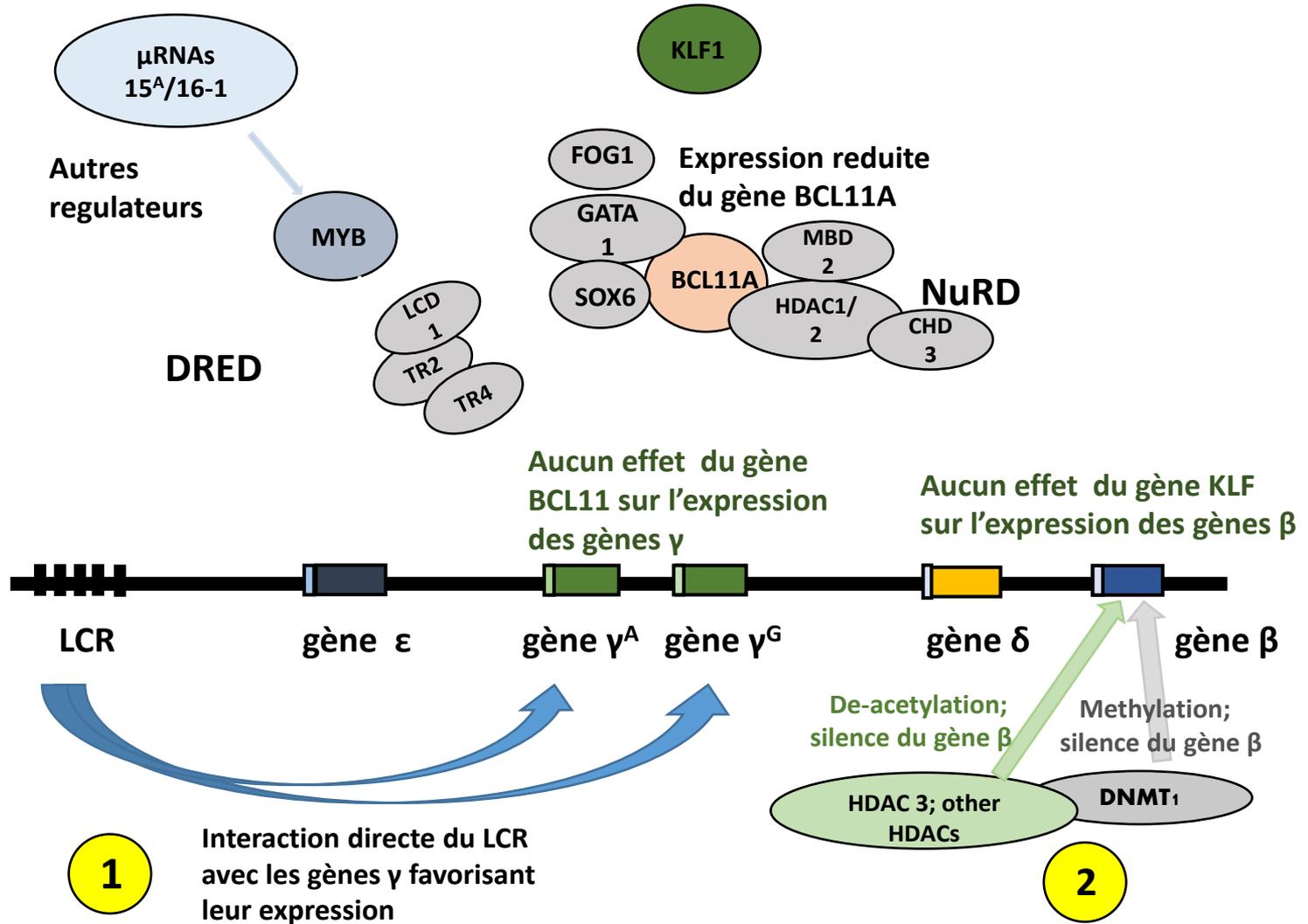
Figure 1. Hb levels under HU. Changes in hemoglobin (Hb) levels with hydroxyurea treatment in 7 transfusion-dependent β -thalassemic children.

Use of hydroxycarbamide in thalassemia **major**; a meta-analysis

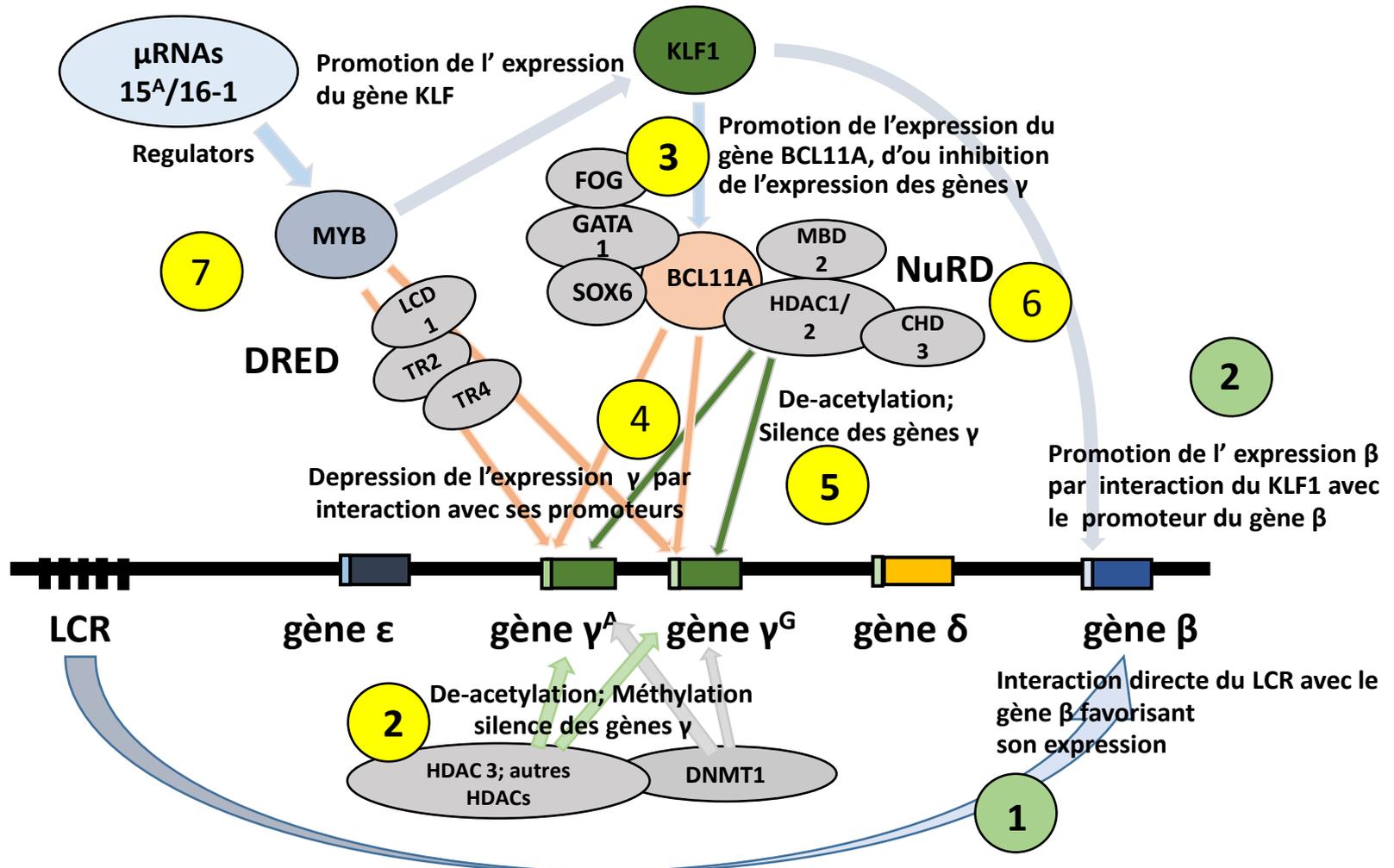
GOOD RESPONDERS DISCONTINUING TRANSFUSIONS

Authors	Responders vs total	AGE years	Follow-up (months)	Dose mg/kg-d	Transfusion frequency	Total Hb increment (g/dl)
Thalassemia major (β-th/β-th)						
Bradai et al 2003	7/7	9-48 months	13-21	18.3±3.5	To keep pts alive Pre-Tx 4.2 g/dl	Pre-Rx 4.5±0.9 Post-Rx 7.9±0.8
De Paula 2003	1 / 4	16-22	6-96	10-20	Regularly	+4.1
Yavarian et al 2004	81/133	8-31 y	24-60	10-15	to keep Hb>6.0 g/dl	At the end of the study : 10.3
Karimi et al 2005	106/120	4-35 y	up to 6 y	8-12 to toxicity	to keep Hb>7.0 g/dl	At the end of the study : 9.5
Bradai et al 2007	20/45		12	17.4±2.4* to toxicity	To keep pts alive Pre-Tx 4.2 g/dl	+1.5 Tx needs↓ by 70%
Koren et al 2008	9/11	9-34 y	6-60 46±25	10.9±3.0	ml of blood/year 137±49	48 mo after HU initiation 8.2±0.7

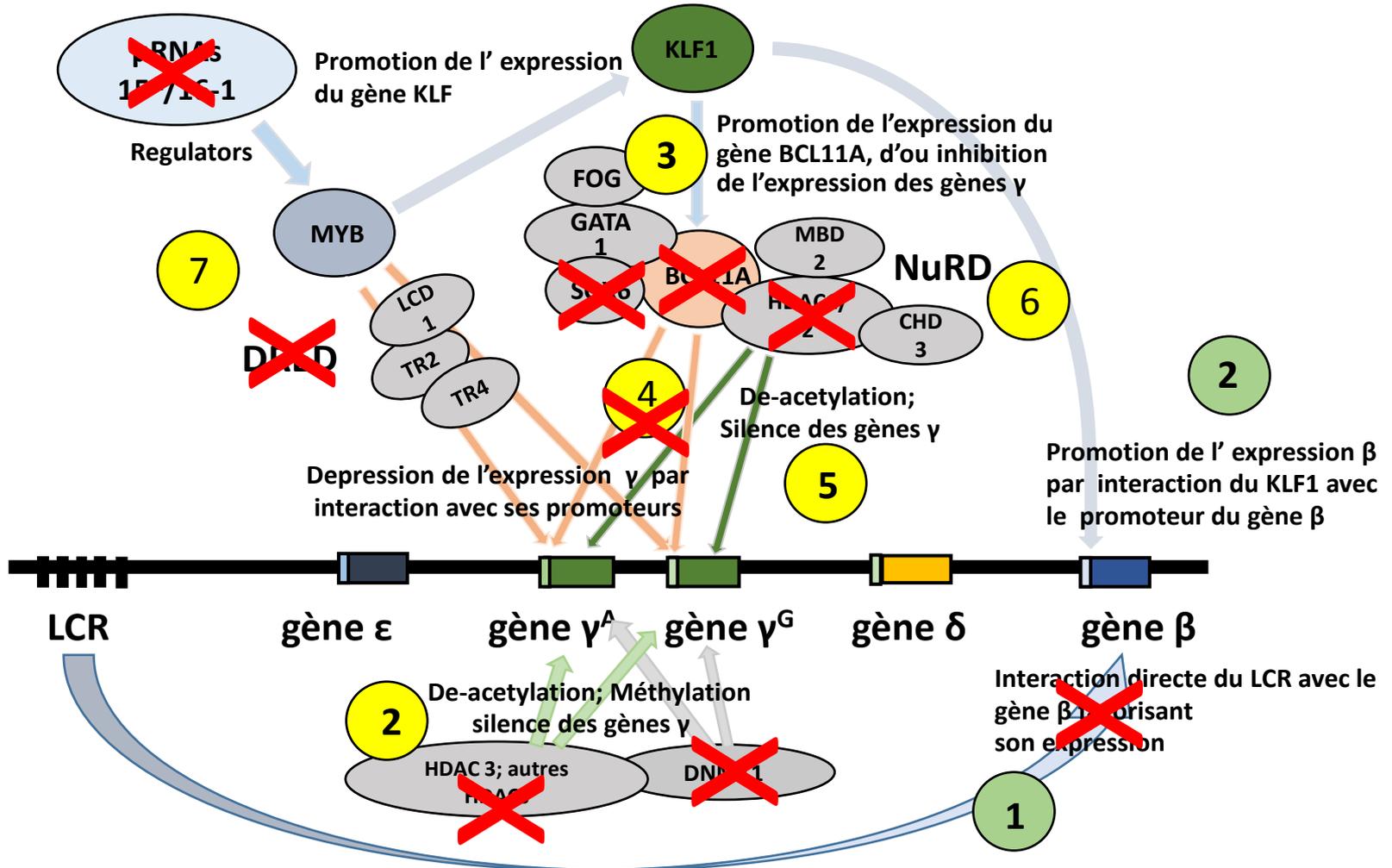
Synthèse des chaînes γ ; Gènes β inactivés ;



Synthèse des chaînes β ; Gènes γ inactivés par repression



Synthèse des chaînes β ; Gènes γ inactivés par repression



THERAPIE GENIQUE

Therapie Genique

Introduction de l'ADN exogene dans la cellule cible afin de :

- remplacer un gene qui est absent
- substituer un gene qui a cesse de fonctionner
- Reparer un gene qui fonctionne mal
- Attenuer l'activite nocive d' un gene malfonctionnant
- Promouvoir le silence d'un gene nocif ou provoquer la mort d'une cellule .

