# Expliquer la **THÉRAPIE GÉNIQUE** pour la Thalassémie

THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION

**La thalassémie est une maladie génétique héréditaire.**
Héréditaire signifie que ce trouble est transmis des parents à leurs enfants, et génétique décrit la façon dont il est transmis par les gènes. Ces maladies sont transmises (ou héritées) de différentes manières.

La thalassémie est transmise d'une manière connue en biologie et en génétique sous le nom de *"Mendélien"* (du nom du Moine / Scientifique qui l'a décrite), *autosomique*, car elle peut affecter les hommes et les femmes de la même manière, et *récessive*, car l'enfant a besoin d'hériter de deux Gènes de globine «défectueux»: un du père et un de la mère, afin de développer la forme sévère du trouble, en l'occurrence la β-thalassémie majeure.

## QUE SONT LES GENES?

Ce sont les éléments structuraux biologiques de notre corps. Ils sont composés d'une substance chimique connue sous le nom d'Acide Désoxyribonucléiques ou *ADN. Il s'agit* d'une structure en forme de fil avec de nombreux fils reliés entre eux en 23 paires appelées CHROMOSOMES (Fig.1). Vingt-deux de ces paires sont les mêmes chez les hommes et les femmes et sont appelées autosomes. La 23e paire est différente entre les hommes et les femmes précisément parce qu'elle détermine le sexe, c'est-à-dire si l'individu est un homme ou une femme.

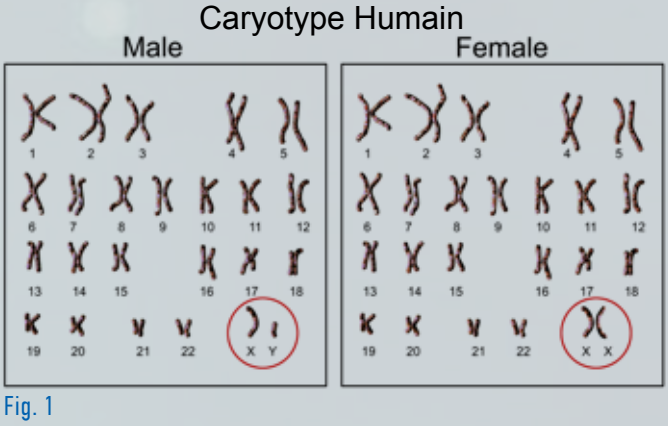


Fig. 1

## QUE FONT LES GENES?

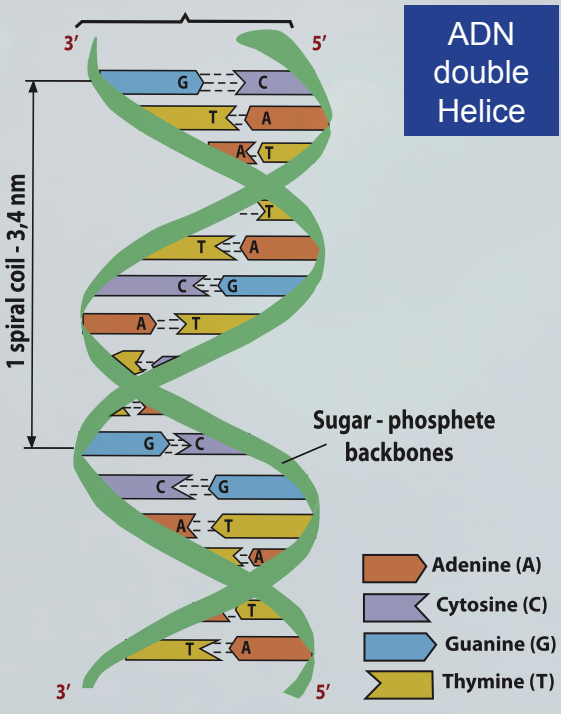
Un grand nombre de GENES sont nécessaires pour réaliser de nombreuses fonctions biologiques complexes de l'organisme humain. Ils fournissent toutes les informations biologiques nécessaires à un organisme individuel pour contrôler la vie, la croissance et le développement. Ce sont, en d'autres termes, les plans uniques de chaque individu et ils constituent les unités biologiques de l'HÉRITAGE.

## LE CONTENU ADN DES GENES – PRECISIONS

L'ADN (Fig.2) constituant les gènes, ressemble à une échelle avec deux structures parallèles (double brins), également appelées double hélice, qui soutiennent une série d'échelons, chacun composé de deux structures chimiques, appelées bases.

