

Bulletin recherche

Filière *FilRougE*
FILIÈRE SANTÉ MALADIES RARES
MCGRE

N° 25 - Février/mars 2026

Table des matières

Le point sur.....	3
L'édition de base des mutations de la β^0 -thalassémie, une stratégie thérapeutique pour les β -hémoglobinopathies sévères	3
Contexte et objectif	3
Méthode.....	3
Résultats.....	4
L'étude en quelques chiffres :	4
Échange avec...Le Docteur Laure Joseph.....	5
Appels à projets.....	7
GIRCI GO -Appel à projets 'Simulation' 2026	7
FRM : Poste de thèse pour internes, assistants et professionnels paramédicaux 2026 - Espoirs de la recherche - Aides individuelles 2026	7
Fondation Apicil - Appel à projets « Douleurs et santé psychique »	8
Appel à candidatures 2025 « Innovation en Intelligence Artificielle & e-Santé pour les Maladies Rares ».8	
Appel d'Offres Emergence CGO 2026	8
GIRCI SOHO : Appel à Projets Interrégional Recherche en Soins (APIRES) 2026	9
Fondation pour la recherche médicale - Appel à projets 2026 - Programme généraliste - Amorçage de jeunes équipes	10
BPI France – Appel à projet des Pionniers de l'intelligence artificielle.....	10
GIRCI GO : AAP Jeune Chercheur Mobilité.....	11
.....	12
LUSPARA : Essai clinique de phase II évaluant le Luspatercept chez des patients atteints d'anémies héréditaires rares	12
RESUME DE L'ETUDE	12
IDENTIFIANTS DE L'ETUDE	12
STADE DE RECRUTEMENT	12
1 ^{ères} inclusions prévues en mars 2026.	12
PATHOLOGIES CONCERNEES	12
SPONSOR ET CENTRES PARTICIPANTS	12
INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES ET CONTACT	12
Bibliographie.....	13
ANÉMIES LIÉES AU MÉTABOLISME DU FER ET ANÉMIES SIDÉROBLASTIQUES	13
DRÉPANOCYTOSE	14
DYSÉRYTHROPOÏÈSES.....	21
DÉFICIT EN G6PD.....	21
ENZYMOPATHIES.....	22
POLYGLOBULIES	22
THALASSÉMIES	22

L'édition de base des mutations de la β^0 -thalassémie, une stratégie thérapeutique pour les β -hémoglobinopathies sévères

Contexte et objectif

La β -thalassémie est causée par des mutations du gène *HBB* de la β -globine qui provoque la réduction (β^+) ou l'abolition (β^0) de la production de chaîne β -globine. En condition physiologique, deux chaînes β s'associent à deux chaînes α pour constituer l'hémoglobine (Hb) Adulte normale (HbA). En l'absence de chaîne β , les chaînes α -globine précipitent et conduisent à une érythropoïèse inefficace et à une anémie.

La gravité des β -hémoglobinopathies dépend du type de mutation responsable de l'anémie. La moitié des patients présentant le génotype β^0 / β^0 ou β^+ sévère sont atteints de thalassémie dépendante des transfusions (TDT) et les patients drépanocytaires β -thalassémiques ($S\beta^0$ ou $S\beta^+$) sont également très anémiés.

La mutation CD39 figure parmi les plus représentées chez les patients β^0 -thalassémiques issus de la région méditerranéenne et d'Amérique du Sud et la mutation IVS2-1 est l'une des plus fréquentes chez ceux originaires du Moyen-Orient.

La thérapie génique est une stratégie thérapeutique prometteuse pour corriger ces mutations dans les hémoglobinopathies. Elle consiste à transplanter des cellules souches hématopoïétiques (HSPC) autologues (du patient) génétiquement modifiées soit par l'addition de gène par lentivirus soit par la technique CRISPR-Cas9 qui permet de couper l'ADN (grâce à l'enzyme Cas9) à un endroit précis afin de corriger la mutation pathogène.

Ces techniques présentent cependant des limites chez les patients β^0 en termes d'efficacité, avec une expression d'Hb modifiée et une correction de l'érythropoïèse insuffisante et en termes de sécurité, en raison du risque d'apparition de mutations non désirées suite à la cassure du double brin d'ADN générée par la technique CRISPR-Cas9.

La thérapie génique utilisant l'édition génomique permet de modifier les bases d'ADN de manière précise et efficace sans cassure de l'ADN double-brin à l'aide d'éditeurs de base (éditeur de base de l'Adénine- ABE et de la Cytosine – CBE) couplés à Cas9.

L'objectif de cette étude était d'utiliser les éditeurs de bases ABE pour corriger les mutations β^0 des cellules HSPC des patients et démontrer l'efficacité et la sécurité de ces corrections sur la production des globules rouges chez les patients β -thalassémiques et drépanocytaires β -thalassémiques.

Méthode

Cette étude a été approuvée par le comité régional d'éthique (DC 2022-5364, CPP Ile-de-France II Hôpital Necker-Enfants malades). Des cellules HSPC ont été obtenues à partir de prélèvements sanguins réalisés chez des patients β -thalassémiques, drépanocytaires β -thalassémiques et des donneurs sains de l'hôpital Necker et de l'hôpital de la Timone. Les HSPC CD34⁺ ont été utilisées pour tester le complexe ARN guide / ABE in vivo et les HSPC CD34⁻ ont été utilisées pour les analyses in vitro sur les cultures cellulaires T.

L'éditeur de base ABE a été intégré dans les plasmides NRCH-ABE8e et SpRY-ABE8e pour corriger les mutations CD39 et IVS2-1 respectivement et associé à un ARN guide spécialement conçu pour cibler précisément ces mutations.

Pour les analyses in vitro, le complexe ABE-ARNm et l'ARN guide ont été transfectés par électroporation dans les HSPC des donneurs sains ou des patients thalassémiques porteurs de la mutation CD39 : BT0 β^0 / β^0 (CD39/CD39) ; BT1 β^0 / β^0 (CD39/CD6-A) ; BT2 β^0 / β^+ (CD39/IVS2-110) ou des patients thalassémiques porteurs de la mutation IVS2-1 BT3 : β^0 / β^0 (IVS2-1/ IVS2-1). Les analyses ont également été menées chez les patients drépanocytaires β -thalassémiques BS0 β^0 / β^s (IVS2-1/SCD) ; BS1 β^+ / β^s (IVS1-110/SCD) ; BS2 β^+ / β^s (IVS1-110/SCD) et BS3 β^0 / β^s (CD39/SCD).

Les HSPC électroporées uniquement avec le tampon ou juste le complexe ABE-ARNm (sans l'ARN guide) ont servi de contrôle.

Après la transfection, les HSPC CD34⁺ ont été différenciées in vitro en globules rouges matures. Des expériences in vivo ont été menées pour évaluer la capacité à corriger la mutation CD39 dans une population de cellules souches hématopoïétiques d'un autre organisme. Les cellules humaines HSPC homozygotes pour la mutation CD39 qui ont été éditées ont été transplantées chez des souris immunodéficientes. Le séquençage génomique a mesuré l'efficacité de l'édition génomique et la fréquence des insertions/délétions non désirées (InDels) dans les cellules érythroïdes dérivées des HSPC à 6 et 13 jours après l'électroporation et dans les cellules T 3 jours après l'électroporation. Pour les expériences in vivo, l'ADN a été extrait 6 jours après l'électroporation ou au moment de l'euthanasie pour les cellules humaines corrigées transplantées chez les souris et fait l'objet d'un séquençage par NGS (exome entier). Des analyses de cytométrie en flux ont évalué la production d'Hb et la correction de l'érythropoïèse et l'apoptose (mort cellulaire). Les analyses en HPLC (chromatographie en phase liquide à haute performance) ont permis de caractériser les chaînes de globines produites et les tétramères d'Hb (CE-HPLC). Le phénotype in vitro des globules rouges dérivés des HSPC des patients drépanocytaires β -thalassémiques corrigées a été étudié sous différentes conditions hypoxiques afin d'évaluer le pourcentage de globules rouges se déformant en faucilles. Les analyses en CFC (Colony forming Cells) ont été réalisées sur les CD34⁺ pour évaluer l'efficacité de l'édition de base et sur les cellules humaines extraites de la moelle osseuse des souris transplantées.

