

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Thalassémies Actualités 2024

Professeur Pierre Aubry, Bernard-Alex Gaüzère, Mise à jour le 18/05/2024 www.medecinetropicale.com

1. Généralités

La molécule d'hémoglobine (Hb) est un tétramère constitué de 4 chaînes polypeptidiques identiques deux à deux.

- L'HbA qui est composée de deux chaînes alpha et de deux chaînes bêta ($\alpha 2\beta 2$), représente la quasi-totalité de l'hémoglobine adulte (95,5 à 97 %).
- L'HbA2 qui est composée de deux chaînes alpha et de deux chaînes delta ($\alpha 2\delta 2$), représente 2 à 3,5 % de l'hémoglobine adulte.
- L'HbF ou fœtale qui est composée de deux chaînes alpha et de 2 chaînes gamma ($\alpha 2\gamma 2$), représente 1 % de l'hémoglobine adulte.

Les hémoglobinopathies sont des maladies génétiques dans lesquelles il existe une anomalie héréditaire de l'hémoglobine. Elles se divisent en deux groupes :

- le groupe des hémoglobinoses caractérisé par des anomalies structurales de la chaine globine,
- le groupe des thalassémies caractérisé par un déficit d'une ou de plusieurs chaines polypeptidiques de l'hémoglobine.

Certaines pathologies dites composites appartiennent aux deux groupes à la fois.

Dans les thalassémies, l'anomalie hémoglobinique est l'inhibition de la synthèse de certaines chaînes polypeptidiques de l'hémoglobine. Un mécanisme compensateur apparaît alors qui tente de pallier à la synthèse insuffisante par une élaboration accrue des autres chaînes polypeptidiques.

Lorsque la perturbation affecte les chaînes alpha, le mécanisme compensateur ne peut se faire que par l'apparition de tétramères à un seul type de chaînes : l'hémoglobine H de structure bêta 4 et l'hémoglobine Bart's de structure gamma 4 qui sont des hémoglobines n'existant pas chez le sujet normal, car elles sont immédiatement létales.

Lorsque la diminution de la synthèse affecte les chaînes bêta, le mécanisme compensateur repose sur la fabrication accrue des chaînes gamma et delta, d'où l'augmentation de la proportion des hémoglobines F et A2.

L'anomalie quantitative de la synthèse des chaînes polypeptidiques entraîne une altération de l'hématie par :

- précipitation intra-globulaire des chaînes alpha libres dans les β-thalassémies,
- précipitation des fractions bêta 4 et gamma 4 (qui sont des fractions instables) dans les α -thalassémies.

Les caractéristiques des thalassémies comprennent : un déséquilibre de la chaîne α / β globine, une érythropoïèse inefficace, une anémie hémolytique chronique, une expansion hématopoïétique compensatoire, une hypercoagulabilité et une absorption accrue du fer intestinal.

Les principaux caractères des différentes formes de thalassémies sont résumés dans le tableau I.

Tableau I - Principaux caractères des différentes formes de thalassémies

Variétés	Caractères biocliniques	Caractères hémoglobiniques
β-thalassémies		
Forme homozygote (thalassémie majeure, maladie de Cooley)	Anémie hémolytique sévère	Pourcentage élevé d'Hb F et d'Hb A2 ; absence (β°Thal) ou présence (β+Thal) d'Hb A
Forme hétérozygote	Cliniquement asymptomatique polyglobulie hypochrome microcytaire	Augmentation de l'Hb A2
Forme intermédiaire	Anémie hémolytique atténuée	Augmentation de l'Hb F et de l'Hb A2 ; présence d'Hb A
α-thalassémies		
Trait thalassémique (- $\alpha/\alpha\alpha$)	Asymptomatique	Néant, sauf 1 à 2 % Hb Bart's à la naissance
α -thalassémie mineure (/ $\alpha\alpha$) ou (- α /- α)	Cliniquement asymptomatique : polyglobulie hypochrome microcytaire	Néant, sauf 2 à 12 % d'Hb Bart's à la naissance
Hémoglobinose H (/αα)	Thalassémie intermédiaire	Hb A + Hb H (β4) 1 à 30 %
Anasarque foeto-placentaire (/)	Anémie hémolytique néo-natale gravissime	Hb Bart's
α-thalassémie Hb Constant-Spring	Thalassémie intermédiaire	Hb A + Hb H + Hb Constant-Spring (< 4 %)
δβ-thalassémies		
Forme homozygote	Thalassémie intermédiaire	100 % d'Hg F, ni Hb A, ni A2
Double hétérozygotisme β-δβ	Thalassémie intermédiaire	Pourcentage élevé d'Hb F ; taux bas d'Hb A et d'Hb A2
Forme hétérozygote	Cliniquement asymptomatique polyglobulie hypochrome microcytaire	5 à 20 % d'Hb F ; taux bas d'Hb A2
Thalassémie à Hb Lepore		
Forme homozygote	Anémie hémolytique sévère	Hb F 70 % + Hb Lepore 30 %, ni d'Hb A, ni d'Hb A2
Double hétérozygotisme β-thalassémie + Hb Lepore	Anémie hémolytique sévère	Hb F+ Hb A (15 %) + Hb A2 (1 %) + Hb Lepore (84 %)
Forme hétérozygote	Cliniquement asymptomatique polyglobulie hypochrome microcytaire	Hb A + 5 à 15% d'Hb Lepore, Hb A2 diminuée
	Formes associées à des hémoglobinopathies	
β-thalasso-drépanocytose	Anémie hémolytique sévère	
Sβ°		Hb S (80-90 %) + Hb F (5-15 %) + Hb A2 (4-6 %)
Sβ+		Hb S (55-90 %) + Hb F (5-15 %) + Hb A2 (4-6 %), + Hb A (1-25 %)
β-Thalassémie + Hb E	Anémie hémolytique sévère	Hb E (65 %) + Hb F 35 %)

2. Les β-thalassémies

Les β thalassémies sont très répandues dans le bassin méditerranéen, mais aussi dans le sud-est

asiatique, l'Afrique Noire, l'Inde, la Chine. La prévalence est inconnue, mais l'incidence des formes sévères serait de 100 000 naissances annuelles.

Les β thalassémies sont causées par plus de 200 mutations portant sur le gène codant pour la chaîne β de la globine. Ces mutations abolissent (β °thal) ou réduisent (β +thal) la synthèse β de globine, entraînant une anémie sévère par érythropoïèse inefficace et hémolyse chronique. Les β thalassémies sont une des maladies génétiques les plus fréquentes dans le monde car 60 à 80 % des patients ont une maladie sévère avec dépendance transfusionnelle.

Elles se présentent sous trois formes cliniques différentes : la forme homozygote ou thalassémie majeure ou maladie de Cooley ; la forme hétérozygote ou thalassémie mineure ; la forme intermédiaire.

2.1. La forme majeure homozygote ou maladie de Cooley.

Il s'agit d'une anémie grave à la fois hémolytique et hypochrome, peu régénérative, qui en l'absence de traitement aboutit à la mort avant l'âge de 10 ans. L'incidence des cas symptomatiques est de 1/100 000 dans le monde et de 1/10 000 en Europe.

La transmission est autosomique récessive. L'enfant présente une pâleur, une splénomégalie, une hépatomégalie, un ictère, des anomalies cranio-faciales typiques telles que des bosses des os du crâne, un faciès caractéristique évoquant parfois un sujet de race asiatique, un retard staturo-pondéral. L'examen du frottis sanguin révèle de nombreuses anomalies morphologiques des globules rouges. L'analyse du sang révèle une Hb < 7 g/dL, un volume globulaire moyen entre 50 et 70 fL, une teneur corpusculaire moyenne en Hb comprise entre 12 et 20 pg, une anisopoïkilocytose et la présence d'érythroblastes dans le frottis de sang périphérique. Le diagnostic est affirmé par l'électrophorèse de l'hémoglobine et par l'épreuve de la dénaturation alcaline, qui mettent en évidence la présence constante d'un pourcentage élevé d'hémoglobine F, de l'hémoglobine A2, et l'absence (β °thal) ou la présence (β +thal) d'hémoglobine A1. La génétique moléculaire contribue à confirmer le diagnostic.

Le pronostic a été transformé par les transfusions systématiques répétées d'hématies déplasmatisées pour maintenir un taux d'Hb à 10 g/dL, associées à une médication chélatrice du fer : déféroxamine [Desferal®] parentéral qui a amélioré la survie des patients au cours des 30 dernières années, et plus récemment chélateurs oraux : défériprone (Ferriprox®) et deférasirox [Exjade®]. L'amlodipine (Amlor®) - un antagoniste des canaux calciques - réduit la surcharge en fer plus efficacement que la seule chélation. La vitamine C potentialise l'efficacité de la déféroxamine.

La surcharge myocardique en fer entraîne une cardiopathie thalassémique avec une volumineuse cardiomégalie et des troubles de la repolarisation : ondes T négatives de V1 à V4. En cas d'atteinte cardiaque symptomatique, on associe la déféroxamine par voie IV et la défériprone per os. En pratique, la chélation du fer doit commencer dès que le patient a reçu 10-15 transfusions ou quand la ferritine dépasse 1 000 ng/mL. L'amlodipine, un inhibiteur calcique, augmente significativement le temps de relaxation T2 cardiaque qui dépend de la charge ferrique du tissu cardiaque et diminue la concentration du fer myocardique, diminuant ainsi l'incidence de la surcharge en fer liée à la cardiomyopathie chez les patients atteints de thalassémie.

En cas d'anémie de l'adulte atteint de bêta-thalassémie, nécessitant des transfusions de globules rouges à long terme entraînant une surcharge en fer, un agent de maturation érythroïde first-inclass (Luspatercept 25 mg poudre pour solution injectable) associé à de meilleurs soins de soutien (BSC), réduit le fardeau transfusionnel tout en maintenant la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

Le seul processus curatif actuel est la transplantation de moelle osseuse à partir d'un donneur HLA identique de la fratrie. Ce traitement reste exceptionnel du fait de l'absence fréquente de donneur sain HLA-compatible et du fait des risques liés à la transplantation (infections réfractaires à tout traitement, rejet de la greffe, réaction du greffon contre l'hôte).

La thérapie génique est une nouvelle option curative qui permet de pallier aux inconvénients de la greffe allogénique.

Diverses observations et deux études récentes ont fait émerger l'hypothèse qu'une reprogrammaion génique des cellules souches des progéniteurs hématopoïétiques (CSPH) autologues permettant une néo-expression de l'Hb fœtale pourrait permettre une amélioration voire une guérison de patients β -thalassémiques (ou drépanocytaires).

Dans les deux études, l'expression de l'HbF a été « réveillée » par édition génique des cellules CD34+ des patients grâce à la méthodologie CRISPR-Cas9.

52 patients β-thalassémiques, tous dépendants de transfusions érythrocytaires, ont reçu la greffe d'exa-cel; 91 % (30/35 participants évaluables) ont atteint l'objectif principal, c'est-à-dire une Hb moyenne \geq 90 g/L sans transfusions pendant au moins 12 mois. L'indépendance transfusionnelle est apparue au bout 'un mois et s'est maintenue jusqu'à la fin du suivi.

C'est une avancée majeure pour des millions de patients y compris des enfants. Le traitement par *exa-cel* a été approuvé au Royaume-Uni et aux États-Unis à l'hiver 2023-2024pour le traitement de la β-thalassémie dépendante des transfusions (et pour la drépanocytose).

Le conseil génétique permet d'informer et d'accompagner une personne ou d'une famille, confrontées au risque de développer ou de transmettre une maladie génétique. Le dépistage est prénatal, par l'amniocentèse.

2.2. La forme mineure ou hétérozygote

Elle est cliniquement asymptomatique. Sur le plan hématologique, c'est une pseudo-polyglobulie modérée associée à une hypochromie et une microcytose constante. Le diagnostic est apporté par l'électrophorèse de l'hémoglobine qui met en évidence une augmentation constante de l'hémoglobine A2 (4 à 7 %).

2.3. La forme intermédiaire

Elle regroupe environ 10 % des formes homozygotes et de nombreuses formes d'hétérozygotie composite. Elle présente les signes de la maladie de Cooley, mais sous une forme atténuée ne nécessitant pas un traitement transfusionnel systématique. Dans ces formes, l'électrophorèse de l'hémoglobine met en évidence de l'hémoglobine F, A2, et A. Le pronostic est généralement bon lorsque suivi et traitement sont adaptés.

2.4. Les associations sont fréquentes entre les β thalassémies et les hémoglobinoses

La forme la plus habituelle est la β thalasso-drépanocytose qui présente un tableau clinique et hématologique très semblable à celui d'une drépanocytose homozygote. L'étude de l'hémoglobine décèle un fort pourcentage de fraction S associé à un certain pourcentage d'hémoglobine F et à une augmentation de l'hémoglobine A2 et l'absence (S β °thal) ou la présence (S β +thal) d'hémoglobine A

Chez des patients atteints de drépanocytose homozygote, d'hémoglobinopathie HbSC et de thalasso-drépanocytose, il a été observé une diminution très significative du nombre de crises vaso-occlusives sous crizanlizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la P-sélectine. La P-sélectine est contenue dans les granules de stockage des cellules endothéliales vasculaires et des plaquettes et est libérée à la surface de ces cellules lors de leur activation dans un contexte inflammatoire. Elle initie le processus d'adhésion des leucocytes en particulier neutrophiles à l'endothélium vasculaire.

L'association β thalassémie-hémoglobinose E est fréquente en Asie. Elle réalise une forme intermédiaire de β thalassémie, avec à l'électrophorèse de l'hémoglobine : hémoglobine E, A2, et F.

Les β thalassémies posent de nombreux problèmes médico-sociaux dans les pays en développement gravitant autour de deux préoccupations principales : l'assistance aux enfants homozygotes et la prévention par le dépistage des hétérozygotes.

3. L' α-thalassémie

Fréquente en Asie du sud-est, elle se manifeste par une série de formes de gravité croissante.

L' α-thalassémie comprend :

- 3.1. Le trait thalassémique caractérisé par l'absence d'un seul gène $(\alpha\alpha/-\alpha)$, inapparent cliniquement et biologiquement,
- 3.2. La thalassémie mineure avec absence de deux gènes : $(--/\alpha\alpha)$ ou $(-\alpha/-\alpha)$ cliniquement asymptomatique, se traduisant par un tableau hématologique de pseudo-polyglobulie modérée avec hypochromie et microcytose.

Dans ces deux formes, il n'existe aucune anomalie hémoglobinique en dehors de la période néonatale au cours de laquelle est décelée un petit pourcentage d'hémoglobine Bart's (gamma 4).

- **3.3.** L'hémoglobinose H ou maladie H est liée à la déplétion de 3 gènes alpha (α –/-). Elle se présente comme une thalassémie intermédiaire. La splénomégalie est habituelle, associée à une anémie hémolytique modérée de type microcytaire et hypochrome. Des anomalies morphologiques faciales et squelettiques peuvent être notées. L'électrophorèse montre Hb A et d'Hb H (bêta 4) 1 à 30 %.
- 3.4. L'anasarque foeto-placentaire ou *hydrops foetalis* de Bart est la forme la plus sévère est dû à la délétion des quatre gènes (--/--) incompatible avec la vie et identifiée par la présence presque exclusive d'hémoglobine Bart's (80 %) et d'hémoglobine H (10 %).

La PCR (analyse d'ADN) permet un diagnostic rapide des α-thalassémies.

Le mitapivat, une molécule activatrice de la pyruvate-kinase érythrocytaire, entraîne une augmentation de la production d'adénosine triphosphate et est associé à une augmentation des taux d'hémoglobine chez les adultes dans le traitement à la fois des α -thalassémies et des β thalassémies qui ne dépendent pas des transfusions, comme cela a été démontré précédemment chez des patients présentant un déficit en PK et une drépanocytose.

À côté des α -thalassémies dues à des délations des gènes α -globines, des mutations ponctuelles peuvent être à l'origine des gènes α . La plus commune donne l'hémoglobine Constant-Spring retrouvée en Asie avec une fréquence élevée, réalisant cliniquement une thalassémie intermédiaire et biologiquement une hémoglobinose H, mais s'en distinguant par la présence de petites quantités d'Hb Constant-Spring (3 à 4 %).

Il faut savoir évoquer l'association d'une hémoglobine S et d'une α -thalassémie chez un hétérozygote AS. Si le pourcentage de la fraction anormale est inférieur à celui attendu (inférieur à 35 %), il s'agit d'un sujet hétérozygote composite α -thalassémie/hémoglobinose S. L'association d'une hémoglobinose S homozygote et d'une α -thalassémie donne un tableau de drépanocytose biologiquement moins franc, mais sans diminution évidente de la sévérité clinique.

4. La δ β thalassémie

Il s'agit d'une forme de β thalassémie caractérisée par une synthèse diminuée ou nulle des chaînes δ et β globine et par une augmentation compensatoire de l'hémoglobine F. La prévalence de cette forme n'est pas connue. La forme hétérozygote est cliniquement asymptomatique avec au point de vue biologique une microcytose. Quelques formes homozygotes présentent une clinique de thalassémie intermédiaire. Le double hétérozygotisme β - $\delta\beta$ thalassémie présente une clinique de thalassémie intermédiaire, rarement de thalassémie majeure. Les particularités hémoglobiniques de ces associations et l'examen des parents permettent habituellement de préciser le diagnostic.

5. Les thalassémies à hémoglobine Lepore

Une fraction inférieure à 20 % migrant en position S.D à l'électrophorèse à pH alcalin doit faire évoquer la présence d'une hémoglobine Lepore. L'Hb Lepore homozygote se présente comme

une thalassémie intermédiaire avec à l'électrophorèse de l'Hb : Hb Lepore 30 %, Hb F 70 %, Hb A2 0 %. Le double hétérozygotisme β -thalassémie/Hb Lepore a la même présentation clinique avec à l'électrophorèse de l'Hb : Hb Lepore 15 %, Hb F 84 %, HbA2 1 %

6. La persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (PHHF) associée à un bêtathalassémie

Elle est caractérisée par un taux élevé d'Hb F et un grand nombre de cellules contenant de l'HbF. La prévalence de cette forme est inconnue. Cette association modère les manifestations cliniques qui varient de l'état asymptomatique à celui d'une β -thalassémie intermédiaire. Le diagnostic se base sur une augmentation du taux d'HbF entre 10 et 40 % chez les hétérozygotes avec des chiffres de globules rouges normaux. Le taux d'HbA2 est normal ou diminué. La distinction entre la PHHF associée à une β -thalassémie et la δ β thalassémie est subtile. Le diagnostic doit être confirmé par une analyse des séquences d'ADN.

Quant au terme de **persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale**, il désigne un groupe d'affections caractérisées chez l'homozygote par la production exclusive d'hémoglobine F, sans aucune conséquence clinique, ni hématologique sérieuse. Normalement, le pourcentage de l'HbF est compris entre 70 et 85 % à la naissance, il est de 10 % à 6 mois et de 5 % à un an, de moins de 1 % à partir de 5 à 6 ans et chez l'adulte. Le dosage de l'HbF est pratiqué par une technique chromatographique ou par des techniques spectrophotométriques basées sur la résistance de l'HbF à la dénaturation alcaline si la proportion de l'HbF est inférieure à 15 %.

Note : actuellement, les thalassémies sont classées en thalassémie dépendante des transfusions et en thalassémie non-dépendante des transfusions. Cette classification est basée sur la clinique des malades qui détermine s'ils ont besoin de transfusions sanguines régulières pour survivre ou non. En plus de la terminologie de thalassémie majeure ou thalassémie intermédiaire, cette classification englobe toutes les autres formes de syndromes thalassémiques, telles que l'athalassémie, l'hémoglobine E/β thalassémie et les β -thalassémies combinées.

Si la maladie drépanocytaire reste un problème majeur de santé publique en Afrique Noire, les β thalassémies posent, dans les pays en développement, le problème de la prise en charge des enfants homozygotes.