Ceux-ci sont appariés de manière très restreinte: *A (Adénine) ne peut s'apparier qu'avec T (Thymine) et C (Cytosine) ne peut s'apparier qu'avec G (Guanine). (Fig.3).*

Fig. 2




**L'ordre (séquence) dans lequel ces bases sont posées le long de cette «échelle» constitue en fait le code génétique de l'individu. Ces séquences prises dans leur ensemble constituent ce que l'on appelle communément le «génome» de l'individu. Cela contient des milliers de gènes.**

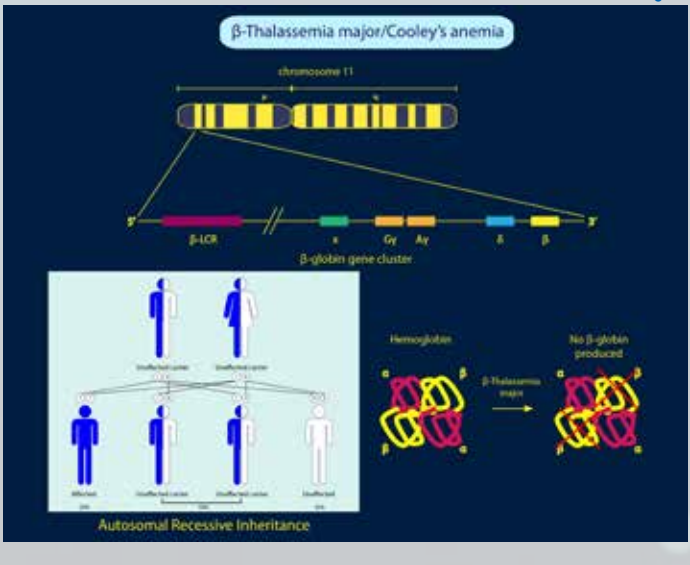
## ADN – GENES – CHROMOSOMES POUR HÉMOGLOBINE

Différents gènes contrôlent la production de diverses protéines essentielles pour la croissance et le fonctionnement normaux du corps humain.

Les GENES dans les chromosomes *16* et *11* (sur les 23 paires de chromosomes chez un individu), par exemple, sont responsables pour la production d'une partie essentielle (appelée globine) d'une protéine appelé *hémoglobine*. Il s'agit d'un constituant important du sang et plus spécifiquement des globules rouges (globules rouges). (Fig. 3). La fonction principale de l'hémoglobine est de transporter *l'oxygène* vers toutes les cellules, les tissus et les organes du corps humain, un nutriment essentiel pour leur fonction normale.

**Trois cents (300) millions de molécules d'hémoglobine sont contenues dans CHAQUE globule rouge.**

Fig. 3



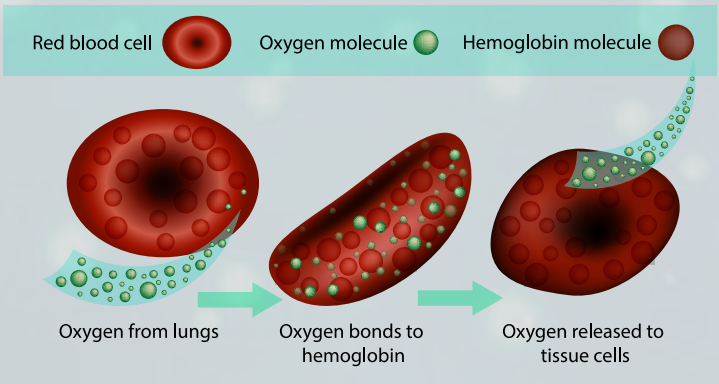
## STRUCTURE DE L'HÉMOGLOBINE

Une molécule d'hémoglobine comprend deux parties:

La première partie est la globine, elle se compose de quatre (4) structures protéiques, appelées *chaines*, disposées en paires correspondantes. La globine adulte normale est composée de *quantités égales* de 2 chaînes α (alpha) et 2 chaînes β (bêta) correspondant à un tétramère *α2β2*. Leur production est régulée par des gènes sur le chromosome 16, contrôlant la production de chaînes α, et le chromosome 11, contrôlant la production de chaînes β. (Fig. 3)

La deuxième partie de l'hémoglobine (figure 4) est la partie *Hème - Fer* . Il s'agit d'une structure cyclique, située au centre de chacun des quatre faisceaux de chaînes, qui contient une molécule de *fer* (Fig. 5). Le FER est un élément responsable de la couleur rouge des globules rouges et par extension de la couleur du sang humain. Le fer a la précieuse propriété de *se lier* et de *libérer l'oxygène* facilement, ce qui en fait le véhicule idéal pour que les globules rouges remplissent leur rôle, en transportant ainsi l'oxygène à travers le corps. Trois grammes sur 4g (75%) du fer du corps sont utilisés pour synthétiser l'hémoglobine.