Résultats

Les allèles du gène *HBB* ont pu être corrigés des mutations CD39 et IVS2-1 respectivement à 70 % et 35 % dans les cellules T et à plus de 90 % dans les cellules HSPC. Le contrôle des mutations non voulues a révélé un taux d'InDels inférieur à 5 % dans les cellules T et inférieur à 1 % dans les cellules HSPC. Les analyses de sécurité ont révélé que ces mutations non désirées n'affectaient pas l'efficacité de la correction du phénotype et ne provoquait pas de régulation génétique.

La correction des mutations CD39 et IVS2-1 dans les cellules HSPC β -thalassémiques a permis la production d'Hb normale et a corrigé l'érythropoïèse in vitro.

La correction des mutations CD39 et IVS2-1 dans les cellules HSPC drépanocytaires β -thalassémiques a été efficace et a restauré la production de β -globine thérapeutique et d'Hb améliorant ainsi le phénotype drépanocytaire in vitro.

Les analyses in vivo chez des souris immuno-déficientes ont montré que l'édition de base de la mutation CD39 perdurait après la transplantation des HSPC corrigées et n'altérait pas le succès de la greffe ni la différenciation des cellules en cellules érythrocytaires. L'expression de la β -globine et l'érythropoïèse ont été efficacement restaurées in vivo. Les cellules corrigées ont produit davantage de globules rouges humains matures circulants, avec un profil d'hémoglobine normalisé, comparable à celui des témoins sains.

L'étude en quelques chiffres :

50 % des patients β -thalassémiques transfuso-dépendants présentent la mutation β^0/β^0 ou un génotype β^+ sévère.

Les allèles du gène *HBB* présent dans les cellules T β -thalassémiques ont été corrigés à **70 % et 35 %** des mutations CD39 et IVS2-1 respectivement.

Le séquençage des cellules érythroïdes dérivées des cellules HSPC β -thalassémiques a révélé que **98.1 % et 90.4 %** des allèles étaient corrigés des mutations CD39 et IVS2-1 respectivement avec très peu d'InDels.

Plus de 40 % des patients β -thalassémiques transfuso-dépendants pourraient bénéficier de cette stratégie.

Cette étude a fait l'objet d'une publication en novembre 2025 dans *Science Translational Medicine* DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adt8617>



PH Hématologue au centre de référence maladies rares FilRougE-MCGRE
Service de Département de Biothérapie
Hôpital Necker-Enfants malades, APHP
Institut Imagine, Institut national de la santé et de la recherche médicale U1163

—► Pouvez-vous nous décrire le contexte clinique de l'étude ?

Il s'agit d'une étude de recherche fondamentale sur l'édition génomique visant à corriger des mutations responsables de β -hémoglobinopathies sévères. Cette étude a été menée dans des modèles cellulaires et animaux afin de recueillir des preuves de concept et de faisabilité avant de pouvoir l'envisager chez l'homme. Le but est de développer de nouvelles thérapies géniques moins toxiques pour les cellules souches hématopoïétiques et plus efficaces en termes de pourcentage d'allèles corrigés de la mutation chez les patients souffrant d'hémoglobinopathies sévères, notamment les patients drépanocytaires ($S\beta^0$ et $S\beta^+$) et thalassémiques transfuso-dépendants (β^0/β^0 ou β^+ sévères).

Les premières études de thérapies géniques ont montré des résultats prometteurs mais nécessitent encore des améliorations, notamment concernant la quantité de cellules à prélever au patient.

La thérapie génique dont il est question ici repose sur l'utilisation d'éditeurs de base qui ne provoquent pas de cassures double-brin de l'ADN ce qui est beaucoup moins stressant et toxique pour la cellule souche. Il s'agit d'une thérapie qui va permettre la réactivation de la production d'hémoglobine après la correction des deux principales mutations observées chez les patients β -thalassémiques : CD39 et IVS2-1.

—► Quels sont les principaux résultats de cette étude et quelles pourraient être leurs applications cliniques ?

L'édition de base a permis la correction de mutations β -thalassémiques dans deux lignées cellulaires différentes, les cellules T (lignée lymphoïde) et les cellules HSPC. Le taux de correction des allèles du gène *HBB* dans les cellules HSPC CD34⁺ a dépassé les 90 % pour les deux mutations CD39 et IVS2-1, ce qui est un taux très intéressant comparé aux essais publiés par Vertex dont les taux de correction avoisinent les 80 à 85 %. En corrigeant ces cellules, la production d'hémoglobine retrouve un taux comparable aux donneurs sains. Quelques mutations InDel ont été retrouvées suite à l'édition génomique. Afin de s'assurer de l'innocuité de ces variants, ils ont été caractérisés et les analyses ont révélé la production de variants d'Hb bénins, sans conséquence sur la production d'hémoglobine totale et donc sans répercussion clinique (dont Hb San Bruno pour CD39 et Hb-Nîmes pour IVS2-1). Les analyses ont montré que la différenciation érythroïde n'est pas affectée et que l'hémoglobine est en qualité et quantité suffisante comparativement aux donneurs sains.

La correction des cellules HSPC des patients drépanocytaires β -thalassémiques est moins efficace que chez les patients β -thalassémiques (entre 25 et 47 % d'allèles du gène *HBB* corrigé) mais a permis de restaurer la production de β -globine thérapeutique et de 30 à 50 % de l'Hb totale diminuant ainsi la polymérisation de l'hémoglobine.

Les analyses de sécurité sont fondamentales pour mettre au point ce type de stratégie thérapeutique et éviter l'apparition d'événements indésirables graves (leucémies). Les analyses NGS réalisées sur les deux lignées cellulaires (lymphoïdes et érythrocytaires) ont permis de détecter deux variants principaux ne comportant pas de conséquence sur le phénotype. Une mutation a notamment été observée sur le gène de l'Hb Delta qui est très peu synthétisée chez les humains adultes mais dont les conséquences sur le phénotype doivent cependant être surveillées.

Les analyses in vivo ont consisté à transplanter des cellules humaines corrigées des mutations dans des souris afin de vérifier que les cellules HSPC corrigées permettaient bien une fabrication normale des globules rouges.

Enfin les analyses CFC (Colony forming Cells) sur les cellules CD34⁺ in vitro et sur les cellules extraites de la moelle osseuse des souris 14 jours après la transplantation ont permis de s'assurer que la différenciation des cellules

corrigées en cellules érythrocytaires était similaire aux donneurs sains. Ceci suggère que le traitement n'affecte pas le potentiel clonogénique de la greffe des cellules humaines corrigées et donc que l'effet du traitement peut perdurer.

—► **Quelles sont les prochaines étapes qui permettront d'envisager des essais cliniques chez l'humain ?**

Les résultats in vitro et in vivo sur la souris présentés dans cette étude sont très encourageants concernant l'efficacité et la sûreté de la technique.

Ces résultats sont aussi très prometteurs parce que l'on sait que les cellules corrigées ont un avantage sélectif au niveau médullaire et qu'avec un taux de correction même incomplet le résultat clinico-biologique peut être nettement supérieur en termes de production d'hémoglobine (comme pour les chimérismes partiels post greffe). Il reste encore des analyses à mener sur des modèles animaux pour augmenter le taux de correction, limiter au maximum les effets « off-target » en améliorant la spécificité de l'ARN guide tout en maintenant son efficacité. La mise au point d'un ARN guide permettrait d'agir directement sur les cellules afin d'éviter les chimiothérapies. Le développement d'une stratégie in vivo permettant d'injecter l'outil de thérapie génique directement aux patients faciliterait grandement l'accessibilité du traitement. Actuellement, il faut prélever un nombre considérable de cellules au patient, les corriger, puis soumettre le patient à un traitement de chimiothérapie myéloablatrice pour permettre la transplantation des cellules corrigées ce qui est extrêmement lourd. En consultant le registre national français de la thalassémie NaThalY, nous avons pu identifier que sur les 347 patients β -thalassémiques TDT, plus de 40 % pourraient bénéficier de cette thérapie génique par édition de génome.

