

Greffe dans la Drépanocytose: expérience française, actualisation des résultats

Françoise BERNAUDIN ,
CHI-Créteil et St-Louis, Paris
pour la SFGM-TC

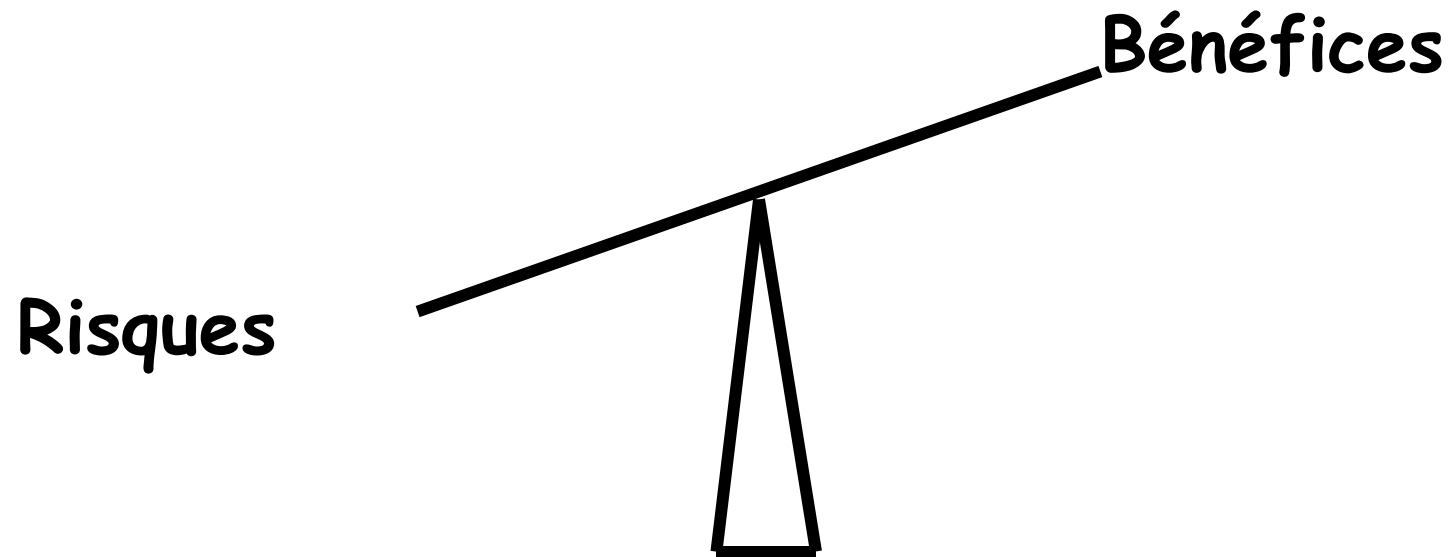
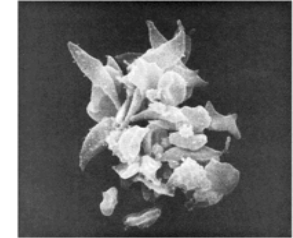


SHIP Marseille 14-17 oct 2010

Buts de l'allogreffe

- Remplacer globules rouges SS par AA ou AS ou Athal
 - disparition complications
 - réparation éventuelle lésions existantes
- De manière définitive
- Avec la moindre toxicité
 - de conditionnement
 - de GVH « Graft versus hôte »:
réaction du greffon contre l'hôte

Challenge



■ Drépanocytose

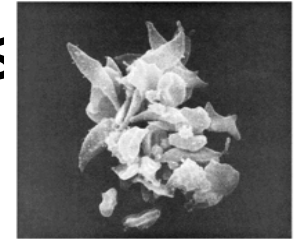
- Mortalité précoce faible mais taux élevé de morbidité

■ Greffe

- Risque à court terme (infections, GVHD) à moyen terme (sur fertilité), mais espérance de guérison et de meilleure qualité de vie