Introduction de l'ADN exogene dans le noyau

- ADN "nu" DNA. ADN enrobe d'une couche des lipides (liposomes)
- Electroporation. Magnetofection; Gene-gun and other
- Autres substances. Oligonucleotides.
- Entrée dans le noyau sur un vehicule-vecteur, d'habitude un lenti-virus.

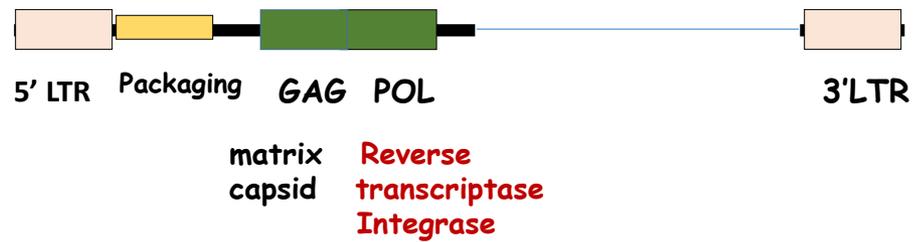
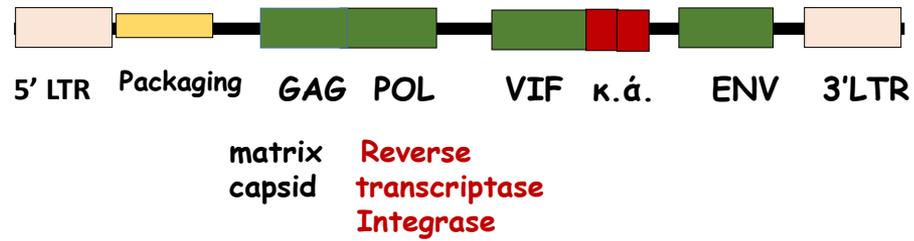
Transcription du message exogene a une position de hasard de l'un brin de l'ADN de la cellule hôte par l' action de la reverse transcriptase virale. Puis,

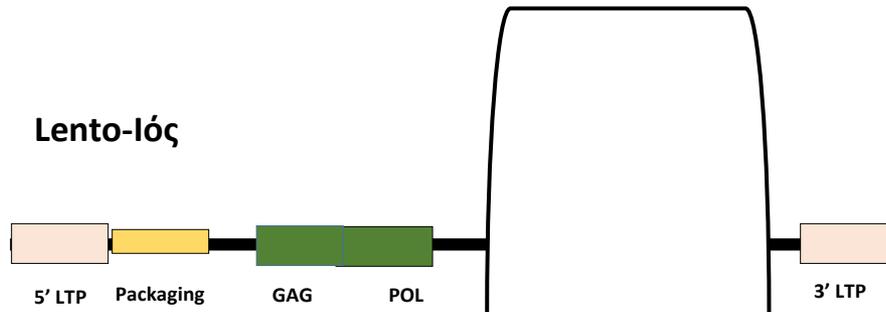
Transcription de l'ADN modifie (incluant l'ADN apporte par le virus); le mRNA correspondant sort dans le cytoplasme, ou il est traduit en proteine par les ribosomes.

Vecteurs; Vehicules de transport

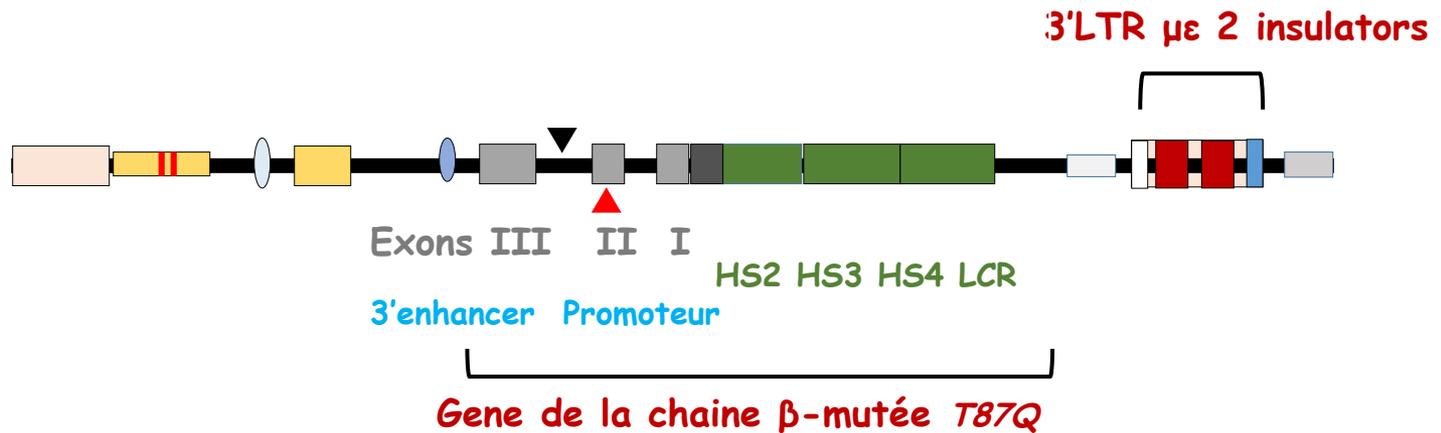
- **Adenoviruses;** adeno-related viruses. Faible rendement
- **Retro-viruses.** Entrent dans les cellules cibles seulement en phase de division
- **Lenti-virus.** Entrent dans les cellules cibles pendant tout le cycle cellulaire.

Lenti-virus





Sequences virales contenant les 5' LTR, le signal ψ (packaging) et la section GAG/POL qui dicte l'intégrase et la reverse transcriptase du virus



- ▼ Raccourcissement par deletion d'une grande partie de l'intron IVS2 de la chaine β .
- ▲ Mutation T87Q

Principes Généraux

Collection des
cellules souches



Sélection des
progéniteurs
érythroïdes



Vecteur



Conditionnement
du récepteur



Vérification de la
transfection



Stockage de 2×10^8 /kg
cellules pour la sécurité
de l'opération

Administration
intraveineuse de $>10^6$ /kg
cellules (transfectées)
(transduced)

Myelodépresseion
modérée

Résultats présentés au Congrès de la ASH, fin 2016

202 Outcomes of Gene Therapy for Severe Sickle Disease and Beta-Thalassemia Major Via Transplantation of Autologous Hematopoietic Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral Beta AT87Q-Globin Vector

Marina Cavazzana, MD, PhD¹, Jean-Antoine Ribeil, MD, PhD^{1,2}, Emmanuel Payen, MD^{3*}, Felipe Suarez, MD, PhD^{2,4}, Yves Beuzard, MD^{3*}, Fabien Touzot, MD, PhD^{5*}, Resy Cavallesco, PhD⁶, Francois Lefrere, MD^{1,2*}, Stany Chretien, MD^{3*}, Philippe Bourget, PharmD, PhD^{7*}, Fabrice Monpoux, MD^{8*}, Corinne Pondarre^{9*}, Benedicte Neven^{1*}, Manfred Schmidt, PhD^{10*}, Christof von Kalle, MD^{11*}, Frans A. Kuypers, Ph.D.¹², Laura Sandler, MPH^{13*}, Sandeep Soni, MD¹³, Olivier Hermine^{14*}, Stephane Blanche, MD^{1*}, Mariane De Montalembert, MD^{1,2}, Salima Hacieu-Bey-Abina, PharmD, PhD^{1,15*} and Philippe Leboulch, MD^{3,6,16*}*