Fig. 4



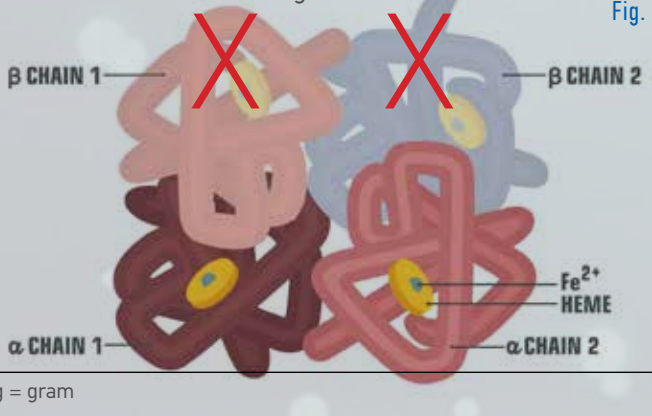

## OU SONT PRODUITS LES GLOBULES ROUGES ET AUTRES CELLULES SANGUINES?

*La moelle osseuse* est le site de production des cellules sanguines, y compris les cellules progénitrices / souches des globules rouges. La moelle osseuse est un tissu formé dans la cavité centrale des os, par ex : dans le crâne, la colonne vertébrale, les côtes et le bassin chez l'adulte et dans d'autres os chez l'enfant.

### Que se passe-t-il dans la β-thalassémie majeure?

Dans la β-thalassémie, il y a un défaut ou une mutation (en biologie / génétique) dans l'ADN des gènes (Fig.5) du chromosome 11, contrôlant la production des chaînes β de la molécule de globine. D'autres gènes sur le chromosome 16, comme mentionné ci-dessus, contrôlent la production de chaînes α de la molécule de globine.

Fig. 5




[1] g = gram

En raison de la mutation du chromosome 11, les gènes ne peuvent pas remplir leur fonction normale. Par conséquent, très peu ou pas de chaînes β sont produites et la production d'hémoglobine «normale» / «fonctionnelle», qui nécessite des quantités égales de chaînes α et de chaînes β, est gravement affectée. Ce déséquilibre en chaîne est la cause principale de la physiopathologie et de tous les résultats cliniques sévères de la β-thalassémie majeure.

## QUAND CELA SE PRODUIT-IL?

Cela se produit lorsqu'un enfant hérite de chacun de ses parents d'un gène de β-globine mutée et non fonctionnelle et les principaux résultats cliniques comprennent:

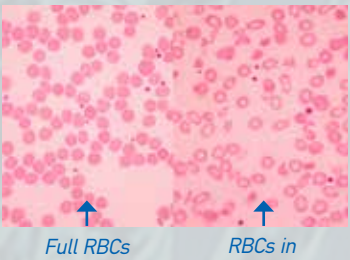
(i) Anémie sévère (puisque les globules rouges ont une quantité insuffisante d'Hb adulte normale - ils ont un peu d'hémoglobine fœtale - Hb-F). *(Fig.6);*

(ii) Déformation du crâne et d'autres os;

(iii) Retard de croissance normale et une activité physique limitées;

(iv) Et de nombreuses autres complications organiques, par ex. hépato splénomégalie.

Fig. 6



*Full RBCs* *RBCs in Thalassaemia Major*

**En l'absence de toute intervention médicale, la mort survient avant que les patients n'atteignent la deuxième décennie de leur vie.** *(Fig.7)*

## COMMENT LA β-THALASSÉMIE EST-ELLE PRISE EN CHARGE?

Through the decades, particularly after the 1960s, considerable work by the medical and scientific communities was focused on identifying those elements that would support the survival of patients with this disorder, thus leading by the 1990s, to the development of effective drugs and management schemes. This did not only allow patients to survive, but very importantly, to live well, have a decent quality of life and, to a great extent achieve almost full social integration (at least in those countries which prioritized the disorder on their national health agendas). The essential medical interventions include:

**(i) Transfusions sanguines régulières à vie (au moins une fois par mois) avec des culots globulaires (CG) filtrés, correctement stockés, frais, totalement compatibles ET.**

**(ii) une chélation du fer pour éliminer le fer déposé dans les organes vitaux du corps résultant principalement de la dégradation des globules rouges transfusés lorsqu'ils terminent leur cycle de vie normal dans la circulation.**

En plus du traitement chélateur du fer, des *soins multidisciplinaires* sont indispensables pour atteindre de bons taux de survie et une bonne qualité de vie ( suivant les recommandations internationales de la TIF[2]).