Progrès dans la prise en charge

- Prévention des infections pneumococciques
- Hydroxyurée (1992)
 - Réduction significative fréquence CVO/STA
 - Mais ne réduit pas significativement le risque d'AVC
- Doppler Transcrânien (1992)
 - Détecte patients à haut risque d'AVC
- Programmes transfusionnels
 - Réduisent significativement risques d'AVC et de CVO/STA
- IRM/ARM
 - Détecte les AVC "silencieux" compromettant les fonctions cognitives
- Néanmoins...risque persistant de morbidité élevée et de décès précoce

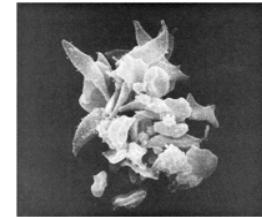


Allogreffe - Historique

(France, Belgique, USA)

- 1988
 - 1ère série belge publiée Lancet (n=5)
 - début greffes en France
- 1992
 - adjonction du SAL
 - début des greffes aux USA
 - début de l'Hydréa
 - Utilisation du DTC pour le dépistage vasculopathie
- 2002
 - Essais infructueux US conditionnements non myéloablatifs
- 2009
 - Succès 10 patients adultes NEJM 12/2009

20 ans d'expérience de Greffe dans la drépanocytose



- Le seul traitement potentiellement curateur
- L'expérience française commença en 1988 après
 - 2 patients drépanocytaires leucémiques greffés (US et France)
 - 5 patients greffés avec succès en Belgique (Vermylen et al)
- Etude française collaborative (14 centres)
- 87 patients consécutifs 1988-2004

Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease

Françoise Bernaudin,¹⁻³ Gérard Socie,² Mathieu Kuentz,³ Sylvie Chevret,⁴ Michel Duval,⁵ Yves Bertrand,⁶ Jean-Pierre Vannier,⁷ Karima Yakouben,⁵ Isabelle Thuret,⁸ Pierre Bordigoni,⁹ Alain Fischer,¹⁰ Patrick Lutz,¹¹ Jean-Louis Stephan,¹² Nathalie Dhedin,¹³ Emmanuel Plouvier,¹⁴ Geneviève Margueritte,¹⁵ Dominique Bories, Suzanne Verlhac,¹ Hélène Esperou,² Lena Coic,¹ Jean-Paul Vernant,¹³ and Eliane Gluckman,² for the Société Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)

TRANSPLANTATION

Comment on Bernaudin et al, page 2749

Tortoise and hare win for SCD

John F. Tisdale NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

Bernaudin and colleagues report, in this issue of *Blood*, the long-term results of the largest study of related myeloablative stem-cell transplantation for sickle cell disease (SCD). Their results show that slow, steady improvements over time, along with the addition of rabbit anti-thymocyte globulin (ATG) to the conditioning regimen, combine to produce an event-free survival (EFS) of 95.3%. They argue that for children with a suitable sibling-matched donor, myeloablative transplantation should be considered the standard of care in those at high risk for stroke.

Protocole de Greffe 1

- HbS < 30%
- Conditionnement
 - BU-CY (1988-1992)
 - 4/12 chimérisme instable, rejets
 - > 1992: BU-CY-SAL lapin (Thymoglobulin 20 mg/kg)

- **Busulfan Day -10 to -7**
 - Oral 485 mg/m² (≥ 16 mg/kg)
 - Intraveineux « Busulfex » depuis 2001
- **CY 200 mg/kg (50 mg/kg/j x 4: day -5 to -2)**
- **SAL lapin 20 mg/kg (5 mg/kg x 4: day -6 to -3)**

Protocole de Greffe 2

- Prophylaxie de GVHD (6-9 months)
 - CSA-MTX pour BMT et CSA seul pour les CBT
- Prévention des convulsions
 - Rivotril durant le conditionnement et la CSA
 - Maintien taux d'Hémoglobine 9-11g/dl
 - Plaquettes > 50,000/mm³
 - Contrôle strict tensionnel
 - Surveillance stricte du Magnesium
 - Depuis 2002, en cas de GVH nécessitant stéroïdes, remplacement de la CSA par le MMF
- Oracilline maintenue au moins 2 ans après greffe