201 Update of Results from the Northstar Study (HGB-204): A Phase 1 / 2 Study of Gene Therapy for Beta-Thalassemia Major Via Transplantation of Autologous Hematopoietic Stem Cells Transduced *Ex-Vivo* with a Lentiviral Beta AT87Q-Globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Product)

Mark C. Walters, MD¹, John Kasko, MBBS, PhD², Suradej Hongeng, MD³, Janet Kwiatkowski, MD⁴, Gary J Schiller, MD⁵, Morris Kletzel, MD⁶, P. Joy Ho, MBBS, DPhil⁷, Elliott Vichinsky, MD⁸, Christof von Kalle, MD⁹, Marina Cavazzana, MD, PhD¹⁰, Philippe Leboulch, MD^{5,11,12}, Alexandria Petrusich¹³, Sandeep Soni, MD¹³ and Alexis A. Thompson, MD¹⁴*

Bluebird bio, Boston , Mass, USA

Etude Northstar

Etude internationale polycentrique, ouverte, faite dans le but de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'introduction du vecteur BB305(lentivirus contenant le gène des chaînes β) chez le patient thalassémique ou drépanocytaire.

Deux branches :

France. Etude HGB-205, patients # 1201-1206

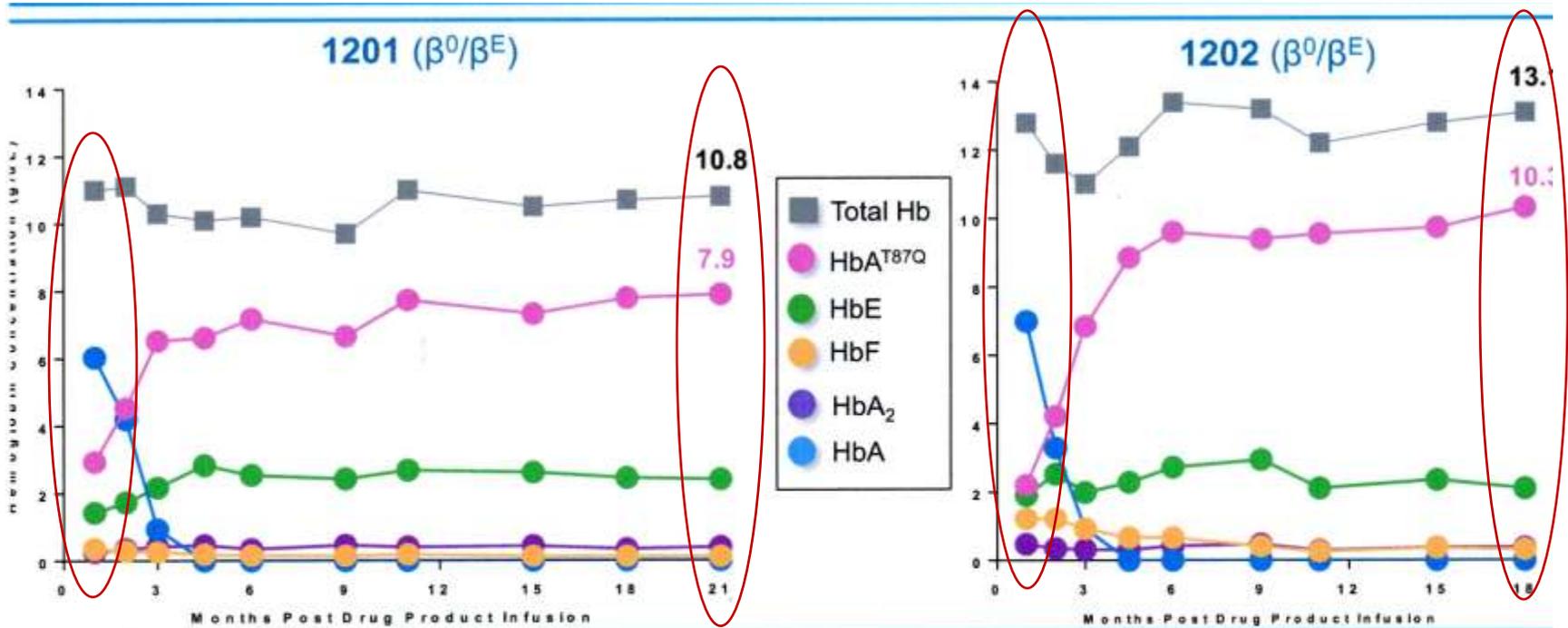
USA, Australie, Thaïlande. Etude HGB-204; patients 1102-110

Sélection des patients sur des critères très strictes.

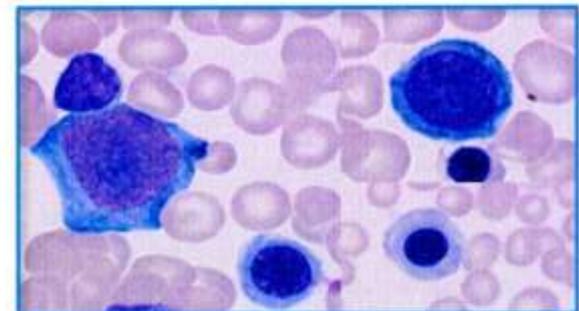
Consentement éclairé.