[2] Recommandations pour la prise en charge des Thalassémies Dépendantes des Transfusions - (TDT) 3éme Edition 2014

## Résumé de ce qui se pa
## dans la thalassémie M

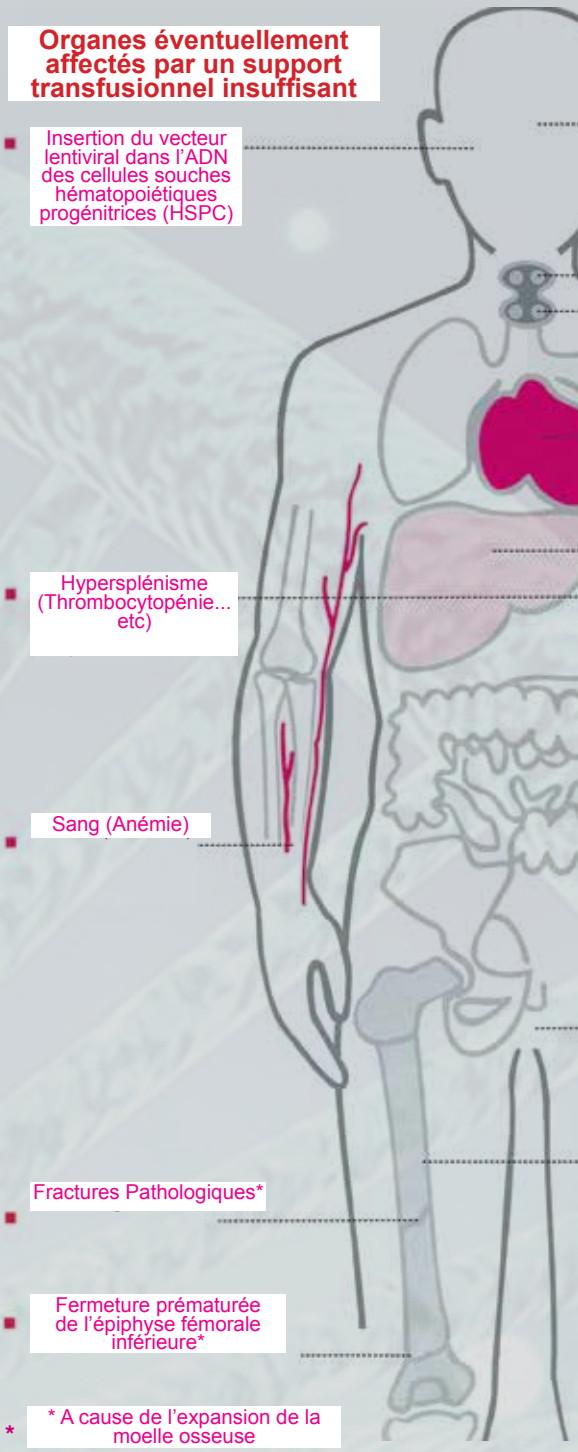


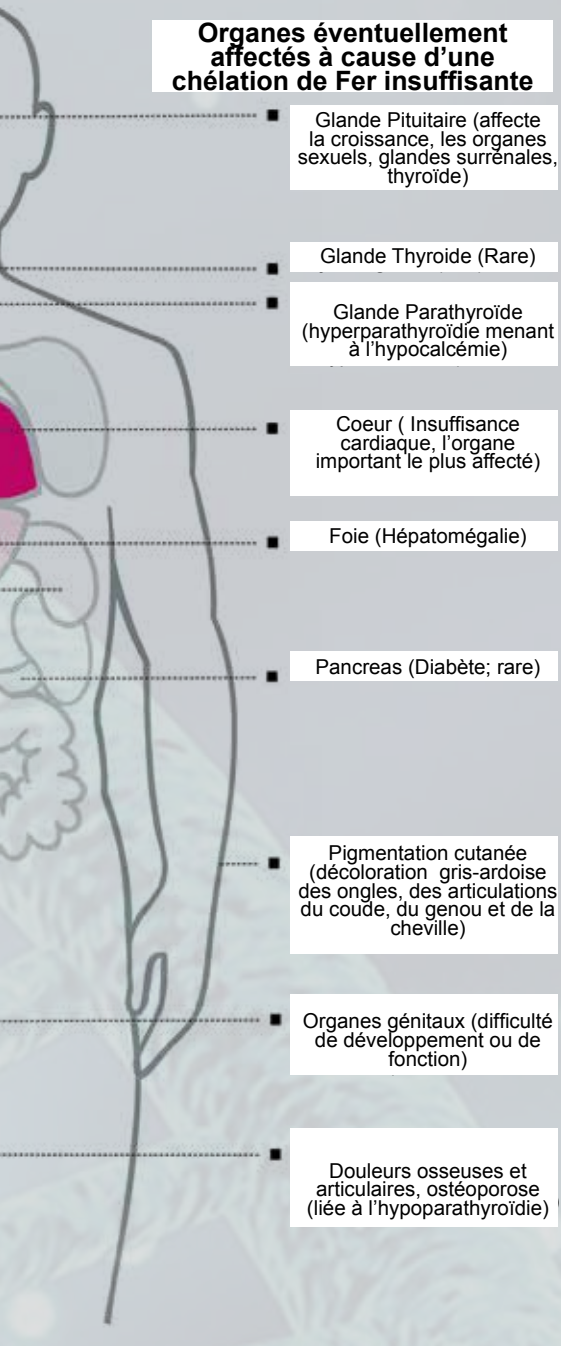

Fig. 7

## THERAPIE INNOVANTE DITE GENIQUE POUR LA GUÉRISO

Pendant de nombreuses décennies, les activités de recherche potentiellement de cette maladie. La greffe de cellules souches moelle osseuse (Bone Marrow Transplantation = BMT), a contribue c'est-à-dire la perfusion de cellules hématopoïétiques saines pr moelle osseuse défectueuses du patient, offrait des résultats varia vrai pour les patients jeunes ayant un donneur (frère ou sœur) H possible que dans un pourcentage restreint de patients ne dépas améliorations de cette thérapeutique avec le recours à l'utilisation de donneurs de moelle osseuse) et des donneurs apparentés no moindres que ceux de la greffe apparentée géno-identique (100%

For decades, research in academia and industry has also been fo
Depuis des décennies, la recherche universitaires et industrielle pour la guérison totale de la thalassémie. Le but était, et est tou d'ajouter une copie fonctionnelle du gène de bêta-globine chez différentes sont encore en cours, une approche d'addition de gè européenne des médicaments (EMA) pour son «produit», appel

## sse eventuellement ajeure non traitée




(From poster by Ciba-Geigy)

## N TOTALE DE LA THALASSÉMIE

e se sont concentrées sur l'identification des moyens de guérir hématopoïétiques (GCSH), plus connue sous le nom de greffe de é de manière significative à la réalisation de cette vision. L'allogreffe, élevées sur un donneur apparié après élimination des cellules de ables (de bon à excellent) au fil des années. Ceci est particulièrement HLA identique, une condition préalable qui n'est malheureusement ssant pas 20-30%. Les Travaux de recherche visant à apporter des des donneurs non apparentés (bénévoles via le fichier international n identiques sont en cours. Néanmoins, les résultats obtenus sont identique) exceptés dans quelques centres experts en BMT.

ocusing on gene-based solutions for the total cure of thalassaemia.
s'est également concentrée sur les solutions basées sur les gènes jours, de remplacer, de corriger le gène de globine défectueux ou les personnes affectées. Alors qu'un certain nombre d'approches ène est un succès et a récemment reçu l'approbation de l'Agence é *Zynteglo®*.

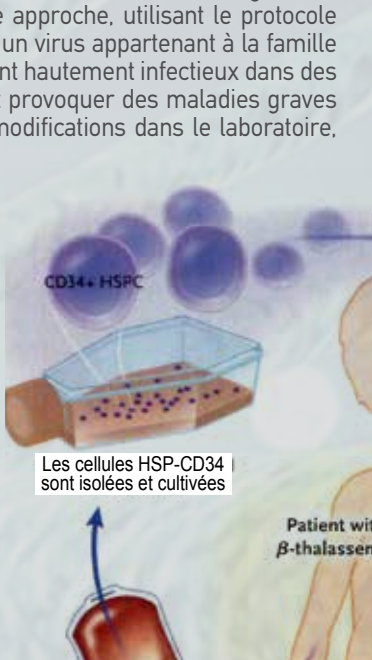
Il s'agit d'un traitement « personnalisé » dans lequel *les cellules souches hématopoïétiques les plus primitives, les cellules CD34+*, qui donnent naissance à toutes les lignées de cellules sanguines (y compris les cellules érythroïdes), sont prélevés chez le patient dans un milieu hospitalier, traitées en laboratoire avec un vecteur portant le gène correct, et réinjectées au patient à l'hôpital après avoir déplété/ détruit la moelle osseuse thalassémique toujours en milieu hospitalier via une chimiothérapie. (Plus d'informations sur https://www.zynteglo.eu/)