Résultats globaux comparables à ceux de la littérature (USA, Belgique)

| | Belgium | USA | France |
|-----------------------|-------------------------------|--|--------------------|
| | Vermylen et al | Walters et al | Bernaudin et al |
| | <i>BMT 1998</i> ²¹ | <i>NEJM 1996</i> ¹⁹ - <i>Blood 2000</i> ²⁴ | |
| Period | 04/86-01/97 | 09/91-03/99 | 11/88-12/04 |
| Patients (n) | 50 | 50 | 87 |
| Median age | 7.5 y | 9.4 y | 8.8 y |
| Age (range) | 0.9-23 y | 3.3-14 y | 2.2-22 y |
| Strokes n (%) | 4 (8%) | 14/26 (54%) | 36 (41%) |
| Ferritin : | | | |
| mean (range) ng/ml | ? | 1542 (58-6795) | 911 (13-3820) |
| ATG source | Fresenius | Horse ATGAM | Rabbit ATG |
| dose | 15-90 mg/kg | 90 mg/kg | 20 mg/kg |
| Follow-Up | | | |
| median (range) | 5 (0.9-15 y) | 3.2 (0.5-7.9 y) | 6 (2-17.9 y) |
| > 2 years FU | | 26 | 87 |
| Rejections | 10% | 10% | 7% |
| TRM | 7% | 6% | 6.9% |
| EFS | 82% | 84% | 86.1% |
| aGVHD _≥ II | 20% | 15% | 20% |
| cGVHD | 20% | 12% | 13.5% |

...Mais amélioration significative des résultats depuis 2000 : 95.3% d'EFS

■ Analyse univariée

□ Date

p=0.02

■ avant 01/2000

- n = 43 patients
- EFS = 76.7%

■ après 01/2000

- n = 44 patients
- EFS = 95.3%

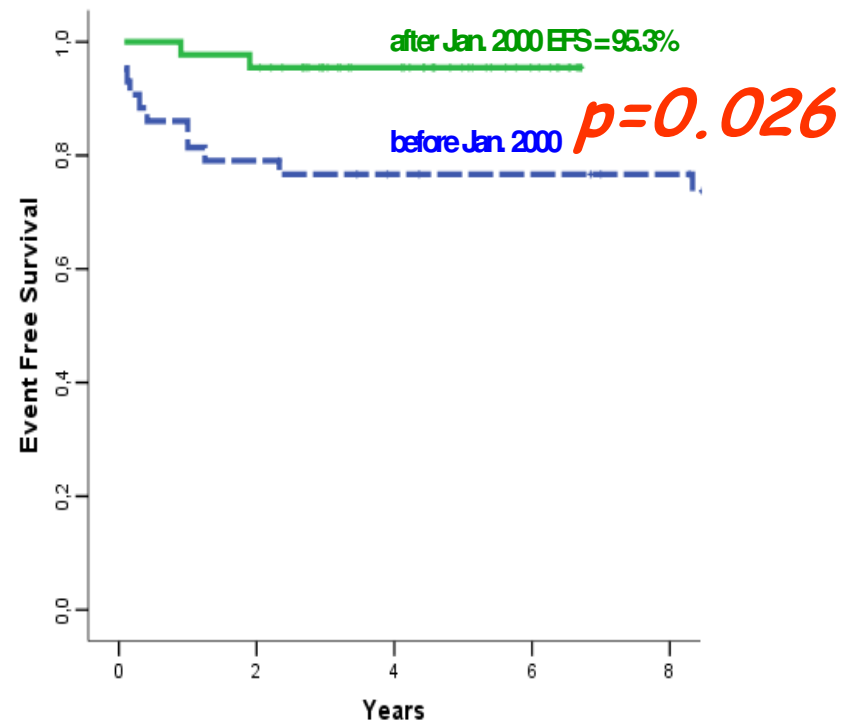
□ GVH aigue \geq II p=0.008

□ GVH chronique p<0.001

■ Analyse multivariée

□ Date : seul facteur significatif

□ HR 0.177; 95%CI: 0.039-0.809



Evolution post-greffe des atteintes organiques

Amélioration de la fonction splénique

■ Corps de Jolly

- Disparition chez 70/81 vivant à 2 ans post-greffe
- Encore présents chez 11pts (4 splénectomisés, 4 en reconstitution autologue, 3 greffés avec succès)

■ Restauration de l'incorporation splénique des colloïdes marqués

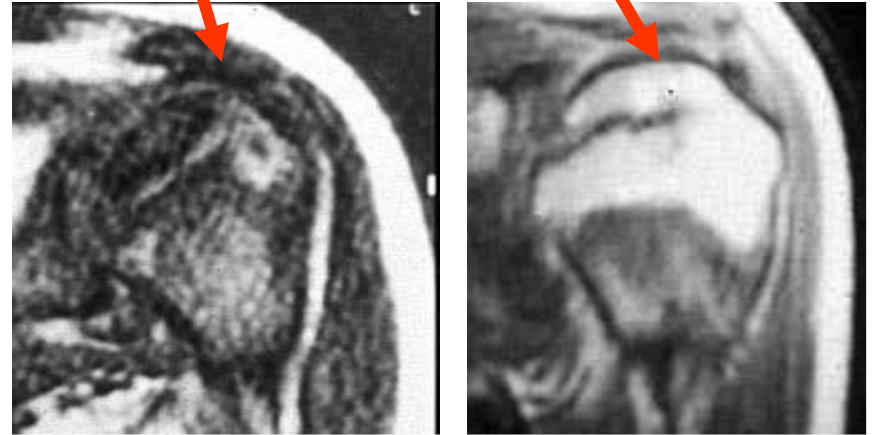


Bernaudin et al, SFGM-TC Blood 10-2007

Ostéonécroses pré-Greffe (n=13)

- Modification du signal IRM
 - signal T1 correspondant au remplacement normal par de la graisse
- Reconstruction rapide
 - Patiente ayant destruction pré-greffe de tête humérale

Pré-Greffe 14 m post-Greffe



Pré-Greffe J18 post-Greffe



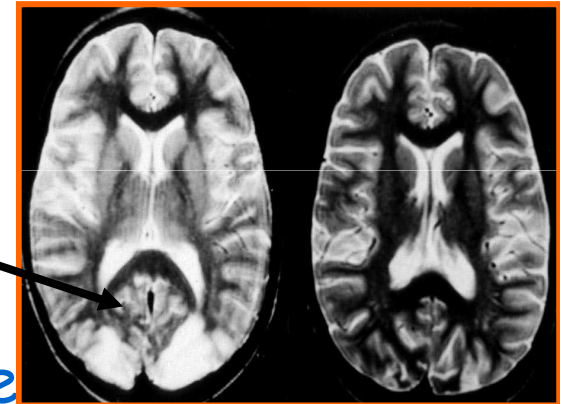
Toxicité neurologique post-Greffe

■ Convulsions (n=16: 24%)

- Stéroïdes (11/16) $p=0.003$
- HTA (10/11) $p<0.001$

■ PRES syndrome (n=7)

- Convulsions 6/7
- Cécité corticale 5/7
- Céphalées, coma ou trouble de conscience
- Lésions typiques postérieures sur TDM ou IRM
- Pas de séquelles



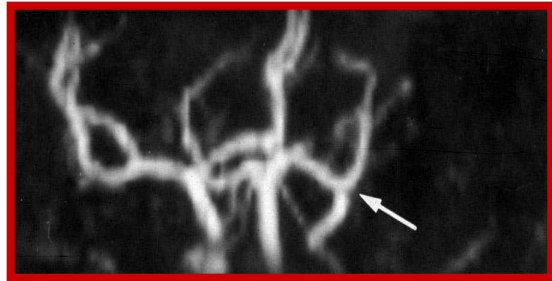
Risque d'AVC en post-Greffe ?