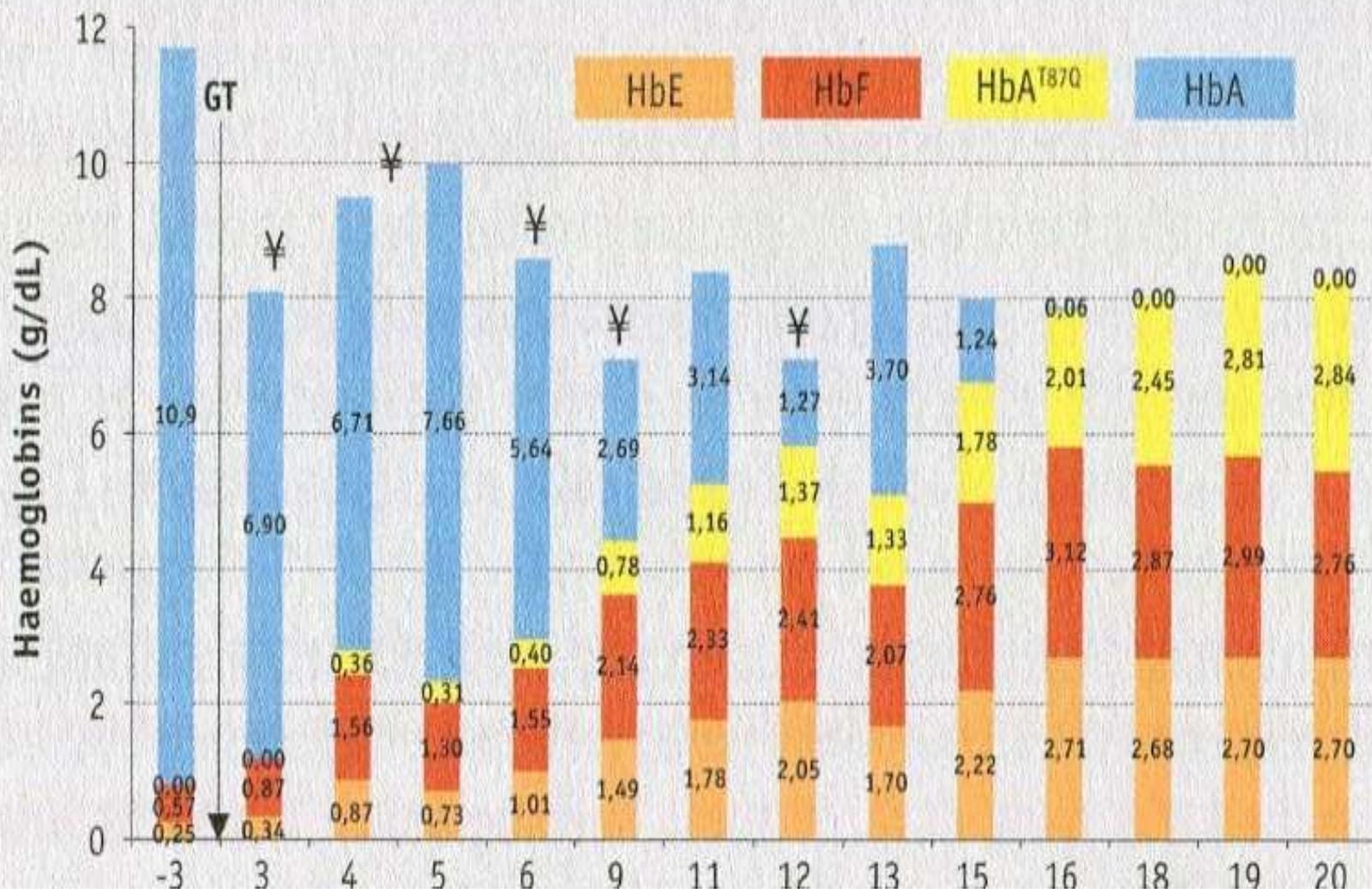
Hémoglobine exogène légèrement modifiée afin de pouvoir être différenciée de l'hémoglobine A transfusionnelle ou endogène contenue dans le sang des récepteurs.

**Ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία. Διατήρηση "θεραπευτικής" αιμοσφαιρίνης μετά την θεραπεία. Απαλλαγή από μεταγγίσεις
(Αιμοσφαιρίνη 10.8-13.1 g/dl)**



Subject 1202 bone marrow at 12 months*





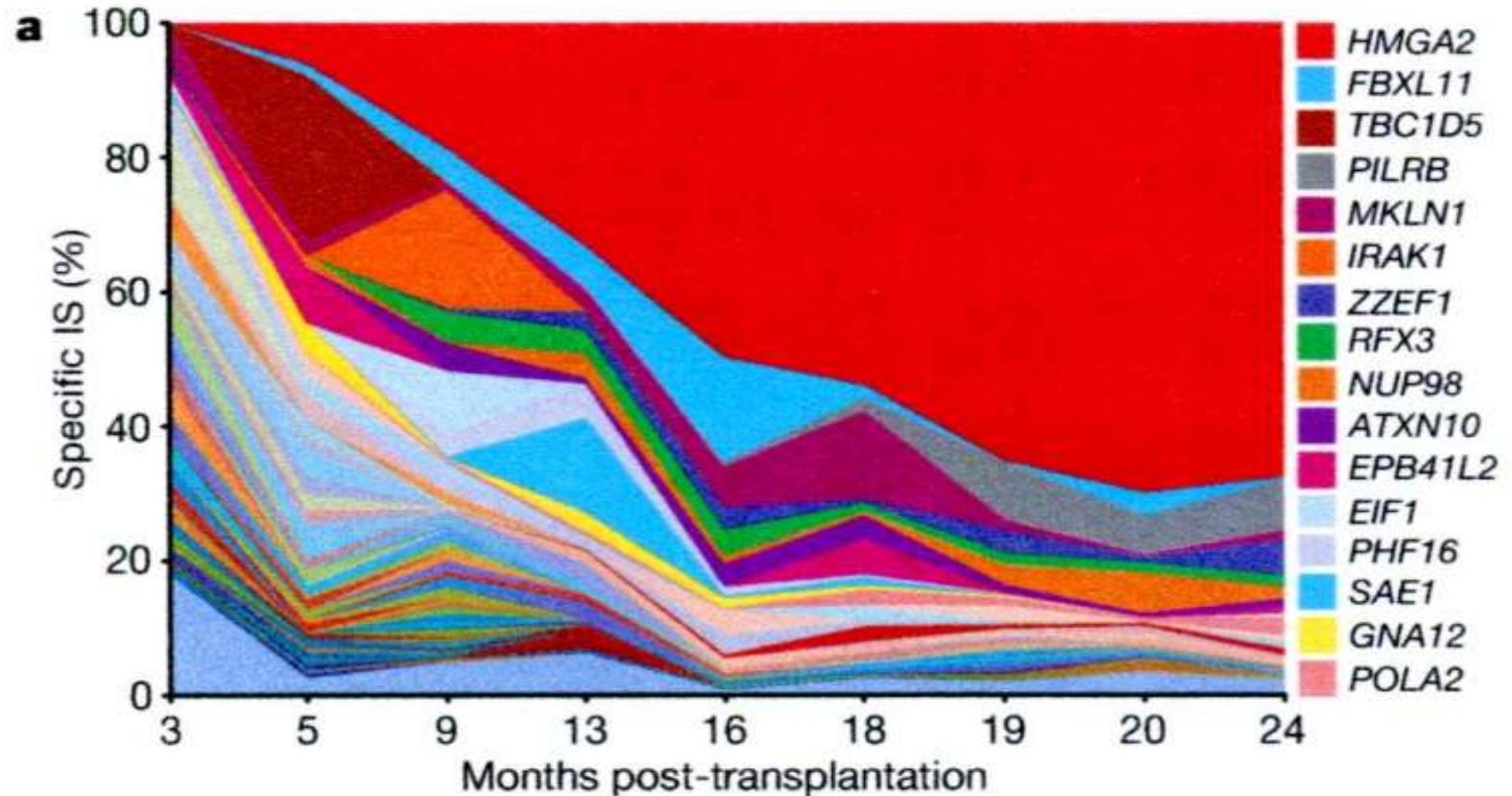
Μελέτη HGB-204

Resultats cumulatifs (Juillet 2015)