## QU'EST-CE QUE LA THERAPIE GÉNIQUE? QUELLES SONT LES ETAPES IMPLIQUÉES LORS DE L'UTILISATION DU PRODUIT RÉCEMMENT APPROUVÉ LE ZYNTEGLO®?

*Les étapes 1 et 4 décrites ci-dessous se déroulent à l'hôpital, les étapes 2 et 3 dans un laboratoire spécialisé.*

1) Les médecins spécialistes (hématologues / transplanteurs) prélèvent des cellules du sang périphérique du patient. Pour celà, les patients reçoivent des médicaments spécifiques pour les aider à augmenter le nombre *de cellules hématopoïétiques primitives CD34+* dans le sang. Ces cellules vont sortir de la moelle osseuse vers le sang périphérique *c'est-à-dire que le médicament va aider à induire leur migration de leur «maison» naturelle qui est la moelle osseuse vers le sang périphérique du patient. Ce processus est connu sous le nom de mobilisation des cellules souches.*
2) Les cellules cibles (cellules CD34 +) sont ensuite traitées / cultivées en laboratoire en présence de facteurs spéciaux (facteurs de croissance) pour les aider à se renouveler, puis à croître et à se développer. C'est dans ces cellules que le gène de β-globine «correct» et «fonctionnel» sera inséré. Ceci est réalisé à l'aide d'un «porteur» du gène de choix ou *«vecteur»*. Il s'agit d'une structure qui doit être très petite et posséder la capacité d'entrer dans les cellules cibles et de transférer le gène de β-globine «correct». Dans cette approche, utilisant le protocole Zynteglo®, le vecteur utilisé est un virus appartenant à la famille *des Lentivirus*. Ces virus, qui sont hautement infectieux dans des conditions normales et peuvent provoquer des maladies graves chez l'homme, subissent des modifications dans le laboratoire, avant leur utilisation, c'est-à-dire un processus par lequel les structures infectieuses sont détruites / éliminées.

Les virus deviennent ainsi sans danger pour une utilisation chez l'homme, en même temps, ils maintiennent leur capacité à pénétrer dans le noyau des cellules et à intégrer le gène de la bêta-globine correct dans l'ADN des cellules humaines (cellules CD34 +). Une fois que le vecteur viral fournit l'information génétique dans la cellule, il ne peut plus s'assembler et est maintenant inactivé. Les progéniteurs CD34 + ayant intégré un ADN de bêta-globine correct produiront des cellules erythroides ayant la capacité de produire une bonne hémoglobine (ou hémoglobine thérapeutique), avec le maintien de ce bénéfice thérapeutique tout au long de la




[3] Extrait de "the New England Journal of Medicine", 2019; 381:455-464, DOI: 10.1056
[4] Zynteglo® a obtenu une «autorisation conditionnelle». Cela signifie qu'il y a plu sur le médicament que l'entreprise est tenue de fournir. Chaque année, l'Age médicaments examinera toute nouvelle information disponible et cette présenta au besoin. Pour plus de détails sur le processus d'approbation conditionnelle, cli eu/en/ human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-autho

vie.

3) Le transfert du gène de bêta globine fonctionnel est réalisé lorsque le vecteur (c'est-à-dire le virus) contenant le gène de β-globine est co-cultivé avec les CD34 + collectées. Ce processus est connu sous le nom de transduction et décrit le transfert de l'information génétique «correcte», c'est-à-dire le gène de β-globine dans les cellules CD34 +.
4) Les cellules CD34 + contenant maintenant le gène de β-globine «correct» ou normal sont connues sous le nom «produit». Lorsque tous les contrôles de sécurité et de qualité sont terminés, ce produit est réinjecté dans la circulation sanguine après que le patient ait reçu un traitement spécial appelé conditionnement. C'est une sorte de chimiothérapie que les patients en oncologie reçoivent et qui est nécessaire pour supprimer la moelle osseuse du patient en « libérant » l'espace, pour recevoir le «produit». Une fois que le «produit» est RÉINJECTÉ chez le patient, il trouvera sa place dans la moelle osseuse, ce processus est appelé La greffe.