- AVC post-Greffe (n=2/36)
 - J32: AVC Hémorragique fatal chez patient avec prise mais qui avait sévère Moya pré-Greffe
 - J10: TIA sous CSA
- Pas d'AVC au delà de J40
 - Risque de récurrence 5.6%
 - Vs 67% chez patients non transfusés
- Aucune nouvelle lésion ischémique chez les patients avec prise du greffon



Bernaudin et al, SFGM-TC Blood 10-2007

Evolution de la macro-vasculopathie



- Occlusions vasculaires persistent



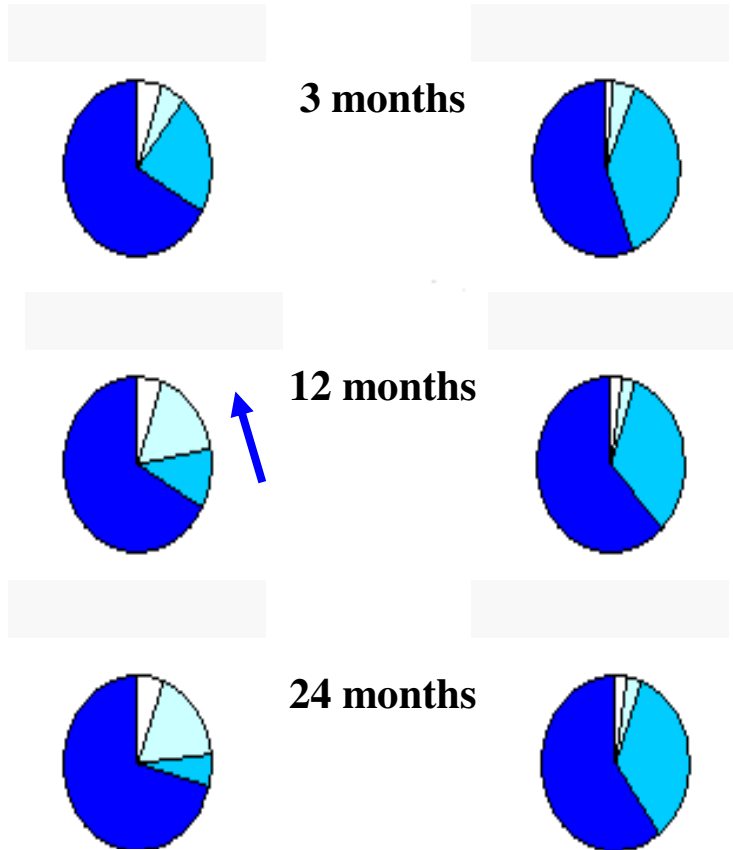
- Evolution variable des sténoses
 - 5 résolutions
 - 16 inchangées
 - 2 progressions

Pré-Greffe 18m post-Greffe

Chimérisme selon SAL ou non

No ATG (n=18)

ATG (n=59)



0-5% D
 5-50% D
 50-95% D
 95-100% D

Avec SAL

- Plus de chimérisme mixte

- Mais + stable

- 2 cas de Chim 15%D

- 9g Hb

- 50% HbS (donneur AS)

Progrès

- expérience
- Sangs placentaires
- Déleucocytation produits sanguins
- Détection précoce de vasculopathie cérébrale

Table 1: Main characteristics and outcome of the 87 patients undergoing stem cell transplantation for sickle cell disease

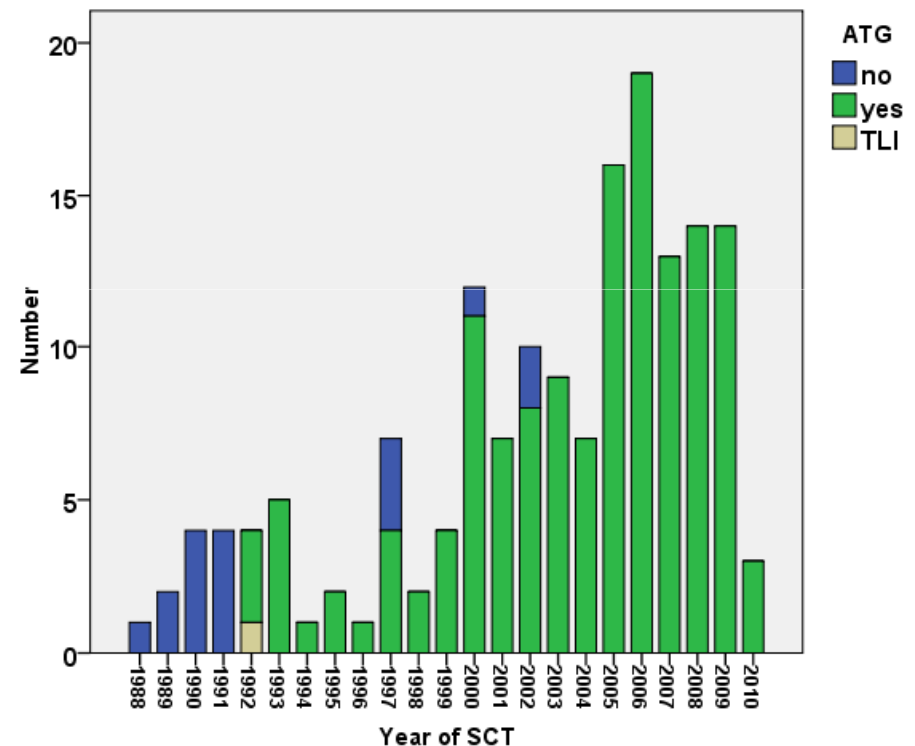
| SCT PERIOD | 11/88-01/96 | 02/96-01/00 | 01/00-12/04 | 11/88-12/04 |
|---|------------------|----------------|---------------|----------------|
| PATIENTS | | | | |
| Number | 26* | 17 | 44 | 87 |
| Phenotype | 26 SS | 16 SS, 1 Sb0 | 43 SS, 1 Sb0 | 85 SS, 2 Sb0 |
| Sex (F/M) | 13F/13M | 11F/6M | 16F/28M | 40 (46%) |
| Median age (range) | 8.6 y (2.2-17.1) | 8.3 y (3.2-20) | 9.3y (3.2-22) | 8.8 y (2.2-22) |
| Age > 15 years | 2 | 3 | 5 (11.4%) | 10 |
| Transfusion number: median (range) | 21 (2-61) | 13 (3-41) | 15 (4-51) | 15 (2-61) |
| Ferritin: median (range) ng/ml | 374 (13-3820) | 792 (340-2059) | 604 (31-3171) | 553 (13-3820) |
| INDICATIONS | | | | |
| Stroke | 9 (34.6%) | 13 (76.5%) | 14 (31.8%) | 36 (41.4%) |
| Stenoses | 1 | 0 | 5 | 6 |
| Abnormal TCD without stenosis | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Severe anemia + Cognitive deficiency and/or silent infarcts | 2 | 0 | 11 | 13 |
| >=3 VOC/ACS per Year | 14 | 4 | 10 | 28 |
| Red cell alloimmunization (>=2) | 0 | 0 | 2 | 2 |
| PREPARATION WITH ATG | 14 (54%) | 13 (76.5%) | 42 (95.5%) | 69 (79.3%) |
| STEM CELL SOURCE | | | | |
| Bone Marrow | 25 | 17 | 32 | 74 (85%) |
| Cord Blood | 1 | 0 | 11 | 12 (14%) |
| PBC | 0 | 0 | 1 | 1 (1.1%) |
| DONOR MISMATCH | 0 | 4 | 0 | 4 (4.6%) |
| OUTCOME | | | | |
| Deaths | 2 | 4 | 0 | 6 |
| Rejections/Non-Engraftment | 5 | 0 | 2 | 7 |
| aGVHD>=2 | 5 (19.2%) | 7 (41%) | 5 (11%) | 17 (20%) |
| cGVHD | 4 | 5 | 2 | 11 (13%) |

Actualisation

SHIP Marseille 14-17 oct 2010

Premières Greffes géno-identiques myéloablatives pour drépanocytose (n=161)

- Données de SFM-TC / Promise
- Greffes entrées dans base au 21/03/2010
- Conditionnement: BU-CY
 - Sans SAL n= 17
 - Avec SAL n=144



Nombre de patients greffés par Centre

| | |
|--------------|----|
| ■ St-Louis | 60 |
| ■ Debré | 21 |
| ■ Lyon | 15 |
| ■ Créteil | 14 |
| ■ Necker | 11 |
| ■ Rouen | 11 |
| ■ Marseille | 7 |
| ■ Strasbourg | 6 |
| ■ Nancy | 6 |
| ■ Clermont | 3 |
| ■ Pitié | 2 |
| ■ Besançon | 2 |
| ■ Grenoble | 1 |
| ■ Hotel Dieu | 1 |
| ■ St-Etienne | 1 |

Greffes géno-identiques myéloablatives n=161

Indications

| | dispo chez 131 |
|----------------------------------|----------------|
| ■ Vasculopathie cérébrale | 85 |
| □ AVC cliniques | 37 |
| □ AIT | 2 |
| □ Sténoses +/- lésions isch | 13 |
| □ DTC patho | 18 |
| □ AVC infracl +/- aném, déf cogn | 15 |
| ■ Polyalloimmunisation érythr. | 4 |
| ■ Autres: > 3 CVO/yr ± STA | 32 |
| ■ Ostéonécroses | 7 |
| ■ 1 LAL, 1 LAM | 2 |
| ■ VmaxIT > 2.5 m/sec | 1 |

Greffes géno-identiques myéloablatives n=161

■ Patients

- 68 Filles; 93 garçons
- Age moyen 9.8; médian 8.7 (range 2.2-27.5 ans)

■ Source greffon

- | | n |
|--------------------|-----|
| □ Moelle | 139 |
| □ Sang placentaire | 21 |
| □ CSP | 1 |

■ Groupes ABO

- Incompatibilité majeure 20%

Richesse des greffons

| | CNT/kg | CFUGM/kg | CD34/kg |
|---------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Moelles | 0.13 ± 0.9 | 81.8 ± 173.8 | 0.37 ± 0.32 |
| Cordons | 0.09 ± 0.26 | 119.2 ± 291.5 | 0.03 ± 0.09 |

Greffes géno-identiques myéloablatives (n=161)

Durée de l'aplasie

- Prise de Greffe: 159/161
 - 2 non-prises (cordons)
- PN > 500/mm³ : moy 22.3 ± 8.2 jours
 - Moelles: 21.4 ± 6.7
 - Cordons: 32.8 ± 10.1 *p < 0.001*
- Plaquettes > 50000: moy 29.7 ± 15.5
 - Moelles: 27.6 ± 15.9
 - Cordons: 48.6 ± 20.3 *p < 0.001*

Greffes géno-identiques myéloablatives (n=161)

- Follow-Up médian 3.6 ans (0.1-20 ans)
- Décès n=6
 - Sepsis en aplasie (n=1)
 - AVC hémorragique (n=1)
 - GVH (n=4) dont 2 bronchiolites oblitérantes
 - à 2, 4, 12, 30 mois post-greffe
- Non-prises n=2
- Rejets n=6

Soit **Events n=14**

GVH aigue

chez les 161 patients

| | <u>n</u> |
|-------------------|----------------------------|
| ■ Non renseignée | 5 |
| ■ Non évaluable | 1 soit chez 155 évaluables |
| ■ Absente grade 0 | 107 |
| ■ Grade I | 14 |
| ■ Grade II | 27 |
| ■ Grade III | 3 |
| ■ Grade IV | 4 |