Patients : β^0/β^0 N : 5, β^0/β^E , N : 3, β^0/β^+ , N : 1

Age / Sèxe	26 (18-35) , 8 Θ / 2 A
Transfusions (quantité annuelle de sang transfusé (ml))	137-233
Suivi (mois)	198 jours (65-492)
Nombre des cellules tCD 34(+) infusés ($\times 10^6/\text{kg}$)	7.9 (5.3 – 15.0)
Jour de réapparition des globules blancs	+17 (+13 – + 19)
Jour de réapparition des plaquettes	+30 (+17 - +35)
Dernière transfusion	4 patients 287 jours (171-396) 1 patient n'a pas pu éviter les Tx 4 pas encore (fin Juillet)
Augmentation de l'hémoglobine apres 3 mois	5.4 (2.4-8.9) g/dl
Effets indésirables (>3)	Aucune

Risques indésirables de l'intégration imprévue



Apparition d'un clone (intégration sur le gène HMGA2) qui est progressivement agrandi

**Suivi de la présence du virus modifié dans les cellules du sang
periphérique et de la moelle après ... mois**

	M o i s						
	21	24	25	27	30.5	32	33
Blood							
Whole blood (%)	6.3	7.0	7.4	8.5	10.7	10.9	10.8
T lymphocytes (%)	0.9	0.7	1.1	1.3	1.7	1.7	1.7
B lymphocytes (%)	5.3	5.7	6.6	9.3	13.5	9.5	9.3
Granulocytes-monocytes (%)	12.3	13.1	14.9	16.2	15.6	19.3	18.7
Erythroblasts (%)	1.9	2.1	2.2	1.8	2.8	3.3	2.9
Bone marrow							
Whole bone marrow (%)	11.5	13.5	-	-	-	-	-
BFU-E (%)	20.0	10.6	-	-	-	-	-
CFU-GM (%)	18.2	13.0	-	-	-	-	-
Erythroblasts (%)	-	9.8	-	-	-	-	-
LTC-ICs (%)	-	11.1	-	-	-	-	-

CONCLUSIONS

- Grace à l'amélioration de la prise en charge des patients thalassémiques leur espérance de vie est devenue presque normale.
- Pourtant, ce progrès est offert d'une façon très inégale de pays en pays et souvent dans le même pays (centre-périphérie)
- Le coût du traitement optimal actuel est de l'ordre de 30,000 euros par an-patient. Multiplié par le nombre des patients et leur espérance de vie actuelle, ce chiffre résulte à des sommes impossibles à confronter.
- Les nouvelles thérapies sont prometteuses, mais elles ne pourront pas être appliquées à tous les patients, au moins dans l'avenir proche, car elles seront très coûteuses et exigent des moyens et des infrastructures difficilement accessibles.
- De plus, aujourd'hui, dans plusieurs pays où la fréquence de la thalassémie est élevée, l'Algérie incluse, chaque année les Services de Santé Nationales s'engagent à dépenser les mêmes sommes pour chaque nouveau patient et pour une longue durée de vie.
- Accepter un traitement sous-optimal est le pire gaspillage d'argent qu'on peut imaginer car les patients vont mourir précocement sans rien produire.
- **Prévenir la naissance de nouveaux patients reste comme la solution unique pour continuer à traiter, aussi bien qu'on puisse, les patients survivant à cette époque.**

DIRECTIVES POUR LE CONTROLE DE LA THALASSÉMIE ET DE LA DRÉPANOCYTOSE DANS LES RÉGIONS À HAUTE FRÉQUENCE

Les Programmes de Prévention doivent être individualisés selon les facteurs suivants :

- **Priorités Nationales.** La mortalité des nouveau-nés à cause des infections périnatales vient en premier; si inefficacement contrôlée, la prévention des conditions héréditaires n'a pas beaucoup de sens.
- **Fréquence de la condition.** La distribution hétérogène influence les méthodes d'identification des porteurs.
- **Niveau d'éducation** de la société
- **Qualité de la prise en charge des patients.** Augmentation de la survie.
- **Attitudes Religieuses.** Restrictions légales; influence sociétale
- **Possibilités techniques d'offrir l'identification des porteurs**
- **Disponibilité du diagnostique prénatal**

DIRECTIVES POUR LE CONTROLE DE LA THALASSÉMIE ET DE LA DRÉPANOCYTOSE DANS LES RÉGIONS À HAUTE FRÉQUENCE

Convaincre les Autorités; arguments

- Evaluation de la qualité et du coût de la thérapie
- Recensement des patients
- Évaluation des Services de Sante disponibles (hôpitaux et Unites de transfusion attachées)
- Évaluation de la qualité de la vie des patients; patients incapables de pleine activité; fréquentes absences de l'école et du travail.
- Familles également impliquées, perte considérable de temps afin de soigner ou de transporter les enfants malades

Aspects Financiers

- Évaluation de la fréquence des hétérozygotes;
- Identification de foci à haute fréquence (sélection de methodologie)
- Évaluation du coût actuel et
- Projection du coût dans les années à venir

DIRECTIVES POUR LE CONTROLE DE LA THALASSÉMIE ET DE LA DRÉPANOCYTOSE DANS LES RÉGIONS À HAUTE FRÉQUENCE

● Sensibilisation, information et éducation de la population à risque.

Diffusion par tout moyen possible des informations concernant la sévérité de la maladie, la faisabilité de sa prévention et la simplicité de la procédure du diagnostic des porteurs.

Utiliser des affiches, des dépliants, des spots à la télévision et des émissions à la radio, des conférences publiques etc

- *La sensibilisation était plus répandue dans le passé parce que les patients déformés et misérables étaient facilement aperçus dans la vie publique et leurs problèmes étaient mieux connus par la société. A PRESENT la sensibilisation est faible suite à l'amélioration du traitement et la prévention de la naissance de nouveaux patients.*
- *Les groupes d'immigrants de minorités ethniques sont très sensibles à tout effort de "prévention" et ont besoin des assistants sociaux parlant la langue nationale afin de pouvoir être acceptés dans les ghettos des minorités ethniques.*

... ήρθε η στιγμή
ν' αποκτήσετε παιδί!

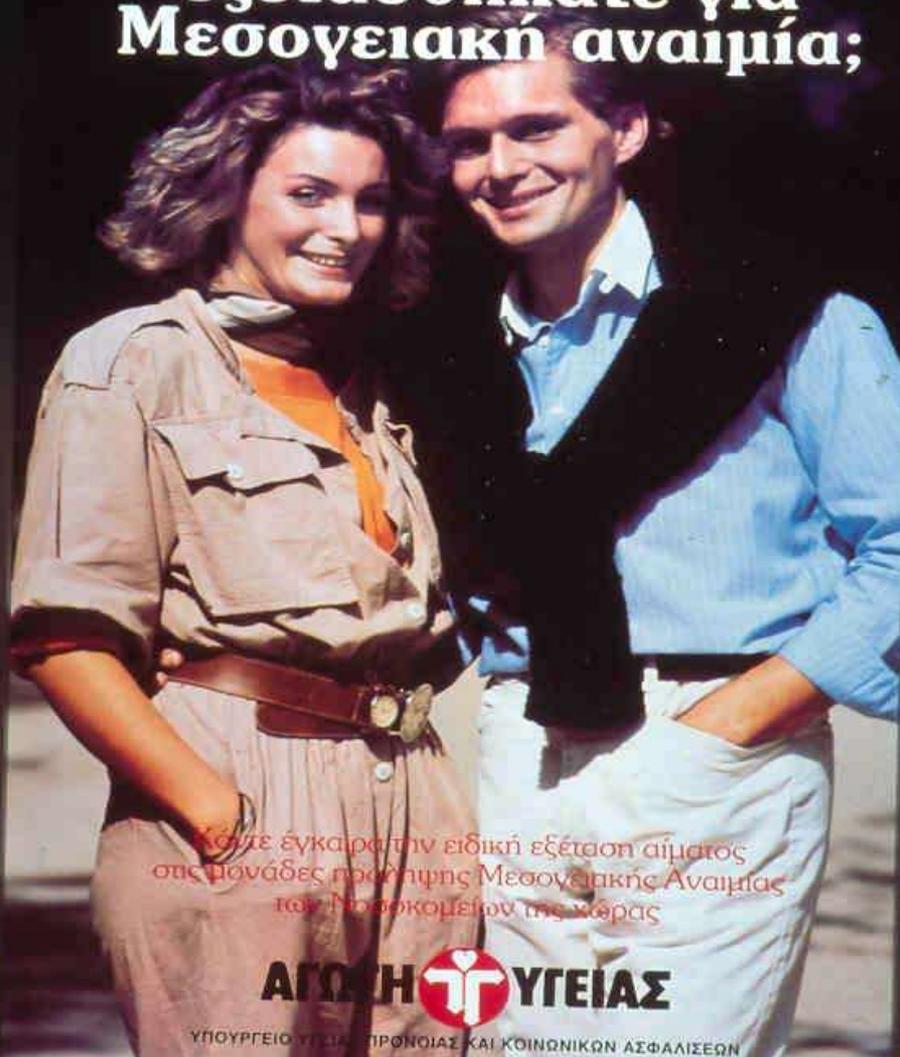
**εξετασθήκατε για
Μεσογειακή αναιμία;**



κάντε εγκαιρια
την ειδική εξέταση αίματος
**ΜΟΝΑΔΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ
ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ**

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΓΕΡΟΝΤΙΑΣ

...ήρθε η στιγμή ν' αποκτήσετε παιδί!
**εξετασθήκατε για
Μεσογειακή αναιμία;**



Κάντε έγκαιρα την ειδική εξέταση αίματος
στις μονάδες πρόληψης Μεσογειακής Αναιμίας
των Νοσοκομείων της χώρας

ΑΓΩΓΗ ΥΓΕΙΑΣ

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ, ΠΡΟΦΥΛΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΕΩΝ

DIRECTIVES POUR LE CONTROLE DE LA THALASSÉMIE ET DE LA DRÉPANOCYTOSE DANS LES RÉGIONS À HAUTE FRÉQUENCE

Sensibilisation, information et éducation de la population à risque

- **Les Associations des parents et des patients** peuvent également exercer une influence considérable auprès des décideurs politiques dans le sens que la prévention de la naissance de nouveaux patients permettra la déviation des ressources disponibles vers l'amélioration du traitement des enfants qui survivent.
- **Le (grand) rôle de l'école.**
La génétique humaine et un chapitre consacré aux hémoglobinopathies héréditaires doivent être inclus dans les livres de l'enseignement secondaire. Mais, c'est surtout l'intérêt personnel et la ferveur des enseignants qui compte, car les élèves ont besoin de comprendre que le risque peut les concerner directement et ses conséquences ne sont pas à ignorer. Dans ce contexte, les enseignants aussi ont besoin d'être bien éduqués.

DIRECTIVES POUR LE CONTRÔLE DE LA THALASSÉMIE ET DE LA DRÉPANOCYTOSE DANS LES RÉGIONS À HAUTE FRÉQUENCE

IDENTIFICATION DES PORTEURS

- Choisir la méthode optimale; un tube (NaCl 0.45%) (ampoule avec solution préparée) fragilité osmotique pour identifier les porteurs suspects pour régions larges a petite fréquence ; numération sanguine complète et électrophorèse de Hb également à titre de service dans le régions à haute fréquence; considerer incidence et coût.
- Assurer le contrôle de qualité pour les techniques de laboratoire
- **Offrir l'identification des porteurs sans payer et pendant les heures libres et**
- **Répondre toujours aux personnes qui se présentent pour les tests.**

CONSEIL GENETIQUE

- Inviter et conseiller en personne le porteurs dont le partenaire est aussi porteur
- Expliquer en détail les possibilités et les limitations du diagnostic prenatal
- Eviter de forcer les couples à risque de décider. Plutôt, fournir une ample information.

Coût de la prevention

Un calcul indicative pour la Grèce.

Données pour la Grèce 120,000 naissances/an

Fréquence des hétérozygotes de la β -thalassémie 7%.

Bésoin d'examiner au moins : 60,000 femmes enceintes et 4,200 maris/an

Grossesses à risque : $7/100 \times 7/100 : 50/10,000 \times 12 : 600$

Examens **prénataux** nécessaires : 600

Fetus thalassémiques anticipés par an : 150

Coût pour prévenir la naissance d' un patient thalassémique

Identification des porteurs	50 Euros	
Conseil genetique	150	
Examens et suivi gynecologique	300	
Prelevement du tissu chorionique	1000	
Examens moleculaires	1000	
Interruption de la grossesse	2000	
Administration, coordination etc;	500	Total 5,000 Euros

Cout pour un programme de prevention globale couvrant tout le pays pendant un an

Identification, conseil, biopsie, tests moleculaires, coordination $3,000 \times 600 = 1,800,000$

Interruption de la grossesse (si necessaire) $2,000 \times 150 = 300,000$

Total 2,100,000 Euros

Depenses pour le traitement d un nouveau-ne thalassemique = 30,000/an

pour 150 nouveau-nes = 4,500,000 /an

pour 150 nn avec une esperqnce de vie 40 ans = **180,000,000 Euros**

!!