De cette manière, le système hématopoïétique exprime l'hémoglobine fonctionnelle des cellules souches avec le gène de bêta-globine ajouté (Fig.8[3])

*Outre les indications thérapeutiques approuvées sous condition de Zynteglo 4, les patients doivent répondre à certains critères d'inclusion afin de se soumettre à ce traitement en toute sécurité: généralement, en dehors de certaines caractéristiques génétiques,*

(i) Ils doivent être en bon état clinique;
(ii) être adéquatement chélatés et transfusés;
(iii) avoir une fonction cardiaque, rénale et hépatique acceptable et;
(iv) Ils doivent être âgés entre 12 ans et 35 ans et être en mesure de supporter les médicaments pour :
a) la mobilisation des cellules souches
b) le conditionnement (chimiothérapie) avant la perfusion du produit génique.

*Chaque patient intéressé à recevoir ce traitement doit avoir une discussion personnalisée et approfondie, avec son médecin référent et son médecin transplanteur au sujet de son admissibilité.*

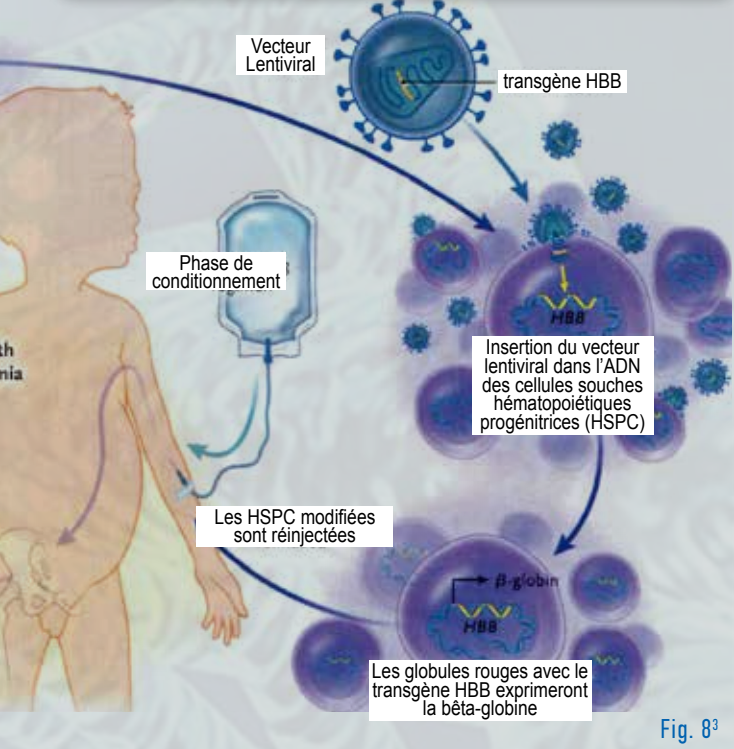



Fig. 8[3]

/ NEJMra1706910
us de preuves à venir
ence européenne des
ation sera mise à jour
quez ici : ema.europa.
orisation'.

*With permission requested, taken from the New England Journal of Medicine, 2019; 381:455-464, DOI: 10.1056/ NEJMra1706910*

## Glossaire:

**Hématopoïèse** - le processus de production des cellules sanguines.

**Cellules hématopoïétiques** - les cellules qui subissent des étapes de différenciation (maturation) pour produire des cellules sanguines matures.

**Mobilisation** - un processus dans lequel certains médicaments sont utilisés pour provoquer le mouvement des cellules hématopoïétiques primitives (cellules souches) de la moelle osseuse vers le sang.

**Cellules CD34 positives (CD34 +)** - Ce sont des cellules souches précoces (progénitrices) qui forment ensuite des cellules sanguines matures. Elles sont «mobilisées» et collectées via un processus appelé cytaphérèse, qui permet d'en prélever un grand nombre à partir du sang périphérique.

**HSPC** - abbréviation pour les cellules souches hématopoïétiques, progénitrices, c'est-à-dire des cellules souches précoces capables de produire divers types de cellules sanguines.

**Transduction** - le transfert de matériel génétique (ADN) par un vecteur viral dans les cellules cultivées d'un patient à l'extérieur du corps.

**Conditionnement** - c'est le processus de préparation de la moelle osseuse du patient pour recevoir les cellules souches génétiquement modifiées. Elle est obtenue en détruisant ou en minimisant le tissu hématopoïétique du patient par chimiothérapie (dans ce cas) pour faire place aux nouvelles cellules souches traitées.