Appels à projets

GIRCI GO -Appel à projets 'Simulation' 2026

Budget	200 000 €
Durée	Non communiqué
Date limite de dépôt des dossiers	• Soumission des résumés : 2 mars 2026 à 12h • Soumission des dossiers complets : 30 mars 2026 à 12h
Eligibilité	Porteur du Projet : • Professionnel de santé (non étudiant) • Appartenant à un établissement membre du GCS HUGO • Formé à la simulation (DU ou formation continue) • Projets collaboratifs interprofessionnels et multidisciplinaires encouragés Projet : • Promu par un établissement membre du GCS HUGO • Impliquer au moins 3 établissements membres du GCS HUGO avec une implication systématique de leurs centres de simulation et/ou instituts de formation paramédicale associés • S'inscrire dans l'un des 10 axes de recherche majeurs • Inclure une évaluation si le projet porte sur la construction d'un outil de simulation
Objectif	Développer les collaborations interrégionales entre acteurs de la recherche et centres de simulation. Les projets devront obligatoirement impliquer au moins 3 établissements du Grand Ouest et devront s'appuyer sur l'expertise et les services proposés par les centres de simulation et du réseau SIMHUGO.

➔ Plus d'informations :

[Appel à projets 'Simulation' 2026 - Accueil GIRCI](#)

FRM : Poste de thèse pour internes, assistants et professionnels paramédicaux 2026 - Espoirs de la recherche - Aides individuelles 2026

Budget	180 000 €
Durée	12 mois
Date limite de dépôt des dossiers	19 mars 2026
Eligibilité	<u>Être :</u> • Doctorant inscrit en 4ème année de thèse de sciences en 2026-2027 • De formation scientifique. Les candidats avec un cursus médical (médecine, pharmacie ou vétérinaire) ne sont pas éligibles à cet appel à projets à l'exception des lauréats d'un financement Poste de thèse pour interne et assistant (FDM) de la FRM. • Rattaché à un laboratoire d'accueil situé en France ou à l'étranger • Inscrit en 4ème année de thèse pour l'année universitaire 2026-2027 dans une université française
Objectif	Soutenir les recherches sur les politiques de l'autonomie à destination des personnes en situation de handicap à tous les âges de la vie et des personnes âgées, leurs proches et les professionnels, dans le contexte français (France métropolitaine et d'outre-mer).

➔ Plus d'informations :

https://www.frm.org/uploads/Liste_AI_2026_VF_88d4a9fef4.pdf

Fondation Apicil - Appel à projets « Douleurs et santé psychique »

Budget	Montant de chaque prix déterminé en fonction des besoins nécessaires à la réussite du projet proposé.
Durée	Non communiqué
Date limite de dépôt des dossiers	31 mars 2026
Eligibilité	Toute personne membre d'une équipe de recherche, d'une équipe médicale ou paramédicale, d'un réseau, d'une association, d'une organisation de soins ou plus largement d'une institution publique ou privée, à but non lucratif
Objectif	Faire émerger des projets, de permettre le développement de projets déjà initiés ou de développer des projets ancillaires sur des études en cours.

➔ Plus d'informations :
[Call-text-Prix-APICIL-2024.pdf \(fondation-maladiesrares.org\)](#)

Appel à candidatures 2025 « Innovation en Intelligence Artificielle & e-Santé pour les Maladies Rares »

Budget	50 000€
Durée	Non communiqué
Date limite de dépôt des dossiers	3 avril 2026
Eligibilité	Faire parrainer sa candidature par une personnalité scientifique de renommée internationale ; Retombées pratiques déjà existantes ou potentielles des travaux des candidats dans le domaine de la santé prises en considération ; Avoir moins de 60 ans lors du dépôt du dossier.
Objectif	Récompenser chaque année le responsable de recherches médicales ou biomédicales, fondamentaliste ou clinicien, dont l'œuvre scientifique importante conduit ou peut conduire à des applications susceptibles d'accroître l'espérance de vie par des actions préventives ou curatives.

➔ Plus d'informations :
[Allianz - Appel à candidature 2026 pour le prix de recherche](#)

Appel d'Offres Emergence CGO 2026

Budget	30 000 €
Durée	18 mois, à compter du 1er juillet 2026.
Date limite de dépôt des dossiers	7 avril 2026
Eligibilité	Appartenir à la communauté scientifique du territoire du Cancéropôle Grand Ouest Être rattachés à un établissement ou un organisme public de recherche, une université, un établissement hospitalier, un CLCC et non pas uniquement à une plate-forme. Il n'est pas nécessaire que le porteur soit statutaire.

Objectif	• Soutenir l'émergence de projets innovants ou « à risque scientifique », dont la maturité est encore insuffisante pour répondre aux appels à projets nationaux/internationaux. • Lever un verrou, de développer une rupture scientifique et/ou technologique, d'accentuer la multidisciplinarité et l'interdisciplinarité.
----------	--

➔ Plus d'informations :
<https://www.canceropole-grandouest.com/appele-projets/appele-doffres-emergence-cgo-2026/>

GIRCI SOHO : Appel à Projets Interrégional Recherche en Soins (APIRES) 2026

Budget	50 000 €
Durée	2 ans
Date limite de dépôt des dossiers	8 avril 2026
Eligibilité	Appartenir à 1 des 13 établissements membres du GIRCI SOHO ou à des Centres Hospitaliers de l'inter-région ; Etre porteurs de projets paramédicaux : • Projet de recherche en soins porté par un professionnel paramédical (défini par le CSP) • Production de nouvelles connaissances • Impact réel sur la pratique professionnelle au bénéfice des patients • Recherches impliquant la personne humaine RIPH 2 et 3 et hors Loi Jardé • En cas d'évaluation de dispositifs médicaux (cat I, IIa, IIb et III) : son utilisation doit faire partie du champ de compétences de l'investigateur ; l'implication financière de l'industriel sera systématiquement requise (prêt du DM par exemple) en cas d'utilisation du DM en dehors de son indication ; il est obligatoire de renseigner le marquage CE et le libellé de l'indication du DM(2) • Le projet doit être un projet à part entière, même s'il peut s'adosser à un projet de plus grande ampleur • Cet appel à projets n'a pas vocation à être utilisé à des fins d'évaluation de médicaments ou produits à usage diététique ou d'hygiène, ou à financer des évaluations des pratiques professionnelles infirmières et paramédicales • Exclusion des projets catégorie 1 Loi Jardé • Exclusion des projets ayant déjà démarré et/ou des compléments de financement de projets déjà en cours
Objectif	Mener une étude dans le champ de compétences des soins paramédicaux. Cette étude pourra donner lieu par la suite à un dépôt de projet de plus grande envergure de type Programme Hospitalier de Recherche Infirmière et Paramédicale (PHRIP).

➔ Plus d'informations :
[APIRES 2026 | GIRCI SOHO](#)

Fondation pour la recherche médicale - Appel à projets 2026 - Programme généraliste - Amorçage de jeunes équipes

Budget	450 000 €
Durée	3 ans
Date limite de dépôt des dossiers	10 avril 2026
Eligibilité	La structure d'accueil doit avoir sélectionné le/la candidat/e dans le cadre d'un appel à candidatures finalisé par des auditions menées par un jury externe à la structure d'accueil et en partie international. Cette sélection par la structure de recherche d'accueil doit avoir eu lieu depuis moins de 24 mois à la date de la réunion du Comité FRM (...)
Objectif	Soutenir de jeunes chercheurs et chercheuses, français ou étrangers, souhaitant rejoindre une structure de recherche en France pour y mettre en place et diriger une nouvelle équipe de recherche

➔ Plus d'informations :
https://www.frm.org/uploads/AAP_Amorçage2026_6793d26d76.pdf

BPI France – Appel à projet des Pionniers de l'intelligence artificielle

Budget	54 Millions d'euros pour l'ensemble du plan d'investissement France 2030 Montant non précisé pour l'AAP des Pionniers de l'intelligence artificielle.
Durée	Non communiqué
Date limite de dépôt des dossiers	14 avril 2026
Eligibilité	Les PME et les ETI à fort potentiel ; Les organismes publics de recherche universités et écoles d'ingénieurs qui portent un projet entrepreneurial ; Les établissements de recherche et d'enseignement supérieur qui portent un projet de transfert de technologie sur la base d'un besoin industriel.
Objectif	Soutenir des projets de R&D à fort potentiel de rupture technologique, capables de générer un impact durable sur l'économie et de contribuer à la souveraineté nationale grâce à des innovations en intelligence artificielle.

➔ Plus d'informations :
<https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/Espace-entreprises/Aide-financement/2025/cdc-pionniers-ia.pdf>

GIRCI GO : AAP Jeune Chercheur Mobilité

Budget	25 000 €
Durée	Non communiqué
Date limite de dépôt des dossiers	4 mai 2026
Eligibilité	Projets innovants posant une question de recherche et qui répondent à des problématiques spécifiquement liées aux maladies rares Le financement couvrira exclusivement la gratification du stagiaire de master 2.
Objectif	• Encourager des parcours professionnels d'excellence et sensibiliser les futurs cliniciens à la recherche en leur donnant les moyens de se former à l'étranger. • Soutenir le projet de mobilité internationale d'un jeune chercheur de profession médicale ou paramédicale ayant un projet de carrière hospitalière et universitaire au sein d'Hôpitaux Universitaires Grand Ouest (HUGO).

➔ Plus d'informations :

https://www.girci-go.org/appels_a_projets/appel-a-projets-girci-go-jeune-chercheur-mobilite-jcm/



Les appels à projets sont régulièrement mis à jour sur le site internet de la filière FilRougE-MCGRE, à l'adresse suivante :

<https://filiere-mcgre.fr/espace-professionnels-de-sante/appels-a-projets/>

LUSPARA : Essai clinique de phase II évaluant le Luspatercept chez des patients atteints d'anémies héréditaires rares

RESUME DE L'ETUDE

Le but de cette étude de phase 2 est d'évaluer l'activité du LUSPATERCEPT chez des patients adultes (> 18 ans) ayant une anémie rare : anémie sidéroblastique constitutionnelle, dysérythropoïèse congénitale ou anémie de Blackfan-Diamond. Les modalités de prescription du luspatercept sont calquées sur celles des essais dans les thalassémies avec différents paliers de dose qui seront adaptées à la réponse hématologique. La durée maximale de traitement sera de 52 semaines avec au décours une période de suivi de 6 mois. Cette étude sera ouverte dans 3 pays (France, Italie, Espagne) et prévoit d'inclure 45 patients en tout (15 par groupe de pathologies).

IDENTIFIANTS DE L'ETUDE

Numéro EUCT : 2024-520200-26

Autres identifiants : CA056-115

STADE DE RECRUTEMENT

1^{ères} inclusions prévues en mars 2026.

PATHOLOGIES CONCERNEES

Anémies sidéroblastiques constitutionnelles (non-syndromiques), dysérythropoïèses congénitales ou anémie de Blackfan-Diamond

Critères d'inclusion :

- Patients sous support transfusionnel (sauf pour les patients ABD pour qui c'est un critère d'exclusion) ou patients ayant une anémie chronique significative (< 10.5 g/dL) et qui sont soit en indépendance thérapeutique (pas de traitement de fond), soit, pour les seuls patients ABD, sous corticothérapie
- Patients génétiquement caractérisés avec pour les patients ABD un variant pathogène des gènes *RPS19*, *RPL5*, *RPL11* & *RPS26* (génotypes représentant la majorité des patients)

SPONSOR ET CENTRES PARTICIPANTS

Sponsor : EUROBLOODNET ASOCIATION

Centres participants : Hôpital Saint-Louis, Paris - Hôpital Necker, Paris – Montpellier - Lille

INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES ET CONTACT

Contact:thierry.leblanc@aphp.fr

La veille bibliographique change de format et repose sur vos contributions.

Pour ce numéro, nous remercions Philippe Connes, les Drs Pierre Cougoul, Françoise Bernaudin, Laure Joseph, Laurent Messonnier, Isabelle Thuret, la psychologue Ariane Krakovitch et le Pr Loïc Garçon.

Chaque article est accompagné d'un résumé et d'un commentaire de la personne l'ayant référé.

Vous pouvez retrouver l'ensemble de ces informations sur le site de la filière :

<https://filiere-mcgre.fr/espace-professionnels-de-sante/publications/>

et participer

<https://filiere-mcgre.fr/espace-professionnels-de-sante/soumettre-une-publication/>

ANÉMIES LIÉES AU MÉTABOLISME DU FER ET ANÉMIES SIDÉROBLASTIQUES

Articles proposés par Loïc Garçon

Myelodysplastic neoplasms with ring sideroblasts without SF3B1 mutations in adults: enrichment of germline variants in congenital sideroblastic anemia genes

Sandra Novoa-Jáuregui, Sandra Huber, Maria Gabarrós-Subirà, Tzu Hua Chen-Liang, Sara Torres-Esquius, Salvador Carrillo-Tornel *et al.*

Leukemia 39, 1791–1794 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02629-z>

Résumé : Lettre à l'éditeur identifiant chez certains patients étiquetés SMD avec sidéroblastes en couronne et négatifs pour SF3B1, des mutations de gènes impliqués dans les anémies sidéroblastiques congénitales (CSA) : ce pourrait être soit des formes à révélation tardive de CSA, soit de vraies myélodysplasies avec variants de gènes impliqués dans les CSA. Il pourrait donc être utile de tester ces variants dans les SMD avec sidéroblastes en couronne en l'absence de variant SF3B1.

SEC24C deficiency causes trafficking and glycosylation abnormalities in an epileptic encephalopathy with cataracts and dyserythropoiesis

Nina Bögershausen, Büsranur Cavdarli, Taylor H Nagai, Miroslav P Milev, Alexander Wolff *et al.*

JCI Insight. mars 2025 10(9):e173484. doi: [10.1172/jci.insight.173484](https://doi.org/10.1172/jci.insight.173484)

Résumé : Un nouveau gène impliqué dans une forme syndromique récessive de dysérythropoïèse congénitale diagnostiquée chez 4 patients d'une même famille. Le mécanisme implique le complexe COP II également dysfonctionnel dans les CDA II sur mutations sec23B.

SLC25A38 is required for mitochondrial pyridoxal 5'-phosphate (PLP) accumulation

Izabella A Pena, Jeffrey S Shi, Sarah M Chang, Jason Yang, Samuel Block *et al.*

Nat Commun 16, 978 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56130-3>

Résumé : Article mécanistique expliquant comment la forme active de Vitamine B6 s'accumule dans la mitochondrie où 1/3 des enzymes l'utilisant comme cofacteur résident : le transport mitochondrial implique le transporteur SLC25A38 dont les mutations LOF sont associées à des formes sévères d'anémies sidéroblastiques congénitales.

X-linked sideroblastic anemia in females.

Ducamp S, Campagna DR, Sendamarai AK, Schmidt PJ, Tsai HK, Heeney MM, Bottomley SS, Fleming MD.

Blood. 2025 Apr 3;145(14):1583-1587. doi: [10.1182/blood.2024024475](https://doi.org/10.1182/blood.2024024475).

Résumé : Corrélations phénotype/génotype chez des patientes avec anémie sidéroblastique liée à des variants ALAS2, présentation phénotypique et lien avec l'hématopoïèse clonale.

DRÉPANOCYTOSE

Article proposé par Laure Joseph

Challenges and limitations of mobilization and stem cell collection for gene therapy of sickle cell disease

Auteurs : Yvette C Tanhehco , Suzanne Thibodeaux , Patricia A Shi , Stella T Chou , Shannon A Kelly , et al.
Blood Adv. 2025 Dec 23;9(24):6524-6533. [doi: 10.1182/bloodadvances.2025016054](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016054).

L'avis de Laure Joseph

Article intéressant pour détailler la complexité des recueils de CSP chez les patients drépanocytaires et les difficultés rencontrées avec des données de "vraie-vie" de centre d'aphérèse américain. Les centres d'aphérèse en charge de ces patients dans le futur auront besoin de formations spécifiques médicales mais aussi auprès du personnel infirmier qui est en première ligne pour les différents réglages de l'aphérèse.

Résumé : Cet article analyse les difficultés majeures liées à la mobilisation et à la collecte des cellules souches hématopoïétiques pour la thérapie génique chez les patients atteints de drépanocytose. Bien que les nouvelles thérapies géniques offrent une option curative prometteuse, leur succès dépend de l'obtention de quantités suffisantes de cellules CD34⁺, ce qui reste souvent difficile. La mobilisation par plerixafor est plus sûre que le G-CSF mais donne fréquemment des rendements insuffisants, nécessitant plusieurs procédures de collecte. Il existe une grande variabilité des pratiques (préparation transfusionnelle, protocoles de mobilisation, paramètres d'aphérèse), sans standardisation claire. Des contraintes techniques et logistiques, telles que l'accès vasculaire et l'instabilité des interfaces de collecte, compliquent encore le processus. Ces limitations augmentent les délais, les coûts et peuvent restreindre l'accès des patients aux thérapies géniques.

Articles proposés par Françoise Bernaudin

HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with sickle cell disease: results from the phase II DREP-HAPLO trial

Nathalie Dhedin, Benedicte Bruno, Catherine Paillard, Erasti Gounfle, Nimrod Buchbinder, Marie Ouachee Chardin, Mabel Gaba, Jean-Benoit Arlet, Cecile Arnaud, Camille Jung, Corinne Pondarre
Haematologica. 2025 Dec 11. [10.3324/haematol.2025.300013](https://doi.org/10.3324/haematol.2025.300013)

Résumé : France, (2017-2022) 22 patients, âge médian 17 a (12-40), 13 patients de 12-18 ans, 9>18 ans, survie à 4 ans 90%, survie sans rejet 85.6%, 4.5% de rejet seulement, GVH chronique modérée à sévère à 2 ans 27% mais 9% seulement à dernière visite. Nombreuses infections comme dans l'essai US

L'avis de Françoise Bernaudin

La greffe haploidentique offre une possibilité raisonnable de survie sans drépanocytose en particulier chez les adultes aux US et l'expérience française bien que plus limitée en nombre ne retrouve pas actuellement l'augmentation du risque de rejet observé aux US chez les moins de 18 ans. Par contre dans les 3 séries, le risque infectieux et celui de GvH chronique reste important. Dans la mesure où la thérapie génique n'est actuellement pas indiquée dans la vasculopathie cérébrale, la greffe haploidentique a une place de choix pour cette indication.

Early detection and management of extracranial arteriopathy reduces the incidence of silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a long-term prospective cohort study.

Bernaudin *et al.*

Haematologica. 2026 Jan 1;111(1):314-328. [10.3324/haematol.2025.287720](https://doi.org/10.3324/haematol.2025.287720)

Résumé : Réduction du risque d'AVC infraclinique grâce au dépistage et au traitement de la Vasculopathie extracrânienne
Etude comparative de 2 cohortes prospectives néonatales du CHIC
Enfants nés de 1988 à 4/2007
Dépistage précoce des vitesses anormales intracrâniennes (TAMMV $\geq$ 200 cm/s) et mise en route de programme transfusionnel → réduction du risque d'AVC avant âge de 18 ans de 11% à 1.9% mais risque d'AVC infraclinique important de 37% à 14 ans
Enfants nés de 4/2007 à 12/2014
Explorés systématiquement en extracrânien (Carotide Interne Extracrânienne) avec démarrage de prog transfu si TAMMV $\geq$ 200 cm/sec → réduction significative du risque d'AVC infraclinique (Log Rank, P=.009) associée à la détection et au traitement de la vasculopathie extracrânienne et non à l'usage plus large de HU.
L'initiation de HU avant l'âge de 6 ans était associée à une diminution significative du risque de survenue de vitesses intracrâniennes pathologiques mais pas à une réduction du risque d'AVC infracliniques. Cependant chez ces enfants nés avant 2015, HU n'avait pas été introduit systématiquement dès le 9^{ème} mois et cette étude reste à faire
Cette étude encourage par ailleurs à mettre non seulement ceux avec vitesses extracrâniennes $\geq$ 200 cm/sec sous programme transfusionnel mais aussi ceux ayant des vitesses extracrâniennes de 160-199 cm/s car ces vitesses ont été retrouvées associées fortement au risque d'AVC infraclinique.

Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Disease.

Kassim A *et al.*

NEJM Evid. 2025 Mar;4(3):EVIDoA2400192.10.1056/EVIDoA2400192

Résumé : 19 centres US, (2017-2021), même conditionnement sauf préparation avec HU 30mg/kg/j de J-70 à J-10, 42 patients greffés, age 15.5-43.2 ans, à 2 ans : survie 95%, EFS 88%, rejet 7.2%, GVHch 22.4%
Conclusion pas d'intérêt de l'ajout d'HU en préparation

Articles proposés par Laure Joseph et Ariane Krakovitch

Sexual health of French adolescents with sickle cell disease

Marion Gros , Camille Jung, Christine Fourmaux , Annie Kamdem , Cécile Arnaud , Isabelle Hau , Corinne Pondarre, Adèle Carlier-Gonod

Eur J Contracept Reprod Health Care. 2020 Aug;25(4):293-298. doi: 10.1080/13625187.2020.1774868. Epub 2020 Jun 4.[10.1080/13625187.2020.1774868](https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1774868)

Résumé : Un questionnaire administré à 99 adolescents drépanocytaires suivis à Créteil montrant que les adolescents reçoivent peu d'information sur la contraception et l'impact possible de la drépanocytose sur leur vie sexuelle.

L'avis de Laure Joseph et Ariane Krakovitch

Rare publication française sur le thème de la sexualité dans la drépanocytose, et qui souligne l'importance de la mise en place de programme ETP portant sur la sexualité.

Predictors of Sex-Induced Crisis, Sexual Function and Marital Satisfaction in Women With Sickle Cell Disease

Auteurs : Oluwatosin B. Adesoye, Roland E. Akhigbe,

J Sex Med. 2022 Nov;19(11):1625-1633. 10.1016/j.jsxm.2022.07.013

Résumé : Une étude transversale comparative portant sur 435 femmes atteintes de drépanocytose et 406 témoins mettant en évidence que les femmes drépanocytaires présentent une prévalence accrue de dyspareunie, de dysfonctions sexuelles multiples et d'insatisfaction conjugale. Plus de la moitié des patientes rapportent des crises vaso-occlusives induites par l'activité sexuelle ou

l'orgasme. Les principaux facteurs prédictifs de dysfonction sexuelle identifiés sont le génotype, l'âge, l'âge à la puberté, la dyspareunie et la durée d'infertilité

L'avis de Laure Joseph et Ariane Krakovitch

Résumé épidémiologique clair des dysfonctions sexuelles féminines dans la drépanocytose

Article proposé par Laure Joseph

Reproductive functions and fertility preservation in men with sickle cell disease

Auteurs : Clarisse Leblanc, Nathalie Sermondade, Diane Rivet-Danon, Ludmilla Aworet-Ogouma, Anna Ly, Guillaume Bachelot, *et al.*

Andrology. 2025 Nov;13(8):2142-2149.10.1111/andr.70021

Résumé : Cette étude rétrospective a inclus 121 hommes atteints de drépanocytose adressés pour évaluation de la fertilité au Centre de biologie de la reproduction du CHU Tenon à Paris entre 2012 et 2023. Parmi eux, 117 patients ont pu collecter un échantillon de sperme pour analyse dont 100 patients n'ayant jamais reçu d'HU. Comparés à 107 donneurs sains, tous les paramètres spermatiques — volume, concentration, nombre total, mobilité, vitalité et morphologie — étaient significativement plus faibles chez les patients drépanocytaires, même chez ceux non exposés à l'hydroxyurée (HU). Au total, 9 hommes présentaient une azoospermie et 45 une oligozoospermie, contre seulement 11 cas d'oligozoospermie chez les donneurs ($p < 0,05$). Les patients ont réalisé en moyenne 1,96 collections, aboutissant à 8,7 paillettes cryoconservées par patient, mais la majorité des futurs usages envisagent une FIV avec ICSI. Sept patients ont déjà utilisé leur sperme congelé, conduisant à deux naissances vivantes.

L'avis de Laure Joseph

Données de vraie vie en France qui confirment les altérations des paramètres spermatiques chez les hommes drépanocytaires indépendamment de l'HU vs population contrôle de donneurs sains. Les risques d'oligozoospermie et d'azoospermie sont réels, ce qui justifie une information et une prise en charge précoce de la fertilité chez ces hommes.

Article propose par Pierre Cougoul

Tracing the origin of sickle cell disease back to 50 000 years

Dinesh Pendharkar, Garima Nirmal

Blood Global Hematology, Volume 2, Issue 1, March 2026, Pages 100053.
<https://doi.org/10.1016/j.bglo.2025.100041>

Résumé : Une revue explorant l'origine et la dissémination du gène de la drépanocytose

Articles proposés par Pierre Cougoul

Implicit bias in pain management: The intersection of stigma, race, and chronic disease in sickle cell disease

Christopher L. Edwards , Ashley S. Membreno Lopez , Cara Green , Diamond A. Jones , Chiaundra Wiggins , Sha'Mya M. Bullock , *et al.*

Journal of the National Medical Association, Available online 9 January 2026.
<https://doi.org/10.1016/j.jnma.2025.12.008>

Résumé : Cette revue décrit les différents biais interagissant avec la prise en charge de la douleur des patients drépanocytaires

L'avis de Pierre Cougoul

La revue est basée essentiellement sur des données US. Elle décrit les préjugés et les partis pris qui existent dans la société et qui sont majorés par le déséquilibre inhérent à la relation patient-soignant particulièrement pour des populations vulnérables.

Validation and Application of a Predictive Score of Acute Chest Syndrome

Christian Kassassey, Sékou Kéné, Tatiana Besse-Hammer, Ruben Nzouakou, Hèzouwè Magnang, Paul Telfer, Jean-Benoit Arlet, Gonzalo de Luna, Louis Affo, (...), Stéphanie Ngo, Yanis Pelinski, Cindy Mescam, Sabrina Djoumad, Anne-Laure Pham Hung d'Alexandry d'Orengiani, Armand Mekontso Dessap, Marc Michel, Frédéric Galactéros, Etienne Audureau, Aldiouma Guindo, Anosha Habibi, Mehdi Khellaf, Pablo Bartolucci.

NEJM Evid. 2026 Jan;5(1):EVIDoa2500074. [10.1056/EVIDoa2500074](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2500074)

Résumé : Etude observationnelle multicentrique validant le score PRESEV (Score Predicting Acute Chest Syndrome During Vaso-occlusive Crises in Adult Sickle-cell Disease Patients - P Bartolucci - EBioMed 2016). Il s'agit d'un score basé sur des paramètres cliniques et biologiques simples permettant la prédiction du risque de survenue d'un STA chez les patients drépanocytaires SS ou Sb° adultes

Article proposé par Laurent Messonnier

Exercise as a therapy for sickle cell-associated musculoskeletal pain among children: Healthcare professionals' perspectives

Britney Pinamang Gyampo, Isaac Mensah Bonsu

PLoS One. 2025 Dec 12;20(12):e0327183. [10.1371/journal.pone.0327183](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0327183)

Résumé : Cette étude basée sur des interviews conclue que les professionnels de santé reconnaissent les bienfaits potentiels de l'exercice physique dans la prise en charge des douleurs musculo-squelettiques chez les enfants atteints de drépanocytose ; toutefois, il est essentiel de surmonter les obstacles identifiés et d'utiliser les facteurs facilitant sa mise en œuvre efficace. Les obstacles identifiés sont i) compréhension de l'exercice physique dans la gestion de la douleur musculo-squelettique chez les patients atteints de drépanocytose, 2) les obstacles à l'utilisation de l'exercice physique dans la gestion de la douleur musculo-squelettique chez ces patients, et 3) les facteurs facilitant la mise en œuvre d'un programme d'exercices pour soulager la douleur musculo-squelettique chez les patients atteints de drépanocytose.

L'avis de Laurent Messonnier

Cette étude donne des pistes de réflexion et de recherche pour avancer dans la dissémination de l'activité physique adaptée dans la drépanocytose.

Articles proposés par Marica Rossi

Indicators of inequity in research and funding for sickle cell disease, cystic fibrosis, and haemophilia: a descriptive comparative study

Rutendo Muzambi, Alex Bottle, Daniel Dexter, Cherelle Augustine, Jeannine Joseph, Funmi Dasaolu, *et al.*

Lancet Haematol. 2025 Oct;12(10):e789-e797. [10.1016/S2352-3026\(25\)00235-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(25)00235-2)

Résumé : Cette étude compare les inégalités en matière de recherche et de financement au Royaume-Uni entre trois maladies génétiques : la drépanocytose, la mucoviscidose et l'hémophilie, la première étant la plus fréquente dans le pays. Les auteurs ont analysé des données sur la prévalence de ces maladies et sept indicateurs incluant : le nombre et le montant des financements de recherche publics, les ressources des associations caritatives, les registres de patients, les essais cliniques, les publications scientifiques, les autorisations de mise sur le marché de médicaments et la visibilité en ligne. Les résultats montrent des différences marquées entre les trois maladies. La drépanocytose apparaît comme la plus négligée, en particulier lorsqu'on tient compte du nombre de personnes concernées. Le financement annuel moyen de la recherche par patient est presque quatre fois plus élevé pour la mucoviscidose que pour la drépanocytose. De

plus, il existe beaucoup moins d'essais cliniques pour la drépanocytose, avec un essai pour 273 patients, contre environ un pour 53 à 55 patients pour les deux autres maladies. Le nombre annuel moyen de publications scientifiques est également nettement plus élevé pour la mucoviscidose. Les auteurs concluent que les niveaux atteints pour la mucoviscidose pourraient servir de référence pour améliorer la situation des autres maladies. Un renforcement du financement dédié à la recherche sur la drépanocytose pourrait avoir des effets positifs en cascade et améliorer significativement la qualité de vie des personnes concernées.

L'avis de Marica Rossi

Une des rares (la seule?) études a objectiver le sous-financement de la recherche pour les patients drépanocytaires malgré le nombre importants de patients touchés.

Article proposé par Marica Rossi

Measurement of fatigue in sickle cell disease: a systematic review of fatigue measures

Alice Gourdin, Damien Oudin Doglioni, Michalina Dannoune, Mélanie Astié, Fanny Hamelin, Sébastien Monnier, Caroline Makowski and Marie-Claire Gay.10.1186/s13023-025-03961-4

Résumé : L'objectif de cette revue systématique était d'identifier et d'évaluer les instruments de mesure de la fatigue rapportés par les patients drépanocytaires enfants et adultes. Sur la période 2010-2024, les auteurs ont identifiés 28 études publiées en anglais ou en français rapportant l'utilisation de 16 instruments de mesures de la fatigue. Il n'y a pas d'instrument de mesure de la fatigue spécifique à la population drépanocytaire. Les échelles les plus fréquemment utilisées étaient : la PedsQL™ MFS (Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale) chez les enfants, adolescents et jeunes adultes. Cette échelle est multidimensionnelle (fatigue générale, sommeil, fatigue cognitive) et a été validée en population drépanocytaire. L'échelle la plus utilisée chez l'adulte est l'échelle unidimensionnelle PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) qui mesure de la fatigue générale. Cette étude souligne le manque de standardisation dans la mesure de la fatigue chez les patients drépanocytaires et le manque d'échelles appropriées.

L'avis de Marica Rossi

La fatigue est l'un des symptômes ayant le plus d'impact sur la qualité de vie des patients atteints de drépanocytose, enfants ou adultes. Ce symptôme reste pourtant peu évalué dans les études. Cette revue systématique fait un état des lieux des instruments utilisés jusqu'à présent et propose un regard critique sur la qualité de ces outils. Elle peut aider les cliniciens et chercheurs à mieux évaluer ce symptôme chez les patients.

Articles proposés par Laurent Messonnier

Sex and genotype specificities of microvasculature and muscle remodeling in sub-Saharan sickle cell trait and disease

Auteurs : Blervaque L, Bartolucci P, Riccetti M, Ravelojaona M, Merlet AN, Noguer M, Rojo M, Hourdé C, Martin C, Pialoux V, Gellen B, Galactéros F, Oyono-Enguélé S, Féasson L, Messonnier LA.

Blood Adv. 2025 Sep 23;9(18):4661-4672.10.1182/bloodadvances.2024015657

Résumé : Les résultats suggèrent que la raréfaction et la dilatation capillaire associées à la drépanocytose pourraient être liées respectivement à des troubles hémodynamiques et à une diminution de la déformabilité des érythrocytes. Le remodelage spécifique observé chez les patientes drépanocytaires comprenait une aggravation du remodelage microvasculaire, mais une préservation des myocytes. Les mécanismes de régulation du pH musculaire semblaient spécifiquement surexprimés chez les porteurs du trait drépanocytaire. Chez les hommes et les femmes drépanocytaires, l'entraînement en endurance a amélioré de façon similaire la microvascularisation et les caractéristiques énergétiques musculaires.

L'avis de Laurent Messonnier

Cette étude montre que si les répercussions musculaires de la drépanocytose sont différentes chez les hommes et les femmes, l'entraînement en endurance semble bénéfique de manière approximativement identique chez les hommes et les femmes

Physical activity, vaso-occlusive crises and pain in patients with sickle cell anaemia in Senegal

Diaw M, Coly MS, Charlot K, Gallou-Guyot M, Miyachi M, Yoshida T, Gadji M, Diop S, Faye BF, Mbengue A, Samb A, Skinner S, Nader E, Ranque B, Connes P, Tripette J.

Br J Haematol. 2025 Jul;207(1):206-216. 10.1111/bjh.20150

Résumé : Quatre-vingt-dix-huit patients (29 ± 8 ans) ont participé à l'étude, effectuant en moyenne $9\,611 \pm 4\,040$ pas par jour, avec des durées d'activité physique (AP) d'intensité $\geq 1,5$ MET, $\geq 3,0$ MET et $\geq 6,0$ MET respectivement de 293 ± 108 , 64 ± 69 et 28 ± 32 minutes. Le nombre médian de pas quotidiens et la durée d'AP n'étaient pas associés à la survenue de crises vaso-occlusives (CVO). Cependant, un nombre de pas plus élevé et une durée d'AP plus longue d'intensité $\geq 1,5$ et $\geq 6,0$ MET étaient corrélés à une fréquence et une intensité de la douleur plus faibles (en période stable) et à une viscosité sanguine plus faible.

L'avis de Laurent Messonnier

Ces résultats suggèrent que l'activité physique pourrait être bénéfique aux patients atteints de drépanocytose.

Article proposé par Laure Joseph

Lentiviral gene therapy with reduced-intensity conditioning for sickle cell disease: a phase 1/2 trial

Michael Grimley, Stella M. Davies, Archana Shrestha, Amy Shova, Monika Asnani, Michael Kent, *et al.*

Nat Med. 2025 Jul;31(7):2204-2212. 10.1038/s41591-025-03662-2

Résumé : Cet essai clinique de phase 1/2 a évalué pour la première fois chez l'humain une thérapie génique lentivirale (production hbF like) avec conditionnement à intensité réduite chez sept patients atteints de drépanocytose (pas de groupe contrôle, $n=7$). Le conditionnement avec une dose unique de mélfalan (140mg/m^2) s'est avéré acceptable du point de vue de la sécurité, avec des cytopénies de durée limitée (neutropénie médiane 8 jours, thrombocytopénie médiane 5 jours) et sans événements indésirables graves inattendus liés à la thérapie. Sur le plan clinique, les sept patients ont montré une expression durable de l'HbF ($18-38\%$ à un an et une réduction de plus de 80% des crises vaso-occlusives sévères. Les VCN des produits étaient très basses <1 (minimum 0.1) et baissaient encore chez les patients surtout chez le patient ayant reçu une dose plus faible de mélfalan. La toxicité sur la fertilité semblait moindre. L'étude a été interrompue après le traitement du septième patient en raison de l'atteinte des critères principaux et de la fin du financement industriel.

L'avis de Laure Joseph

Cet article réintroduit le concept d'un conditionnement pré greffe réduit moins toxique pour la thérapie génique des hémoglobinopathies même si ces résultats en termes d'efficacité sont décevants. Ce type de conditionnement pourrait réduire drastiquement les EI liés au conditionnement myélo-ablatif et la durée d'hospitalisation. Malheureusement, ici se pose la question de l'efficacité du Vecteur au vu des très faibles VCN du produit infusé. Nécessité de faire de nouvelles études comparant Non myélo ablatif vs MA avec des vecteurs ayant déjà montré leur efficacité avec un conditionnement myélo-ablatif.

Article proposé par Laurent Messonnier

Effect of exercise on postprandial lipaemia in children with sickle cell disease

Auteurs : Al Kitani M.

Front Sports Act Living. 2025 May 7;7:1560669.10.3389/fspor.2025.1560669

Résumé : leurs résultats suggèrent qu'une seule séance d'exercice avant un repas riche en graisses réduit les concentrations postprandiales de triglycérides chez les enfants atteints de drépanocytose, ce qui concorde avec des études antérieures menées auprès de populations saines.

Cette réduction des triglycérides postprandiaux pourrait améliorer la fonction endothéliale et réduire le risque d'événements cardiovasculaires et vaso-occlusifs chez les personnes atteintes de drépanocytose.

Articles proposés par Philippe Connes

Exercise and training in sickle cell disease: Safety, potential benefits, and recommendations

Auteurs : Philippe Connes, Emeric Stauffer, Robert I Liem, Elie Nader

Am J Hematol. 2024 Oct;99(10):1988-2001. Référence : 39132839. 10.1002/ajh.27454

Résumé : Cette revue porte sur les facteurs d'intolérance à l'effort chez le patient drépanocytaire (anémie, anomalies de la fonction pulmonaire, anomalies musculaires....) et sur les effets aigus et chroniques d'un(e) exercice physique/activité physique. Elle fait la synthèse des travaux montrant que 1) un exercice physique aigue modérée (inférieur ou égal au premier seuil ventilatoire) d'une durée de 20-30 minutes ne s'accompagne pas d'altérations biologiques importantes ou de complications cliniques et 2) un programme de ré-entraînement à intensité modérée améliore la fonction musculaire et l'aptitude physique de patients drépanocytaires. En revanche, les auteurs soulignent que des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les effets cliniques à court, moyen et long terme.

L'avis de Philippe Connes

Alors que l'activité physique était considérée comme quelque chose pouvant faire courir un risque clinique aux patients drépanocytaires, les 20 dernières années ont vu une augmentation des travaux sur ce thème et on sait maintenant que bien calibré et individualisé, les patients drépanocytaires peuvent pratiquer une activité physique. Cette revue discute les effets bénéfiques d'une activité physique régulière dans la drépanocytose.

Understanding exercise (in)tolerance in sickle cell disease: impacts of hemolysis and exercise training on skeletal muscle oxygen delivery

Auteurs : David C Irwin, Edward T N Calvo, Michael D Belbis, Sabrina K C Ehrenfort, Mathilde Noguer, Laurent A Messonnier, *et al.*

J Appl Physiol (1985). 2024 Oct 1;137(4):975-983.10.1152/jappphysiol.00390.2024

Résumé : Cette article est une revue à propos des mécanismes impliqués dans la diminution de la tolérance à l'effort chez les patients drépanocytaires. Les auteurs se focalisent sur le rôle de l'anémie qui limite l'apport d'oxygène aux muscles, ainsi que sur le rôle de l'hémolyse en tant que perturbateur de la fonction cardiovasculaire et musculaire. Les auteurs discutent le rôle potentiellement bénéfique d'une activité physique régulière et modérée pour améliorer la fonction musculaire et cardiovasculaire des patients drépanocytaire tout en soulignant qu'il est nécessaire de conduire d'autres travaux pour mieux définir l'intensité à laquelle les patients drépanocytaires peuvent faire une activité physique sans risque.

L'avis de Philippe Connes

Alors que l'activité physique était considérée comme quelque chose pouvant faire courir un risque clinique aux patients drépanocytaires, les 20 dernières années ont vu une augmentation des travaux sur ce thème et on sait maintenant que bien calibré et individualisé, les patients drépanocytaires peuvent pratiquer une activité physique. Cette revue discute les effets bénéfiques d'une activité physique régulière dans la drépanocytose.

Article proposé par Françoise Bernaudin

An international learning collaborative phase 2 trial for haploidentical bone marrow transplant in sickle cell disease

Auteurs : Adetola A Kassim, Josu de la Fuente, Erfan Nur, Karina L Wilkerson, Ali D Alahmari, Adriana Seber, *et al.*

Blood. 2024 Jun 20;143(25):2654-2665. 10.1182/blood.2023023301

Résumé : Greffes Haplo utilisant le conditionnement incluant le Thiotepa, moelle non manipulée comme source, CY post greffe J3J4 pour prophylaxie de la GVH avec MMF, Sirolimus. Excellents résultats à 2 ans chez les plus de 18 ans avec Survie sans rejet et sans drépano (EFS) de 94.7% et par contre 25% de rejets (avec reconstitution autologue) chez < 18 ans avec seulement 68.4% d'EFS. Par ailleurs, curieusement plus de GVH chronique à 2 ans chez < 18 ans que chez adultes (ensemble 10%, > 18 ans 2.6% ; <18ans 18.8%)

L'avis de Françoise Bernaudin

Résultats incitant à modifier le conditionnement chez les enfants (discussion en cours SFGM-Pédiatrique)

DYSÉRYTHROPOÏÈSES

Article proposé par Pierre Cougoul

Erythropoiesis in health and disease: Distinguishing defective and ineffective erythropoiesis

Sara El Hoss, Maria A. Lizarralde-Iragorri, Thiago Trovati Maciel, Olivier Hermine
Hemasphere. 2026 Jan 21;10(1):e70297. 10.1002/hem3.70297

DÉFICIT EN G6PD

Article proposé par Isabelle Thuret

Safety and Efficacy of 3 Alternative Regimens Against Relapsing Plasmodium vivax Malaria in Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Patients in the Brazilian Amazon (ALTPRIM).

Barbosa L, Brito-Sousa J, Nascimento C, Pacheco A, Alexandre M, Alencar A, *et al.*
Clin Infect Dis. 2025 Dec 24;81(5):e294-e301. 10.1093/cid/ciaf007

Résumé : L'essai clinique randomisé conduit dans 2 centres en Amazonie brésilienne a comparé 3 bras pour le traitement radical du Pl. Vivax chez les sujets déficitaires en G6PD (principalement variants A-) : plaquénil (PQ) quotidien (bras stoppé après 2 inclusions pour pb de safety), PQ hebdomadaire pendant 8 semaines (PQ8W) = traitement de référence chez les sujets déficitaires (26 pts inclus) et chloroquine hebdomadaire 12 semaines (26 pts). Dans le groupe PQ hebdomadaire, la baisse d'Hb est plus importante à J3 de la 1ère dose (-1.61 vs -0.99 dans le groupe chloroquine) et 8 patients ont arrêté pour baisse d'Hb d'au moins de 3 g/dL entre J3 and J15. Le traitement par PQ8W est efficace (prévention des rechutes) et semble supérieur /chloroquine.

L'avis d'Isabelle Thuret

Cette étude souligne l'importance de l'accompagnement préconisé (suivi médical rapproché/ possibilité de transfusion/info du patient sur les risques d'hémolyse) lors du schéma d'administration de la primaquine adapté aux sujets déficitaires en G6PD. La primaquine est le seul traitement éradicateur du Pl Vivax disponible en France et dispose d'une autorisation d'accès précoce. La Guyane, dernier territoire endémique du palu en France subit une recrudescence depuis 2023 des cas de paludisme causée très majoritairement par Pl Vivax (Dahuron L, *et al.* Med Trop Sante Int. Mars 2025 (cf précédent bulletin de la recherche)

Article proposé par Laurent Messonnier

Increased exercise tolerance in humanized G6PD-deficient mice

Cendali FI, Lisk C, Dzieciatkowska M, LaCroix IS, Reisz JA, Harral J, *et al.*
Blood Adv. 2025 Jan 28;9(2):321-334. 10.1182/bloodadvances.2024013968

Résumé : L'analyse protéomique des muscles cardiaques et squelettiques (gastrocnémien, soléaire) de souris déficitaires en G6PD, comparée à celle de souris non déficitaires, a révélé une amélioration de la fonction mitochondriale et une augmentation du renouvellement protéique par ubiquitination, notamment pour les protéines mitochondriales et les protéines structurales

myofibrillaires. L'analyse métabolomique par spectrométrie de masse a mis en évidence des altérations du métabolisme énergétique et de l'oxydation des acides gras.

L'avis de Laurent Messonnier

Ces résultats remettent en question les hypothèses traditionnelles concernant le risque hémolytique pendant l'exercice en cas de déficit en G6PD, suggérant un avantage métabolique potentiel dans la performance à l'effort pour les individus porteurs de variants non canoniques de la G6PD.

ENZYMOPATHIES

Article proposé par Loïc Garçon

NMNAT3 deficiency: a novel red blood cell enzymopathy causing hemolysis by altering NAD levels and glycolysis

Ruiter TJJ, van Oirschot BA, Waanders E, Koop K, van Solinge WW, van Wijk R, Jans JJM, Bartels M. Blood. 2025 Dec 25;146(26):3246-3249. doi: 10.1182/blood.2025030958.

Résumé : NMAT3, nouvelle cause d'enzymopathie potentiellement réversible par apport de précurseurs de NAD

POLYGLOBULIES

Article propose par François Girodon et Laure Merle

Erythropoietin Expression and Regulation: Piecing Together Known Mechanisms and Emerging Insights

Salam Idriss, David Hoogewijs, François Girodon, Betty Gardie
Am J Hematol. 2026 Mar;101(3):537-549. 10.1002/ajh.70173

THALASSÉMIES

Article proposé par Laurent Messonnier

Impaired physical ability in patients with transfusion-dependent β -thalassaemia: Can regular physical activity be a countermeasure?

Noguer M, Berthon P, Makowski C, Messonnier LA
Br J Haematol. 2025 Jan;206(1):86-93. 10.1111/bjh.19847

Résumé : Cette revue de littérature (i) examine le rôle du dysfonctionnement d'organe dans l'altération de la capacité d'effort et la réduction de la qualité de vie des patients atteints de TD β T ; et (ii) examine la possibilité d'utiliser l'activité physique comme stratégie thérapeutique potentielle pour atténuer les impacts de la maladie.

L'avis de Laurent Messonnier

Ces résultats suggèrent que l'activité physique pourrait être bénéfique aux patients atteints de drépanocytose.

Les numéros précédents du Bulletin Recherche sont disponibles sur la page :
<https://filiere-mcgre.fr/le-bulletin-recherche/>

Filière de santé maladies rares FilRougE-MCGRE - Hôpital Robert Debré
49 boulevard Sérurier
75019 PARIS
contact@filiere-mcgre.fr - www.filiere-mcgre.fr