DIRECTIVES POUR LE CONTROLE DE LA THALASSÉMIE ET DE LA DRÉPANOCYTOSE DANS LES RÉGIONS À HAUTE FRÉQUENCE

DIAGNOSTIQUE PRENATAL

- Aspects légaux et éthiques
- Aspects Financiers ; assurance des patients
 - (qui paye pour le test?
 - qui paye si le test n'est pas effectué?
 - qui paye en cas de diagnose erronée?)
- Suivi et support psychologique des mères, surtout en cas de mauvais résultats
 - Peur; sentiment de responsabilité et, parfois, de culpabilité
 - Influence de la famille (du père); importance de l'âge et du le niveau d'éducation de la mère.
 - Le consentement eclaire risque d'être une mensonge !!
- Sentiments de culpabilité envers l'enfant malade qui survit
- Contrôle de Qualité continu et suivi social; **Enregistrement!**

CONCLUSIONS FINALES

- Prévenir la naissance de nouveaux patients est sans doute la seule solution pour continuer à traiter, aussi bien qu'on puisse, les patients survivant à cette temps.
- Continuer à ajouter chaque année un nombre considérable de patients thalassémiques avec une espérance de vie à 40 ans ne laisse pas aucun doute que tôt ou tard le traitement des patients sera impossible.
- La prévention ne doit pas avoir comme but obligatoire le diagnostic prénatal; ceci implique encore plusieurs difficultés et contradictions qui ne seront pas acceptées facilement par la société et la religion.
- L'identification prénuptiale de l'état hétérozygote est dangereuse parce qu'elle n'offre pas de choix que le diagnostic prénatal. Par contre, une éducation intensifiée au début de l'enseignement secondaire peut éviter la grande majorité des mariages à risque.

DIAGNOSTIC PRENATAL

Position officielle de la loi et de la religion
Un facteur important et extrêmement délicat

Diagnostic prénuptial	Diagnostic prénatal
<p>L'église Chrétienne (Orthodoxe et Catholique)</p>	
<p>accepté; meme promu</p>	<p>non-accepté; mais fait sans intervention ouverte</p>
<p>La loi dans les pays d' Europe</p>	
<p>accepté; pas obligatoire</p>	<p>accepté si il y a des raisons de santé pour la mère jusque la 24ème semaine de la grossesse</p>
<p>La religion Islamique</p>	
<p>accepté</p>	<p>position clairement négative; pourtant, pendant les dernières années permis dans plusieurs pays du Moyen Orient si executé avant la 10ème semaine de la grossesse.</p>

COÛT ANNUEL POUR LE TRAITEMENT OPTIMAL D' UN PATIENT THALASSEMIQUE

(Taiwan; *Bone Marrow Transplantation* (2006) 37:569-574)

Numéro des patients : 40, transfusions régulières (sang déleucocyté ou globules rouges lavés), q 2-4 semaines, commencées à l'âge des 6 mois (environ).

Sans complications majeures.

Administration	US\$	66	(0.9 %)
Sang (préparation + tests)		888	(11.7 %)
Tests de cross -matching		197	(2.6 %)
Chélation du fer (desferrioxamine)		5,923	(77.0 %)
Pompes, seringues, aiguilles etc.		83	(1.1 %)
Examens de laboratoire; hématologie, biochimie, ferritine (q 3 mo)		214	(2.7 %)
Echographies (Coeur, abdomen)		100	(1.2 %)
Traitements diverses; splenectomies, ostéoporose, diabète etc.(moyen)		133	(1.3 %)

Coût annuel total : US\$ 7,604 (Taiwan-clairement sous-optimal)

15,000 a 35,000 (Europe, Israel, Grèce- traitement optimisé)

Administration régulière du deferasirox (exjade) et examens plus sophistiqués pour l'évaluation de la surcharge en fer (MRI.T2*, fibroélastographie etc).

Coût pour une survie de 20 ans : 150,000 US\$ (Taiwan)

300,000 - 700,000 US\$ (Europe, Israel, Grèce, Italie)

Coût de la prévention

Un calcul indicative pour la Grèce. 120,000 naissances par an; fréquence des hétérozygotes de la β -thalassémie 7%.

Données pour la Grèce 120,000 naissances/an, donc

Bésoin d'examiner au moins : 60,000 femmes enceintes et 4,200 epoux/an

Grossesses à risque : $7/100 \times 7/100$: $50/10,000 \times 12$: 600

Examens prénataux nécessaires : 600 **Fetus thalassémiques anticipés par an : 150**

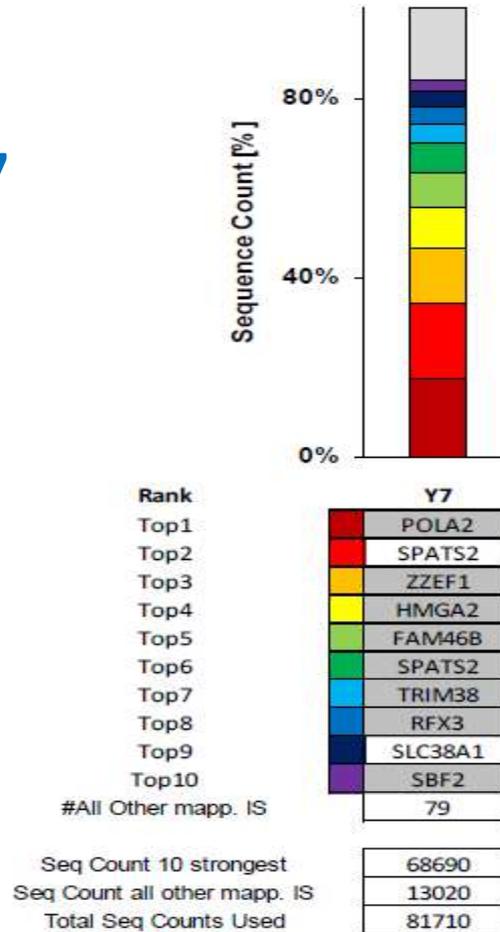
Coût *	US\$ unite	Total	
Identification des porteurs	52	3,338,400	3,338,400
Conseil génétique	700	420,000	420,000
Examen gynécologique (incl. U/S)	438	262,800	262,800
Prélevement de tissu placentaire ou amniocentese	639	383,400	
Analyses moléculaires	2,651		1,590,600
Interruption volontaire de la grossesse	1,914	1,148,400	1,148,400
Coordinateur (un an)	4,044	606,600	606,600
	30,000	30,000	30,000
Total du cout annuel		6,189,600	7,396,800

Coût pour prévenir la naissance d' un patient thalassémique **41,264 / 49,312 US \$**
Comparer avec les dépenses d'un patient thalassémique avec une espérance de vie moyenne de 40 ans. Coût annuel $30,000 \times 40 = 1,200,000$ US \$

* A. Kore et al, *Med.J.Hematology and Infectious Disease; an Open Access Journal; 2014, 6*

1003 – ISA Results Year 7 PBLs (LG001 Subject)

Year 7



- 7 Year - Clonal analysis showed **89** different gene-marked cell clones identified by integration site (IS) sequencing, with no clone contributing more than 10% of total PBLs.

Survival by Cohort of Birth (N=977)