**Greffe** - trouver la place correcte dans la moelle osseuse qui conduirait à la croissance de cellules souches hématopoïétiques et progénitrices.

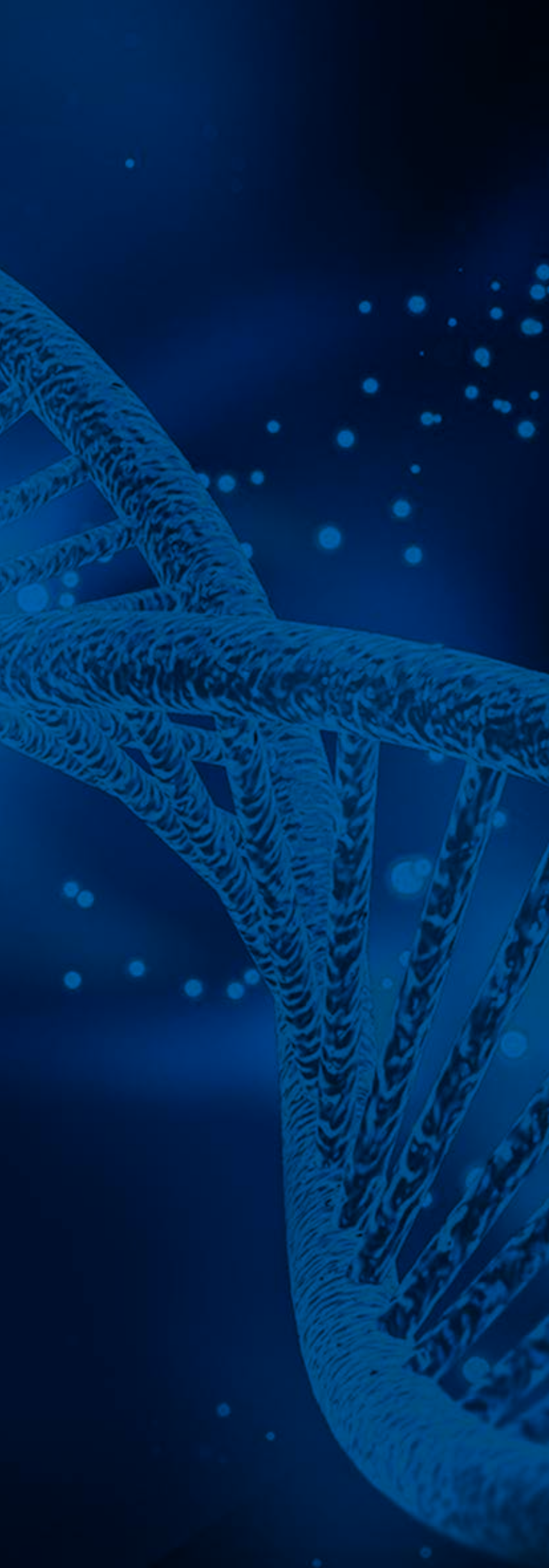
THALIA

Cette brochure éducative pour le patient intitulée «Expliquer la thérapie génique dans la thalassémie» a reçu un financement dans le cadre d'une subvention de fonctionnement du programme de santé de l'Union européenne (2014-2020)

**Cofinancé par le Programme de santé de l'Union européenne**

© Thalassaemia International Federation 2020
All rights reserved.

**Thalassaemia International Federation**
31 Ifigenias Street, 3rd Floor, 2007 Strovolos, Nicosia Cyprus
P.O. Box 28807, 2083 Strovolos, Nicosia Cyprus
Tel: +357 22 319 129 • Fax: +357 22 314 552
E-mail: thalassaemia@cytanet.com.cy
Website: http://thalassaemia.org.cy

**La Fédération internationale de thalassémie (TIF) peut vous aider à résoudre un bon nombre de vos requêtes et questions grâce à son conseil consultatif médical et scientifique international et à son programme éducatif.**

- Veuillez visiter le site Web de la TIF: (http://thalassaemia.org.cy)
- Demandez du matériel éducatif supplémentaire sur la thérapie génique (livret Thérapie génique dans la β-thalassémie) qui vous sera envoyé gratuitement.
- Une mise à jour sur tous les essais cliniques liés à la thalassémie et d'autres hémoglobinopathies .
- Contactez le service d'assistance téléphonique de la TIF au +357 22 319 129 [fonctionne entre 8h00 et 16h00 heure locale (GMT + 2)}