

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 17 Mai 2022

Transfusion sanguine, s'en défaire

Dre Sophie Waldvogel

La thalassémie ("la mer dans le sang") est causée par diverses mutations génétiques sur la globine de l'hémoglobine.

Cela provoque une anémie hypochrome microcytaire et une hémolyse intramédullaire causée par l'excès de chaînes saines, qui mène à une déformation osseuse et organomégalie.

La maladie est retrouvée en Méditerranée, en Afrique, en Inde et en Asie du sud-est.

La β -thalassémie comprend 350 mutations, avec des formes majeures, intermédiaires et mineures dont la dépendance à la transfusion est respectivement complète, facultative et nulle.

Historique du traitement curatif

- Actuel: allotransplantation de cellules souches, avec risque de rejet et de GVH. Le pronostic est meilleur avant 14 ans, avec un donneur HLA-identique, de préférence de la fratrie.
- En 2019, premières études sur la thérapie génique autologue (phase 1-2), avec production d'une nouvelle hémoglobine sans déformation.
- En février 2022, c'est l'étude du jour qui parle des résultats de l'infusion de 23 patients qui ont reçu des cellules souches autologues contenant leur nouvelle hémoglobine.
Inclus des enfants <12 ans

Procédé

Extraction de cellules souches avec une machine d'aphérèse, mélangé avec un lentivirus BB305 puis congelé. Après suppression de son système hématopoïétique, le patient est transfusé avec ce mélange et développe un nouveau système de production du sang.

Critère de jugement: indépendance transfusionnelle, soit le maintien d'une Hb >90 g/L, 60 jours après la dernière transfusion

Inclusion: β -thalassémie majeure, <50ans, transfusion-dépendant (>100 ml/kg/an)

Exclusion: fratrie HLA compatible (allotransplantation), β^0/β^0 (mutation du promoteur et non pas du gène), surcharge sévère en fer

Intervention: prélèvement, myéloablation et infusion de CD34 génétiquement modifiés

Résultats

Population: 23 patients, F:12, H:11, avec un âge médian de 15 ans (4-34)

22% des patients ont fait deux fois l'aphérèse.

Le suivi médian est de 30 mois.

Efficacité

91% ont obtenu une indépendance transfusionnelle totale, d'une durée de 15 à 21 mois, avec un taux moyen d'Hb à 117 g/L

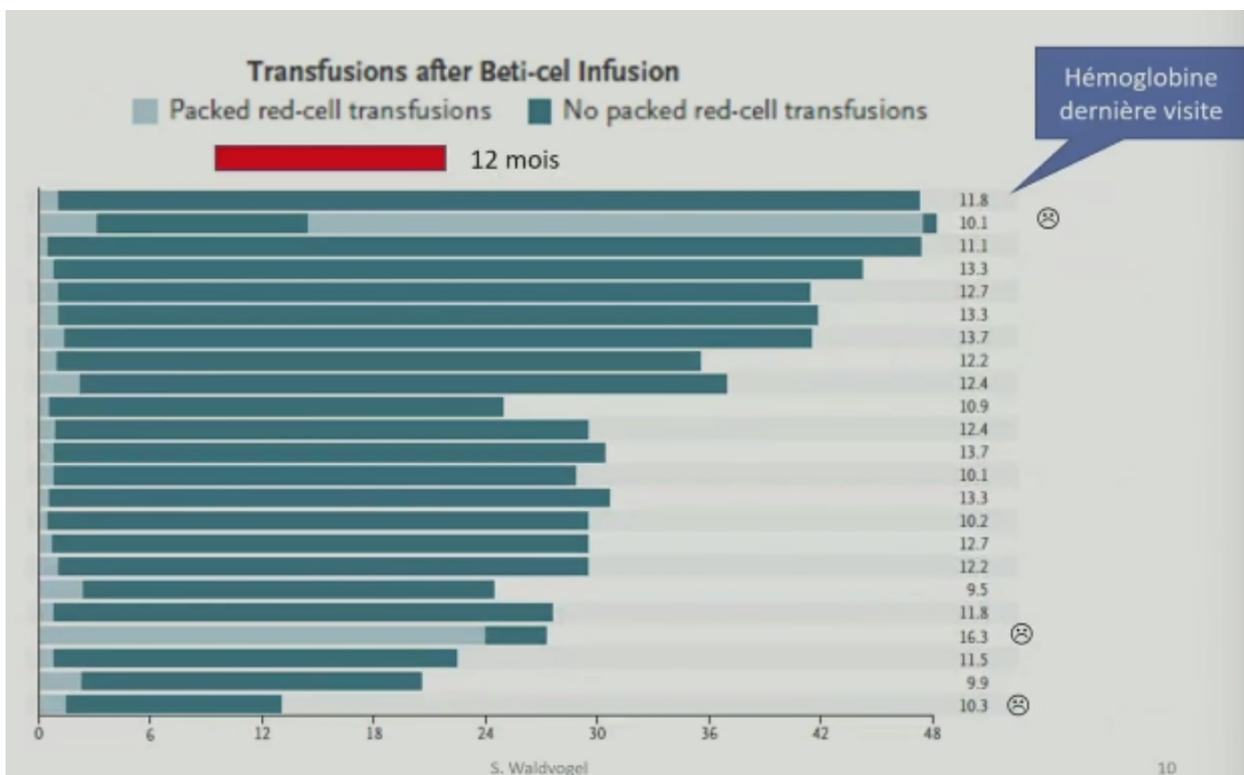
2 échecs montrent une réduction des besoins transfusionnels sans indépendance, dû à une intégration inférieure du gène dans les CD34.

11 patients ont repris le traitement chélateur, dont 4 transitoirement.

Sécurité

Les effets secondaires sont tous liés à l'agent alkylant utilisé pour la myéloablation (Busulfan), avec une cytopénie prolongée et 4 maladies veino-occlusives.

Il n'y avait aucun indice de réplication virale ni d'oncogenèse insertionnelle.



Sur chaque ligne un patient avec son indépendance transfusionnelle en vert.

Discussion

- A donner précocément puisque l'infusion est exclue en cas de surcharge en fer.
- Les deux échecs sont probablement dû à un problème technique, mais il n'y a pas de marqueurs de qualité ex-vivo.
- Meilleurs résultats que dans les études de phases 1 et 2
- Le suivi est trop court pour détecter une éventuelle leucémie secondaire.
- Prix du traitement: 1,5 mio CHF!!!
- étude soutenue par le producteur du médicament (bluebird Bio)...

Les greffes de cellules souches sont déjà utilisées pour la drépanocytose et la β -thalassémie, mais la thérapie génique se cantonne pour l'instant aux études uniquement...



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch