

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les enfants et adultes atteints de drépanocytose

Pr. Corinne Pondarré
Centre pédiatrique de référence
de la drépanocytose
Centre Hospitalier Intercommunal
de Créteil
Université Paris Est-Créteil

N Dhédin
Hématologie Adolescents Jeunes
Adultes
Hôpital Saint Louis. Paris
nathalie.dhedin@aphp.fr

Pronostic des patients atteints de drépanocytose

- Survie à 18 ans dans les cohortes dépistées (pris en charge) à la naissance: 93.9-99%.
- L'âge médian au décès: 33 à 53 ans dans les cohortes adultes
- Morbidité de la maladie et des traitements: atteintes multiples d'organes et complications liées au traitement

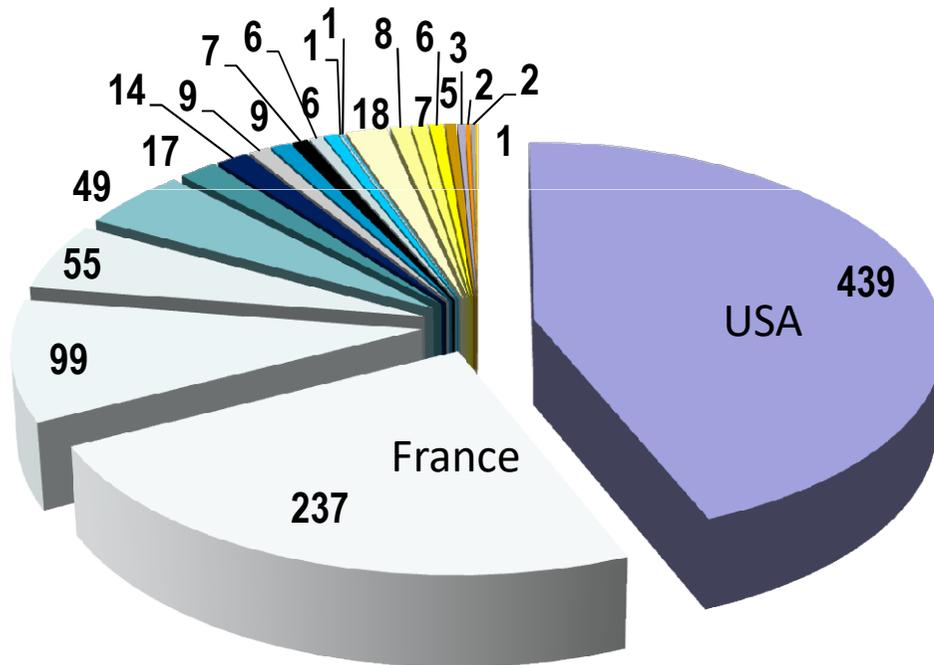
Quinn Blood 2010, Telfer Haematologica 2007, Bernaudin Blood 2011, Cabrita BJH 2013, Elmariah Am. J. Hematol 2014, Gladwin PloS One 2014, Schimmel Am. J. Hematol 2015, Karacaoglu Am. J. Hematol 2010, Fitzhugh Am. J. Hematol 2010, Maitra Haematologica 2017

Objectifs de la greffe

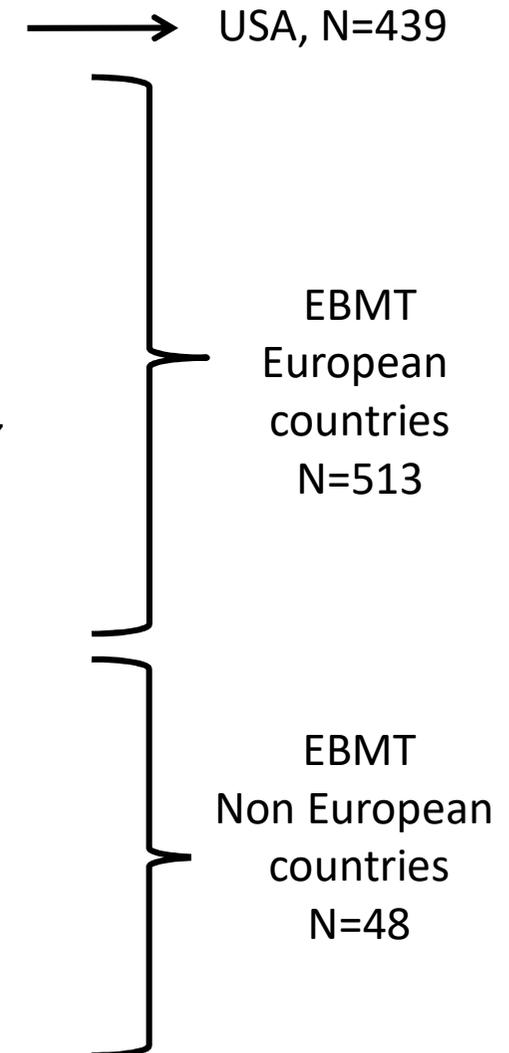
- Stopper la progression/l'évolution de la maladie en assurant le remplacement à long terme des GR drépanocytaires par des GR sains:
Assurer la prise de greffe
- Eviter la toxicité liée à la greffe (notamment GVHD)

Greffes génoidentiques intrafamiliales

1000 HLA identical sibling SCD transplants
from 88 centers in 23 countries
Transplant period: 1986-2013



- CIBMTR, 439
- France, 237
- Belgium, 99
- Italy, 55
- UK, 49
- Spain, 17
- Germany, 14
- Austria, 9
- Sweden, 9
- The Netherlands, 7
- Switzerland, 6
- Turkey, 6
- Denmark, 1
- Greece, 1
- Brazil, 18
- Saudi Arabia, 8
- Iran, 7
- South Africa, 6
- Israel, 5
- Nigeria, 3
- Canada, 2
- Jordan, 2
- Russia, 1



Gluckman et al Blood 2017

EXPERIENCE FRANCAISE DES GREFFES GENOIDENTIQUES INTRA FAMILIALES

Long-term event-free survival, chimerism and f
outcomes in 234 patients with sickle-cell anem
than 30 years after myeloablative conditioning
matched-sibling t

Haematologica 2 Françoise Bernaf 1

Conditionnement MYELOABLATIF



Majorité d'enfants < 15 ans (202)

32 jeunes entre 16 et 30 ans

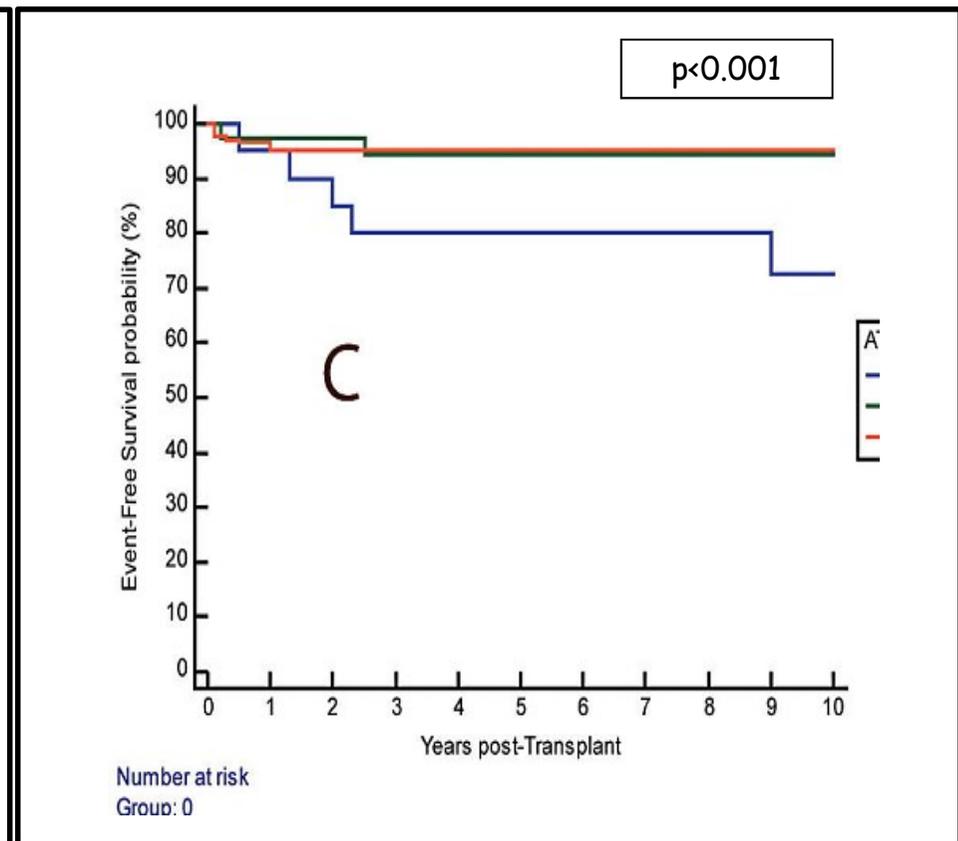
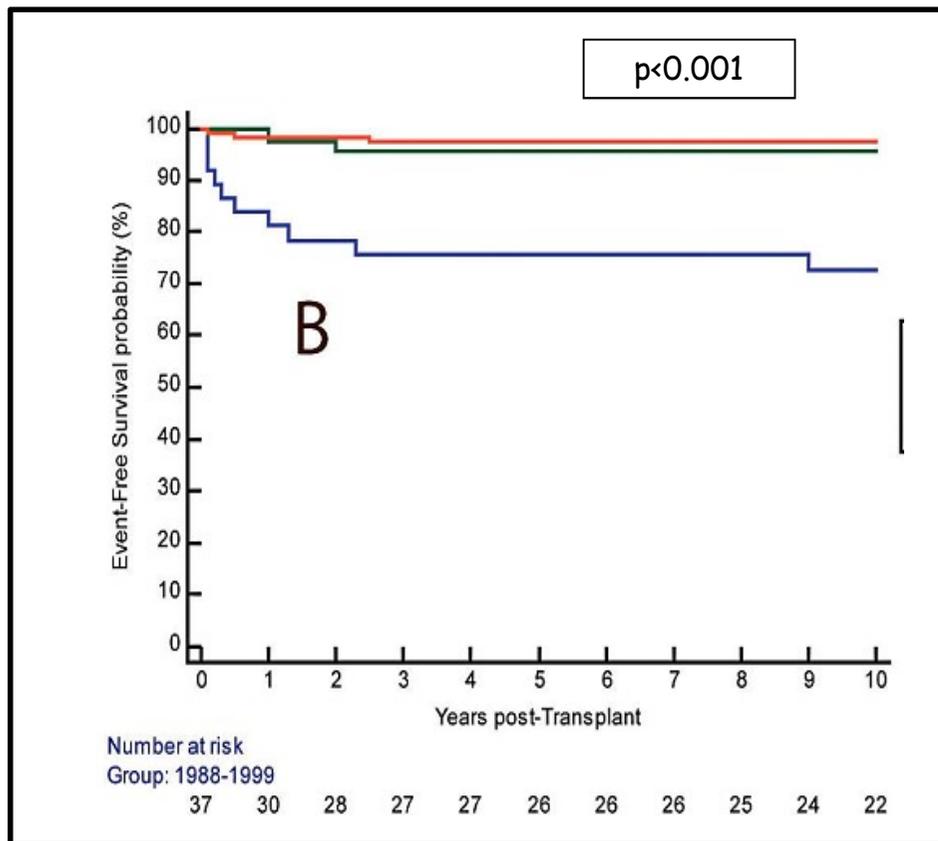
RESULTATS: EFS: survie sans maladie drépanocytaire

Incidence cumulée de rejet : 3.1% [95%CI: 0.7-5.5%] à 5 ans

Incidence cumulée de mortalité liée à la greffe : 3.0% [95%CI: 0.8-5.2%] à 5 ans

Impact de la date de greffe
EFS à 5 ans > 97.9% si greffe à partir des
années 2000

Impact du SAL
EFS à 5 ans > 95% si greffe avec SAL

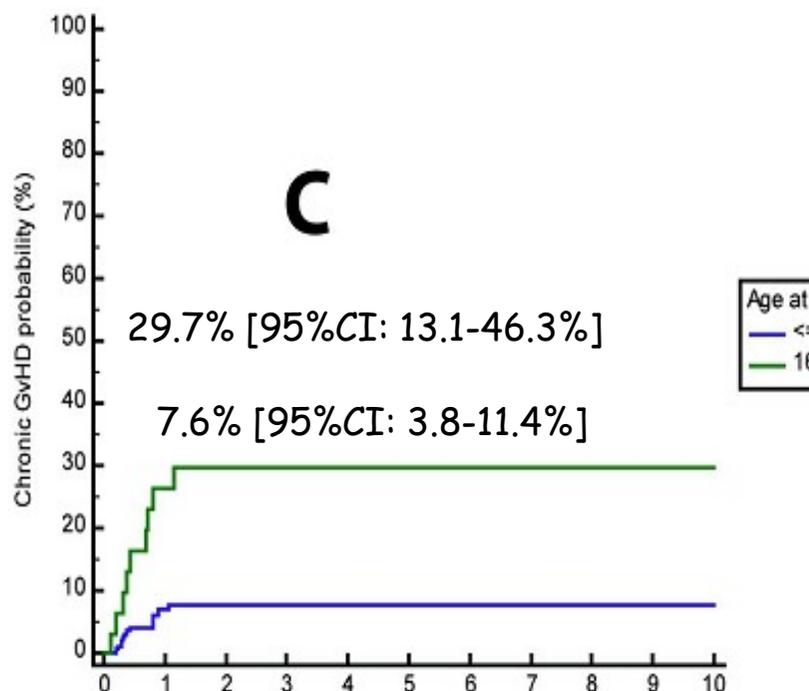


RESULTATS: GVH chronique

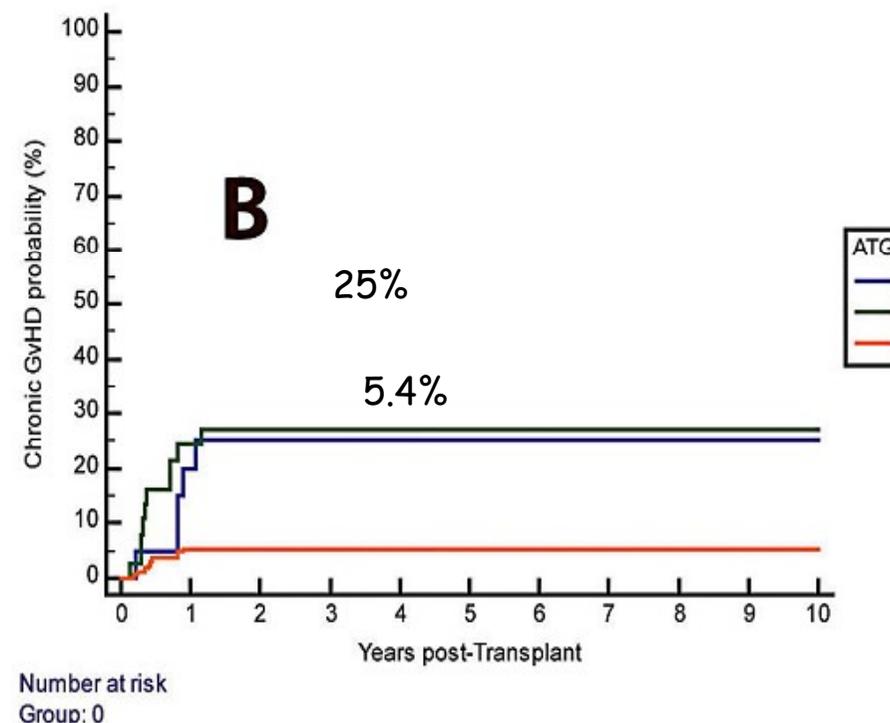
Incidence cumulée de GVHD aiguë \geq II: 20.1% [95%CI: 14.9-25.3%] à 100j

Incidence cumulée de GVHD chronique : 10.5% [95%CI: 6.5-14.5%] à 5 ans
(cGVH extensive= 2.5%)

Impact de l'âge



Impact de la dose de SAL



En analyse multivariée: Dose de SAL, et age à la greffe
Sont des facteurs indépendants de survenue de GVHc.

Regular Article

TRANSPLANTATION

Outcome of patients with hemoglobinopathies given either or bone marrow transplantation from an HLA-identical si

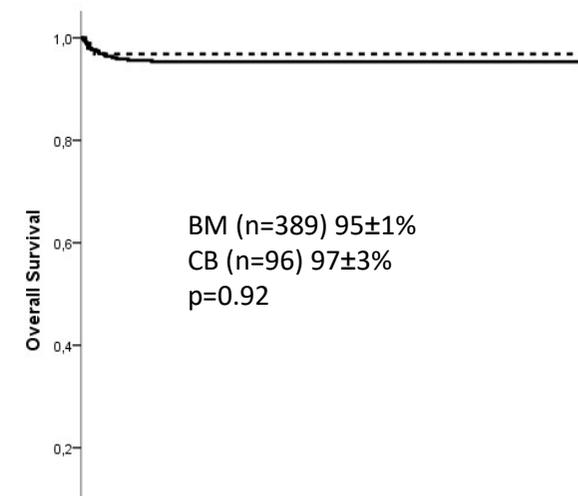
Franco Locatelli,¹ Nabil Kabbara,² Annalisa Ruggeri,² Ardeshir Ghavamzadeh,³ Irene Roberts,⁴ Chi I

485 patients with TM or SCD (1994-2005)
HLA-identical sibling CBT (n = **96**, Eurocord +US)
or BMT (n = 389).

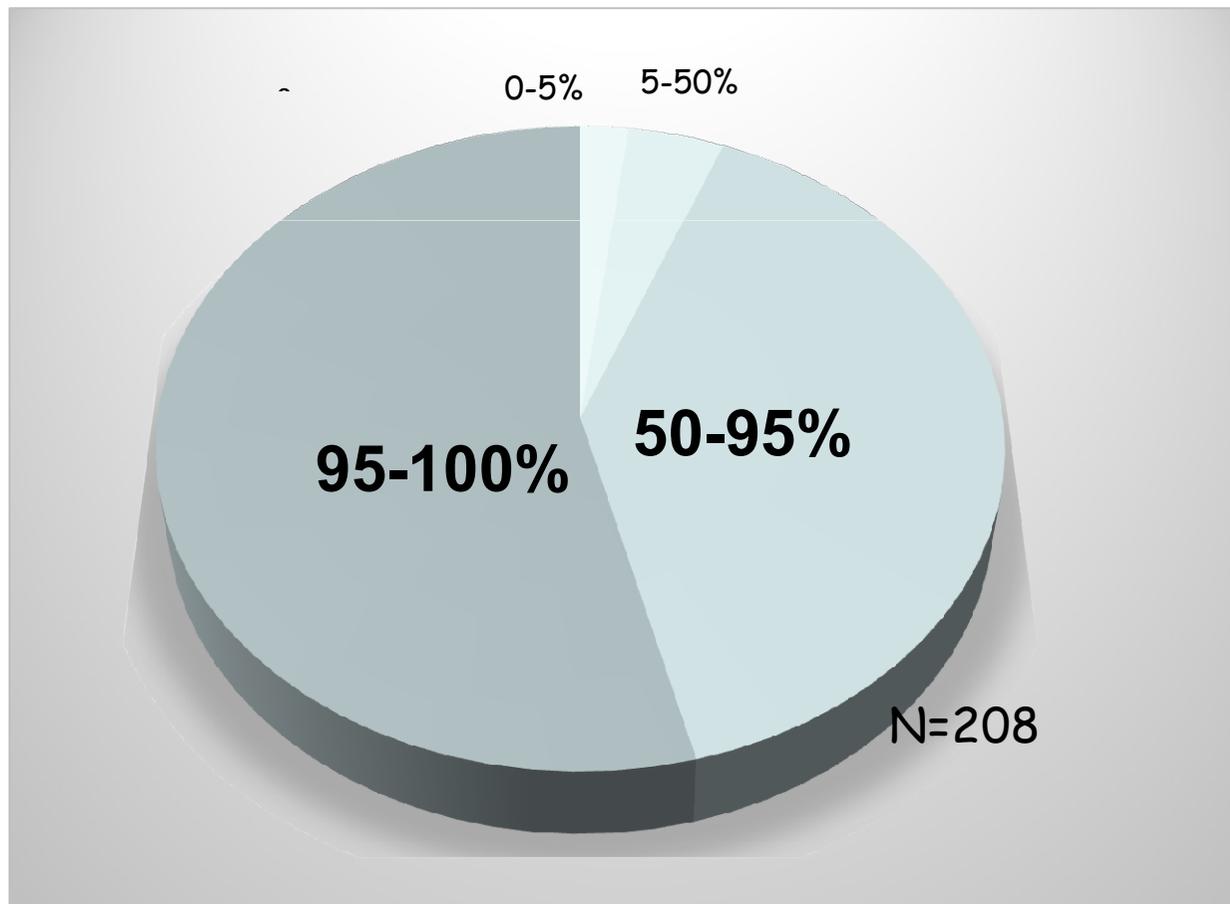
6-year DFS was 86% and **80%** in **TM** patients after
BMT and **CBT**

6-year DFS was 92% and **90%** in **SCD** patients
after BMT and **CBT**

In multivariate analysis, DFS did not differ
between CBT and BMT recipients.



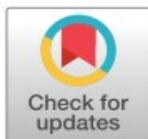
- 50 % des patients ont un chimérisme mixte (entre 50 et 95% de cellules du donneur) à 12 mois post-greffe
- Malgré ce chimérisme mixte, les GR circulants sont « 100% » ceux du donneur
- Le chimérisme mixte EST SUFFISANT pour guérir de la drépanocytose



*D'après Bernaudin
Haematologica 2019*

**En POST GREFFE
DREPANO, surveillance
-NFP et réticulocytes
-+ Epherèse Hb (à
comparer à l'EP du
donneur!!!**

Expérience de greffe essentiellement pédiatrique;
et à partir d'un donneur HLA-identique intrafamilial
→ Greffe génoidentique chez l'enfant = Indications plus larges et plus précoces



Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la drépanoc de l'enfant et de l'adulte : indicatio modalités

Nathalie Dhédin¹, Catherine Paillard², Jean-Hugues Dalle³, Marie Ouachée⁴, Nimrod Bu
Eolia Brissot⁶, Yves Beguin⁷, Stavroula Masouridi-Levrat⁸, Ibrahim Yakoub-Agha⁹, Emmi
Corinne Pondarre^{11,12}



Bull Cancer 2020; 107: 925-933

en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/bulci
www.sciencedirect.com

RESULTATS:

Enfants < 15 ans, greffés à partir de 2000, et avec SAL 20mg/kg
N=135, age médian à la greffe =7.3 ans +-3.3

Incidence cumulée de rejet à 5 ans : 1.5%+- 2.2

Incidence cumulée de mortalité liée à la greffe à 5 ans: 0.7% +-1.4

EFS à 5 ans: 97.7% ± 2.6%

Incidence cumulée de GVHa ≥ II à 5 ans: 15.6% ± 6.2

Incidence cumulée de GVHc à 5 ans: 3.7% ± 3.2

% de chimérisme mixte <50% à 2 ans: 6.5%

EFS sans GVHc et sans chimérisme mixte <50% à 2 ans: 88.8% ± 5.6%

IMPACT DE L'AGE Greffe familiale génoidentique

- Plus de GVH chronique chez les jeunes de plus de 15 ans Bernaudin et al, Haematologica 2019
- Plus de décès liés à la greffe chez les patients de plus de 15 ans Capelli et al, Haematologica 2019

1000 HLA identical sibling SCD
transplants
from 88 centers in 23 countries
Transplant period: 1986-2013

Gluckman et al Blood 2017

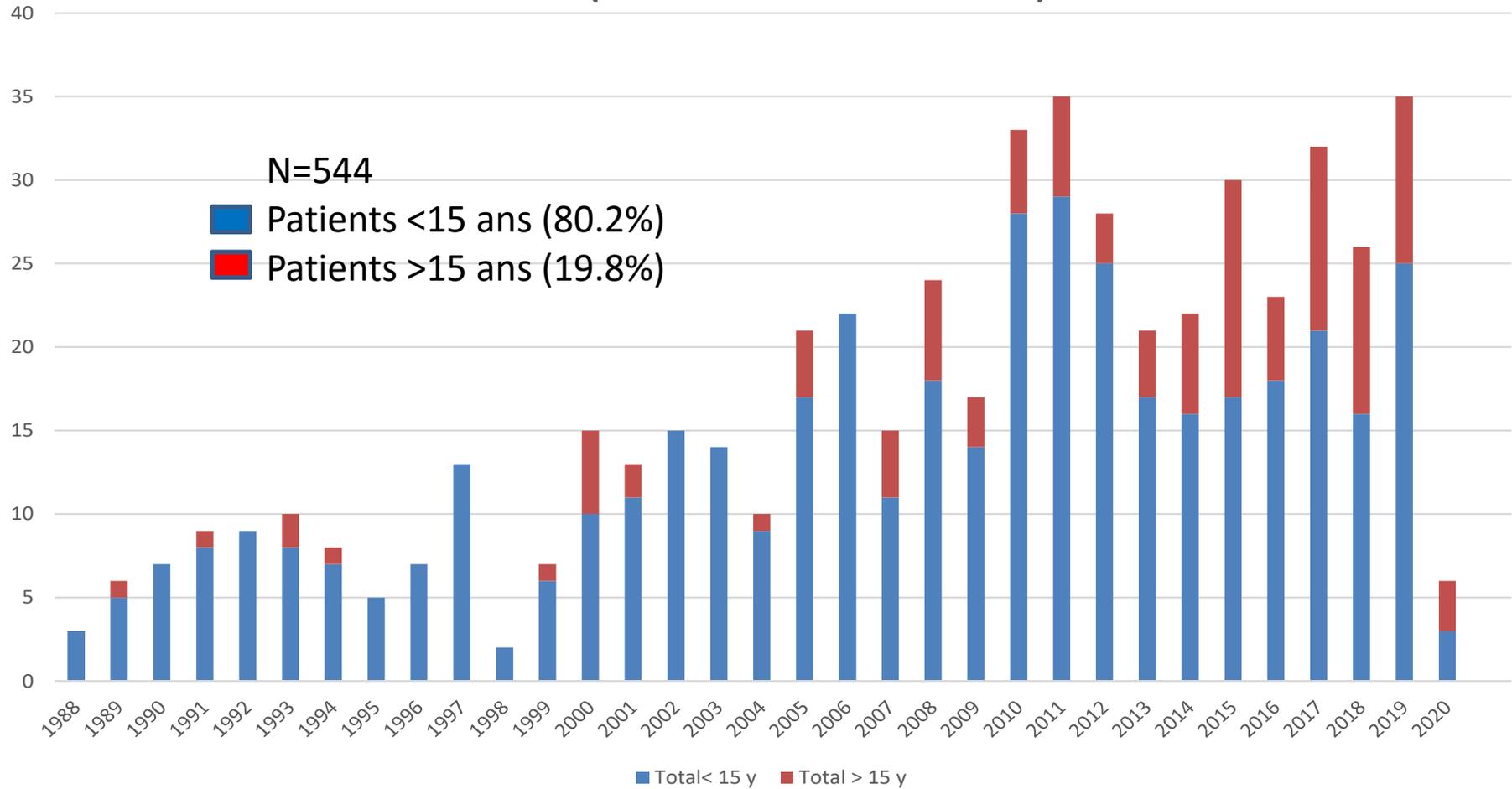
Impact de l'âge sur la survie, la survie sans maladie drépanocytaire, et la probabilité de GVH Chronique

Table 3. Multivariate analysis for EFS and OS

	EFS		HR (95% CI)
	HR (95% CI)	P value	
PB vs BM	1.93 (0.87-4.26)	.184	2.82 (1.17-5.89)
CB vs BM	0.55 (0.13-2.31)	.412	Not applicable*
Age	1.09 (1.05-1.12)	<.001	1.10 (1.06-1.14)
Transplant year, ≥2007 vs ≤2006	0.95 (0.90-0.99)	.013	0.96 (0.91-1.00)
Conditioning regimen, RIC vs MAC	1.13 (0.46-2.81)	.793	0.83 (0.29-2.39)
In vivo T-cell depletion, yes vs no	1.34 (0.63-2.82)	.445	1.10 (0.49-2.48)

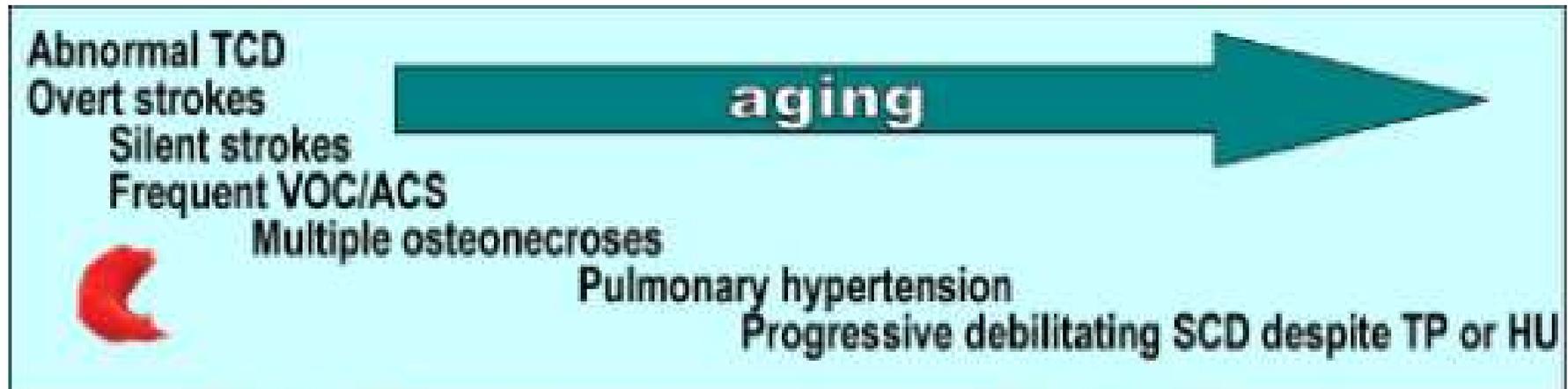
The adjusted Cox regression analysis was stratified by registry (EBMT and CIBMTR); age was considered as a continuous variable, and

Evolution des greffes de drépanocytose en France en fonction de l'âge (Données Promise)



Comment greffer les adolescents et jeunes adultes?

Maladie plus avancée, crainte de la toxicité et de la GVH



Conditionnements d'intensité réduite

Inconvénients

Augmentation du risque de rejet

Avantages

- Diminuer la toxicité et la mortalité liée à la greffe
- Diminuer les risques sur la fertilité

Greffes familiales HLA identiques à conditionnement atténué

- Pas nécessaire de détruire la moelle du receveur par le CDT
- Nécessité d'un CDT ImmunoSupresseur pour prévenir le rejet du greffon
- Participation du Système Immunitaire du greffon à la prise de greffe

A prospective multicenter trial comparing allogeneic matched related hematopoietic stem cell transplantation after a reduced intensity conditioning regimen, with standard of care in adolescents and adults with severe sickle cell disease
DREPA-RIC

Coordinating investigator:

Dr N Dhedin

Adult Scientific director:

Pr JB Arlet

Pediatric Scientific director:

Pr C Pondarre

ClinicalTrials.gov identifier NCT04046705

Design

Critère d'inclusion



Recherche frère ou sœur HLA-identique



Oui
Greffe
(campath/TBI3GY)



Non
Autre traitement

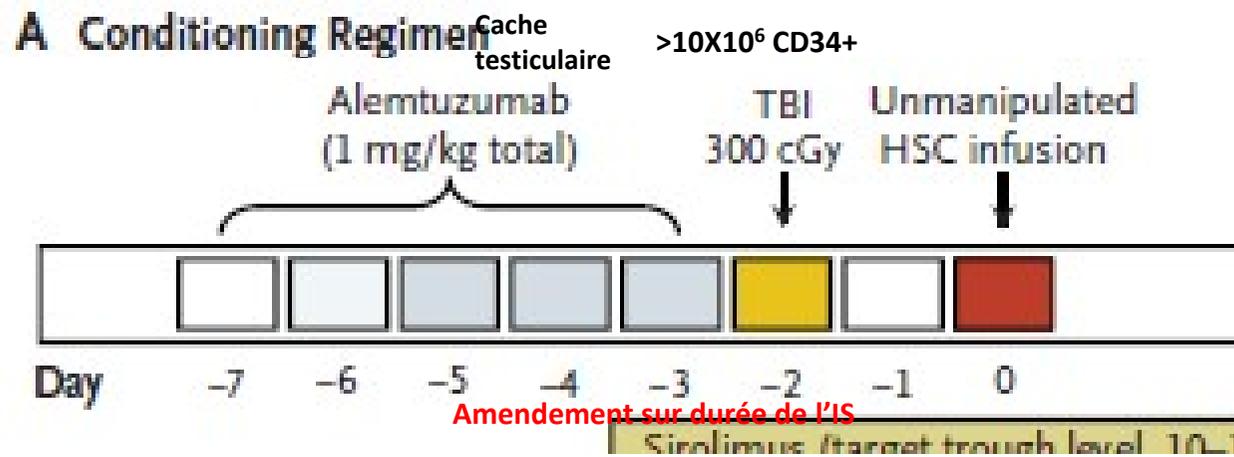


Comparaison

Approche du NIH chez les patients adultes

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Sickle Cell Phenotype

Matthew M. Hsieh, MD; Courtney D. Fitzhugh, MD; R. Patrick Weitzel, PhD; Mary E. Link, BSN; Wynona A. Coles, MPH; Xiongce Zhao, PhD; Griffin P. Rodgers, MD; Jonathan D. Powell, MD; John F. Tisdale, MD



Non-myeloablative human leukocyte antigen-matched related donor transplantation in sickle cell disease: outcomes from three independent centres

Table I. Patient demographic and clinical characteristics (*n* = 122).

Characteristic	<i>n</i> (% or range)
Median age in years (range)	29 (10–65)
≥30 years or older	59 (48%)
≥40 years or older	21 (17%)
Pre-transplant sickle-related complications	
Vaso-occlusive crisis ≥2 hospit/year	107 (88%)
Acute chest syndrome (at least one hospital admission per year)	43 (35%)
Sickle-related hepatopathy,	41 (34%)
Tricuspid regurgitant jet velocity ≥2.5 m/s (Bethesda and Chicago cohorts only)	25 of 87 (29%)
Presence of red cell auto- or allo-antibodies	31 (25%)
Stroke (includes overt and silent)	26 (21%)
Cerebrovasculopathy (identified on brain imaging)	18 (15%)
Sickle related nephropathy (biopsy)	8 (7%, including 6

Alzahrani BJH 2021
(*NIH. Chicago. Arabie saoudite*)

Mohsen Alzahrani,^{1,†}
 Moussab Damlaj,^{1,†} Neal Jeffries,²
 Bader Alahmari,¹ Avani Singh,³
 Damiano Rondelli,³ John F. Tisdale,⁴
 Santosh L. Saraf^{3,‡}  and
 Matthew M. Hsieh^{4,‡} 

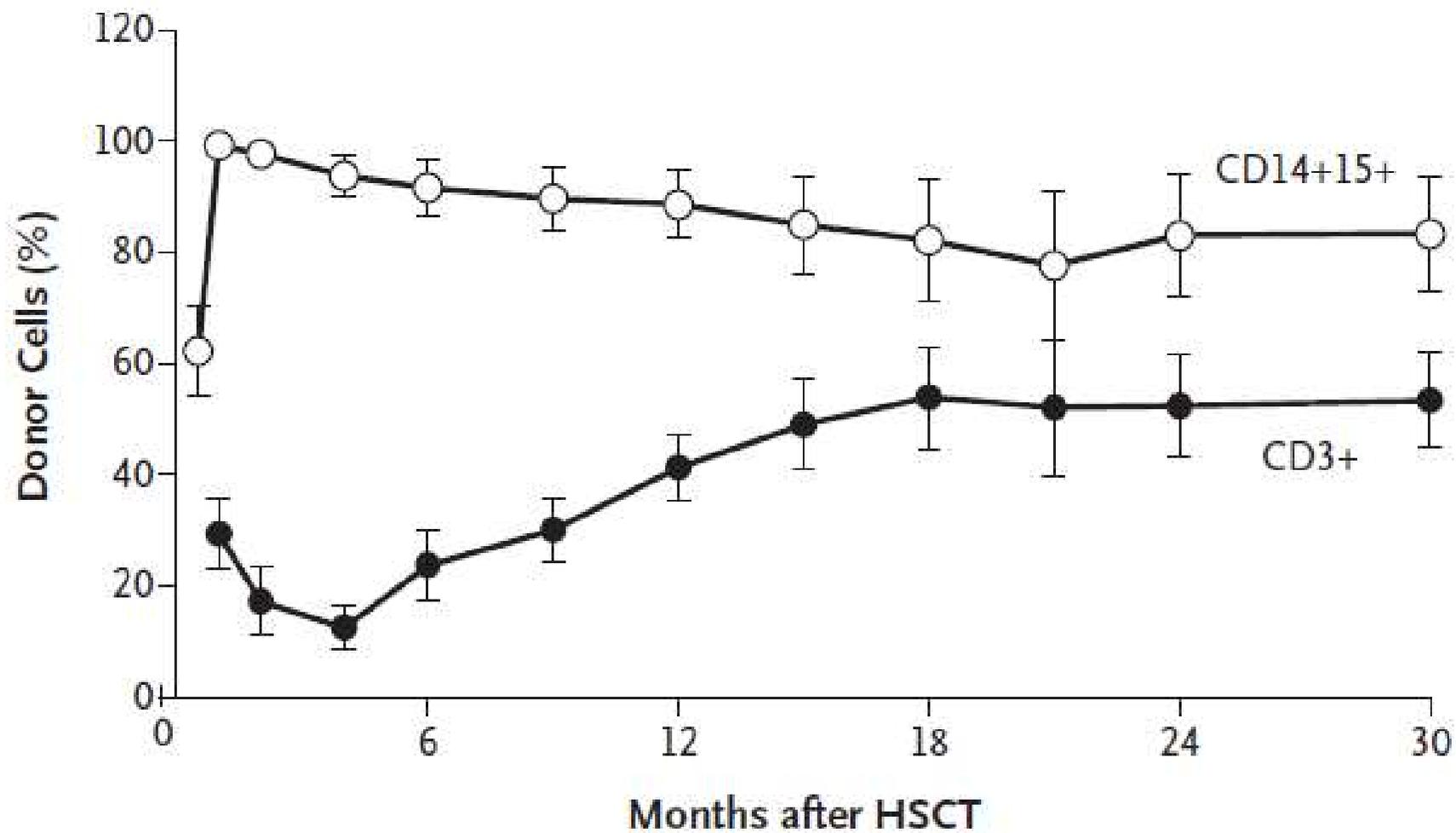
Pre-transplant therapy	
Hydroxyurea (Hydroxycarbamide)	111 (91%)
Red cell transfusions	
Periodic	63 (52%)
Regular exchange programs	20 (16%)
Prior haematopoietic cell transplant	2 (1.6%)

Resultats

Devenir	N=122
Suivi: median (range)	4 ans (0.6-15)
Graft failure/rejection	16 (13%)
GVHD III-IV/ cGVHD	0/0
5-ans survie sans drépanocytose	85%
5-ans survie	93% 7 DC : 5 rejets
Arrêt de l'immunosuppression (% pts)	83%
Fertilité	21 grossesses: 7 hommes et 7 femmes

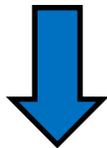
Chimérisme

A

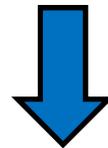


Quid de l'allogreffe chez les patients sans donneur familial HLA-identique ?

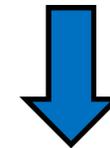
70-75% des patients



Donneurs
non apparentés:
Faible disponibilité dans SCD



USP
non apparentées:
Disponibilité +/- dans SCD



Donneurs haploidentiques
apparentés
Disponibilité ++

Risque plus élevé:

- Rejet
- GVHD
- Décès lié à la greffe

Greffes haploidentiques: PROTOCOLE DREPHAPLO en france

**Allogreffe de moelle HLA haplo-identique après un conditionnement d'intensité réduite et avec une prévention de la GvHD basée sur l'administration post-greffe de cyclophosphamide chez des patients atteints de drépanocytose sévère
(Etude DREP-HAPLO)**

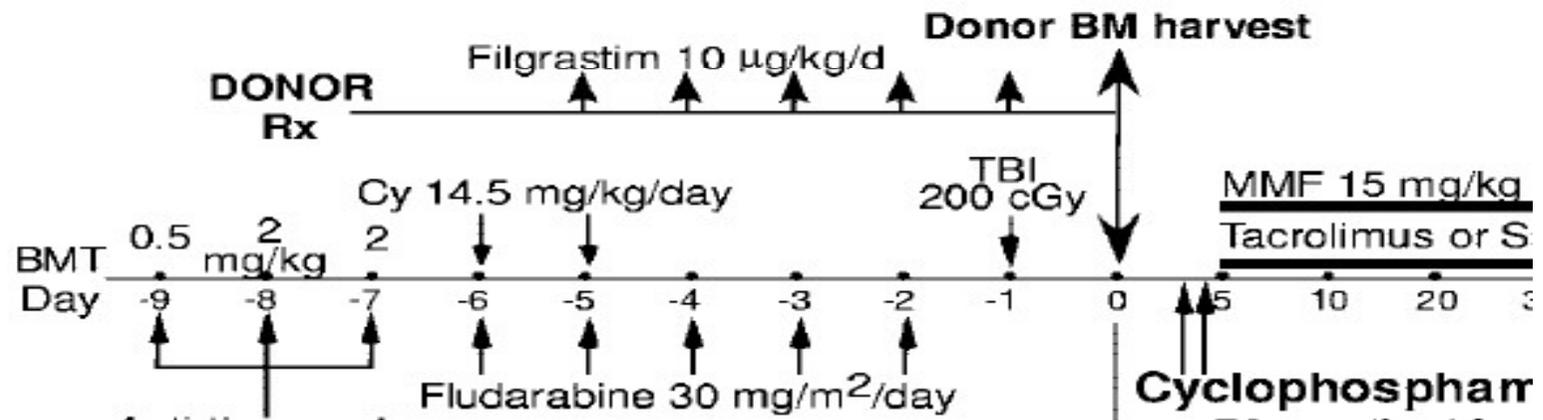
Version v2-0 du 01/12/2016

N°ID-RCB : 2016-A00300-51

<p>Promoteur</p> 	<p>Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil 40 avenue de Verdun, 94010 Créteil Tel : 01 45 17 50 00 Contact : Mme Vanessa Esteves Tel : 01 57 02 20 30 E-mail : vanessa.esteves@chicreteil.fr</p>
<p>Investigateur coordinateur</p>	<p>Dr Nathalie Dhédin Unité hématologie adolescents jeunes adultes Hôpital Saint Louis 1 avenue Claude Vellefaux 75010 Paris Tel : 01 42 38 51 27 Fax : 01 42 38 51 28 E-mail : nathalie.dhedin@sls.aphp.fr</p>
<p>Investigateur coordinateur associé</p>	<p>Dr Pondarré Corinne Service de pédiatrie CHI Créteil 40 Avenue de Verdun, 94010 Créteil, France Tel : 01 45 17 53 92 E-mail : Corinne.pondarre@chicreteil.fr</p>

Amendement du 30/05/2018: greffon MO non primée
Amendement pour inclure à partir de 7 ans

Greffe haplo-identique : approche du Hopkins avec conditionnement réduit et endoxan post-greffe



Expérience de l'unité d'hématologie pour adolescents et
jeunes adultes
de l'hôpital Saint Louis. Paris. France

Modalités de greffe

N=34

Donneur HLA identique

N=21

Donneur haploidentique

N=13



MAC :
Bu+Cy+ATG
N=11

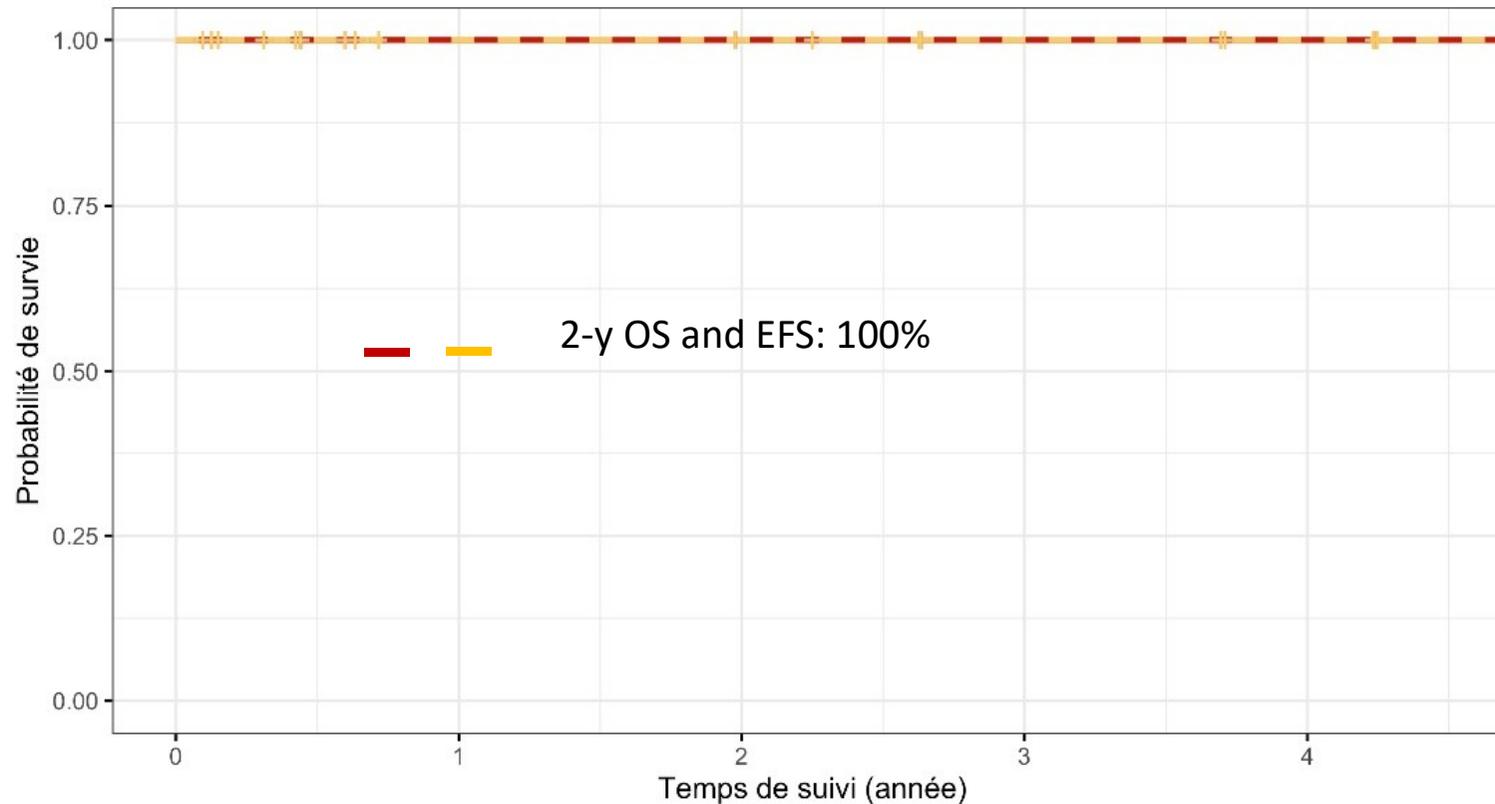


RIC:
Campath+ 3Gy TBI
N=10



RIC:
Flu+Cy+TT+ATG+ 2Gy TBI
N=13

Survie et survie sans drépanocytose dans les greffes HLA identiques

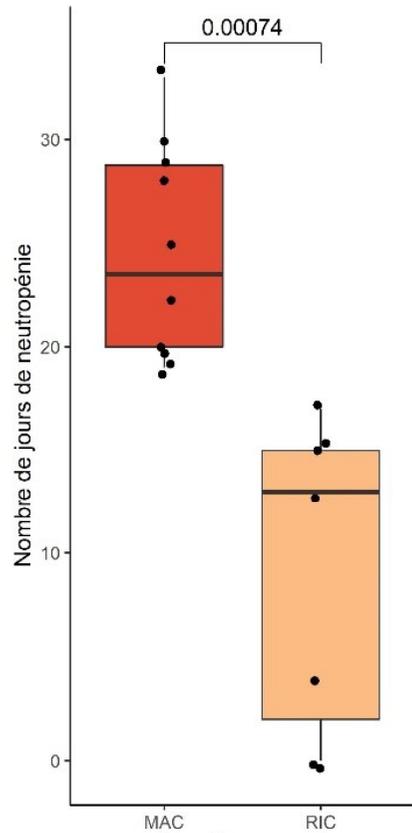


Sujets à risque

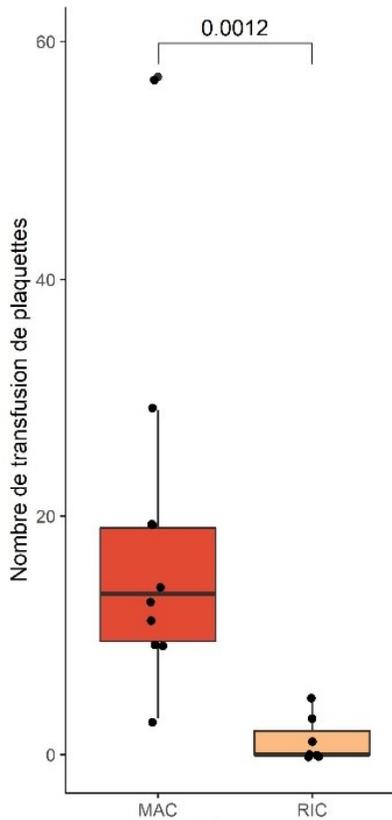
Strata	0	1	2	3	4
OS	21	12	11	8	6
DFS	21	12	11	8	6

Temps de suivi (année)

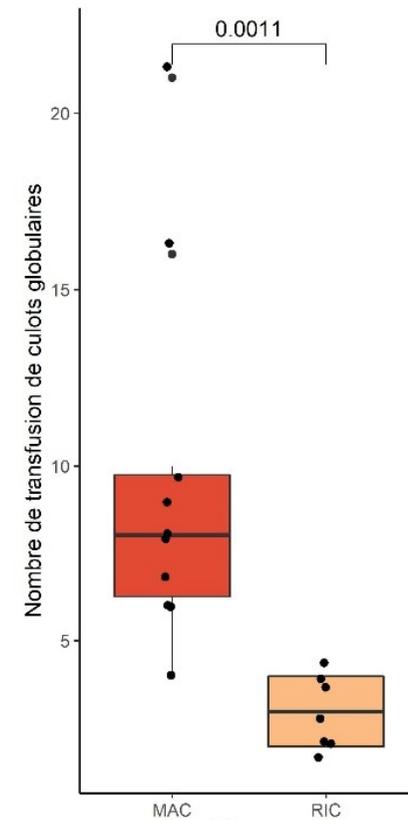
CDT myéloablatif versus d'intensité réduite dans les greffes HLA-identiques



Nb jours PNN<0,5g/l:
MAC 25 (19-33) v RIC 11 (0-17)



Nb CPA transfusés
MAC 13 (3-57) v RIC 0 (0-5)

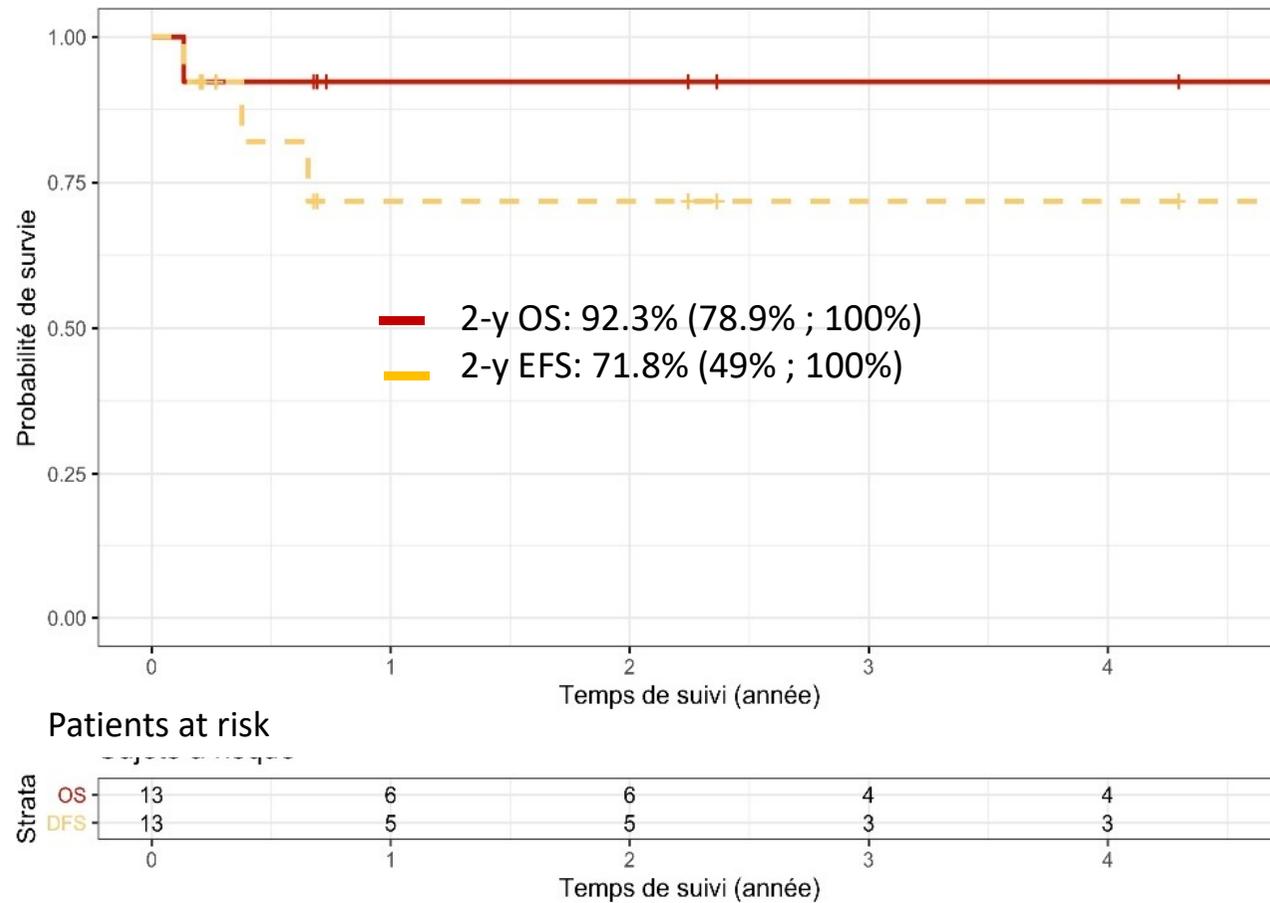


Nb CGR transfusés
MAC 8 (4-21) v RIC 3 (0-5)

	MAC:11 BU/EDX/ATG	RIC: 10 3Gy TBI/Campath
aGVHD: II-IV	18%	0%
cGVHD modérée+severe*	0%	0%

* Evaluée chez 19 pts avec suivi >3 m

Greffes haplo-identiques



	Patients at risk of GVHD	Incidence
aGVHD II-IV	13	23%
cGVHD moderate or severe	10	10%

AVANCEES THERAPEUTIQUES: VERS UNE INTRODUCTION PLUS PRECOCE DE L'INTENSIFICATION THERAPEUTIQUE

Intensification précoce voire systématique par Hydroxyurée
Intensification précoce par greffe si donneur génoidentique

Changement de perspectives

Traitement préventif

Greffe de CSH

Programmes
Transfusionnels

Hydroxyurée HU

Stoppe les symptômes et
la progression
de la maladie

Ralentissent la progression de la maladie

*-Complications
cérébrales
-Echec d'HC (CVO et
STA)*

*-Complications
cérébrales de la
maladie
-Echec d'HC (CVO et
STA)*

*-CVO/STA (AMM,
prévention des CVO/STA
récurrents)
-Anémie profonde < 7g/dl*

Balance risques/bénéfices

Greffe
Génoïdentique
intrafamiliale

Programmes
Transfusionnels

Hydroxyurée

Manque de
donneurs

Morbidité
-GVH
-Fertilité

-Disponibilité en sang
-Alloimmunisation ou GS très rares/impasse transfusionnelle
-Accidents hémolytiques post transfusionnels: prise en charge difficile
-Surcharge en fer (sauf si érythrophérèses): traitements disponibles mais enjeu de la compliance à long terme

-Risque de myélodysplasie?
-Risque tératogène?
-Altération fertilité?

Hydroxycarbamide
PRECOCE ET SYSTEMATIQUE

PREVENTION DES
COMPLICATIONS

Echec

Programmes Transfusionnels prolongés

Grefe génoidentique
si donneur familial HLA compatible
PRECOCE

Hydroxycarbamide
PRECOCE ET SYSTEMATIQUE

Fratrie HLA id

Echec

Discussion balance risques bénéfiques
avec les parents/enfants

Participation DES FAMILLES
A la décision thérapeutique

Grefe génoïdentine
si donneur familial HLA compatible

Merci de votre attention

Equipe Hématologie AJA

Hôpital Saint Louis

Nathalie Dhedin

Florian Chevillon. N Boissel.

Loïc Vasseur: stat

Equipe CHIC

**Centre de référence de la
drépanocytose Corinne Pondarre**

HEGP

**Centre de référence de la
drépanocytose**

JB Arlet

- **Investigateurs des protocoles
Drép-haplo et Drépa-RIC**
- **Patients et familles**