Références

- Orsini A., Orsini-Roubin J. Les thalassémies. Gaz. Méd., 1980, 5, 1609-1619.
- Galacteros F. Alpha thalassémies. Orphanet, février 2000
- Perrimond H. B-thalassémie-manifestations cliniques. Bull. Soc. Pathol. Exot., 2001, 94, 92-94.
- Thuret I. Prise en charge thérapeutique des patients atteints de thalassémie majeure. *Bull Soc Pathol Exot*, 2001, 94, 95-97
- Oliver M;, Wolf A., Roche C., Moalic J.L. Hémoglobinopathies. Diagnostic au laboratoire. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 217-222.
- Thuret I. Bêta-thalassémie. Orphanet, avril 2011.
- Galamello R., Origa R. Bêta-thalassémie majeure. Orphanet, mai 2011.
- Galamello R., Origa R. Bêta-thalassémie intermédiaire. Orphanet, mai 2011
- Galamello R., Origa R. Delta- bêta-thalassémie. Orphanet, mai 2011
- Galamello R., Origa R. Persistance familiale de l'hémoglobine foetale -bêta -thalassémie. Orphanet, mai 2011
- Aubry P. Alpha-thalassémies. Bull. Soc. Pathol. Exot., 2012, 105, 333.
- La Nasa G., Caocci G., Efficace F. et coll. Long-term health-related quality of the evaluated more than 20 years after haematopoietic stern cell transplantation fot thalassemia. Blood, 2013, 122, 2262-2270.
- Piel FB, Weatherail DJ. The α-thalassémies. N Engl J Med, 2014; 371: 1908-1916.
- Finotti A, Borgatti M, Bianchi N et coll. Orphan Drugs and potental novel approaches for thalassémia. Current status and future expectations. Expert Opinion and Orphan Grugs 2016 ; 4 :

299-315.

- Ataga KI et coll : Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. New Engl J Med., 2016 ; publication avancée en ligne le 3 décembre. DOI: 10.1056/NEJMoa1611770.
- Eghbali A, Kazemi H, Taherahmadi H et coll. A randomized, controlled study evaluating effects of amlodipine addition to chelators to reduce iron loading in patients with thalassemia major. Eur J Haematol 2017; 99:577-581.
- Origa R. β-thalassemia. Genet Med 2017; 19: 609-619.
- Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical classification, screening and diagnosis for thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am 2018; 32:193-211.
- Taher AT, Weatherall DJ, Cappelini MD. Thalassaemia. Lancet 2018; 391: 155-167.
- Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J et coll. Gene therapy in patients with transfusion-dependant β-thalassemia. N Engl J Med 2018, 378, 1479-1493
- Binding A, Ward R, Tomlinson G, Kuo KHM. Deferiprone exerts a dose-dependant reduction of liver in adults with iron overload. Eur J Haematol 2019; 103: 80-87.
- Antmen B, Karakas Z, Yesilipek MA et coll. Deferasirox in children with transfusion-dependent thalassemia or sickle cell anemia: a large cohort real-life experience from Turkey (REACH-THEM). Eur J Haematol 2019; 102: 123-130
- Raher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β-Thalassemia. N Engl J Med 2021; 384: 727-743.
- Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL et coll. Betibeglogene autotemcel gene therapy for non- β 0/ β 0 genotype β -Thalassemia. N Engl J Med 2022; 386: 415-427.
- Kuo HMK, Layton DM, Lal A et coll. Safety and efficacy of mitapivat, an oral pyruvate kinase activator, in adults with non-transfusion dependent α -thalassémia or β -thalassemia : an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet 2022; 400; 493–501.
- Forni GL, Gianesin B, Musallam KM et coll. Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with β -thalassemia major followed over 50 years. Am J Hematol 2023; 98 : 381-387.
- Soliman Y, Abdelaziz A, Mouffokes A et al. Efficacité et innocuité des inhibiteurs calciques dans la prévention de la sidérose cardiaque chez les patients atteints de thalassémie : une méta-analyse mise à jour avec une analyse séquentielle des essais. Eur J Haemato 2023 ; 110 : 414-425.
- Cappelini MD et coll. Qualité de vie liée à la santé chez les patients atteints de Béta-thalassémie : données de l'essai de phase 3 BELIEVE du luspatercept. Eur J Haematol 2023 ; 111(1) : 113-124.
- Locatelli F; Lang P, Wall D et al. CLIMB THAL- 111 Study Group. Exagamglogene autoemcel for transfusion-dependent β-thalassemia. N Engl J Med 2024; 390 : 1663-1676.
- Frangoul h, Locatelli F, Sharma A et al. CLIMB SCD-121 Study Group. Exagamglogene autoemcel for severe sickle cell disease. N Engl J Med 2024; 390; 1649-1662.