Soit **GVH \geq II** **34: 22%**

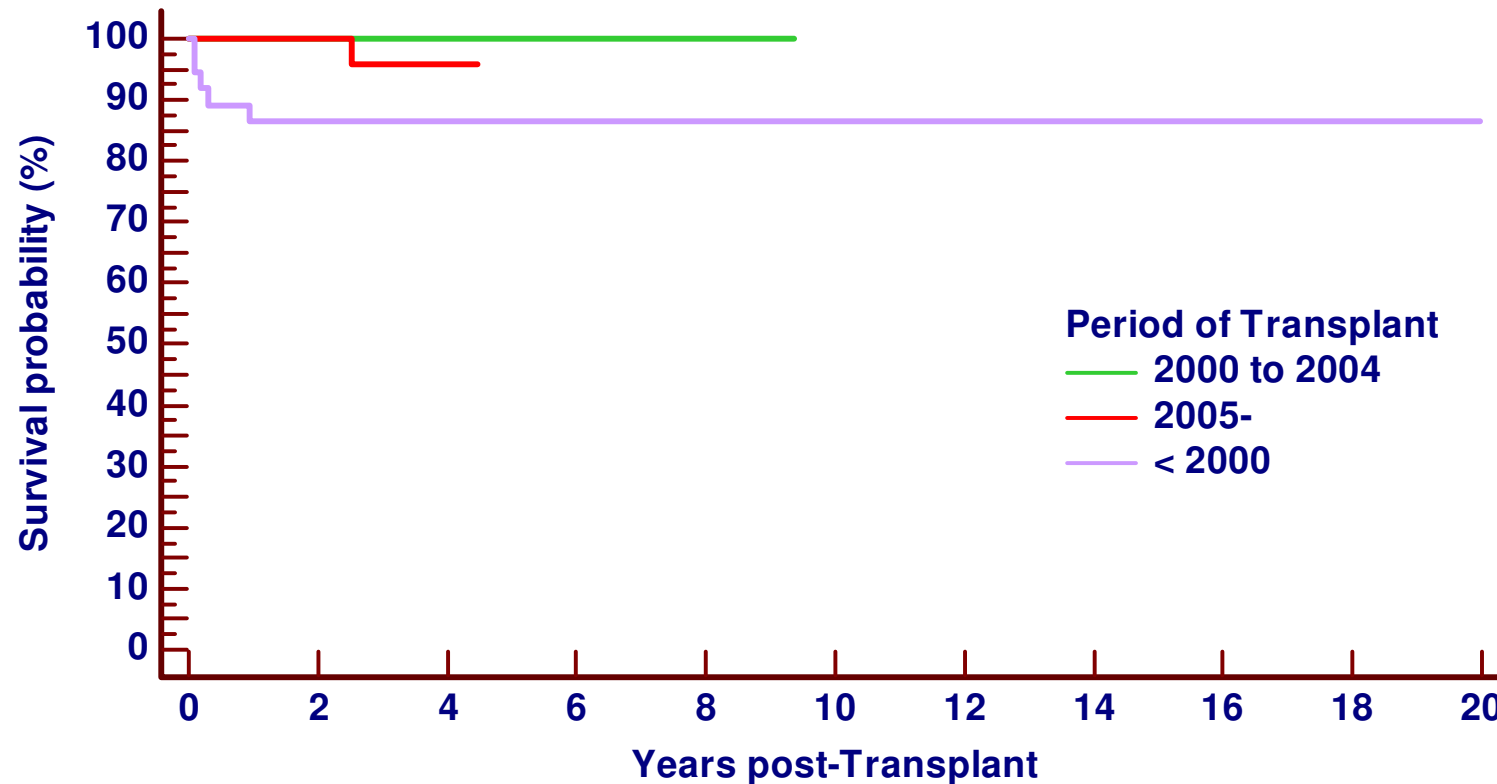
GVH chronique

| | | |
|------------------|----------------------|------------|
| ■ Non évaluable | 1 | |
| ■ Non renseignée | 17, évaluée chez 143 | |
| ■ Absente | 128 | |
| ■ Présente | 15 soit 10.5% | |
| □ Modérée | 10 | |
| □ Extensive | 4 |décès |
| □ Résolue | 1 | |

Autres Complications

- Proliférations EBV traitées par Mabthéra n=3
- Pancytopénie secondaire à 12 mois
 - Traitée avec succès par réinjection CD34
- Cystites hématuriques
 - 6/87
 - + 2 très sévères Debré et Strasbourg

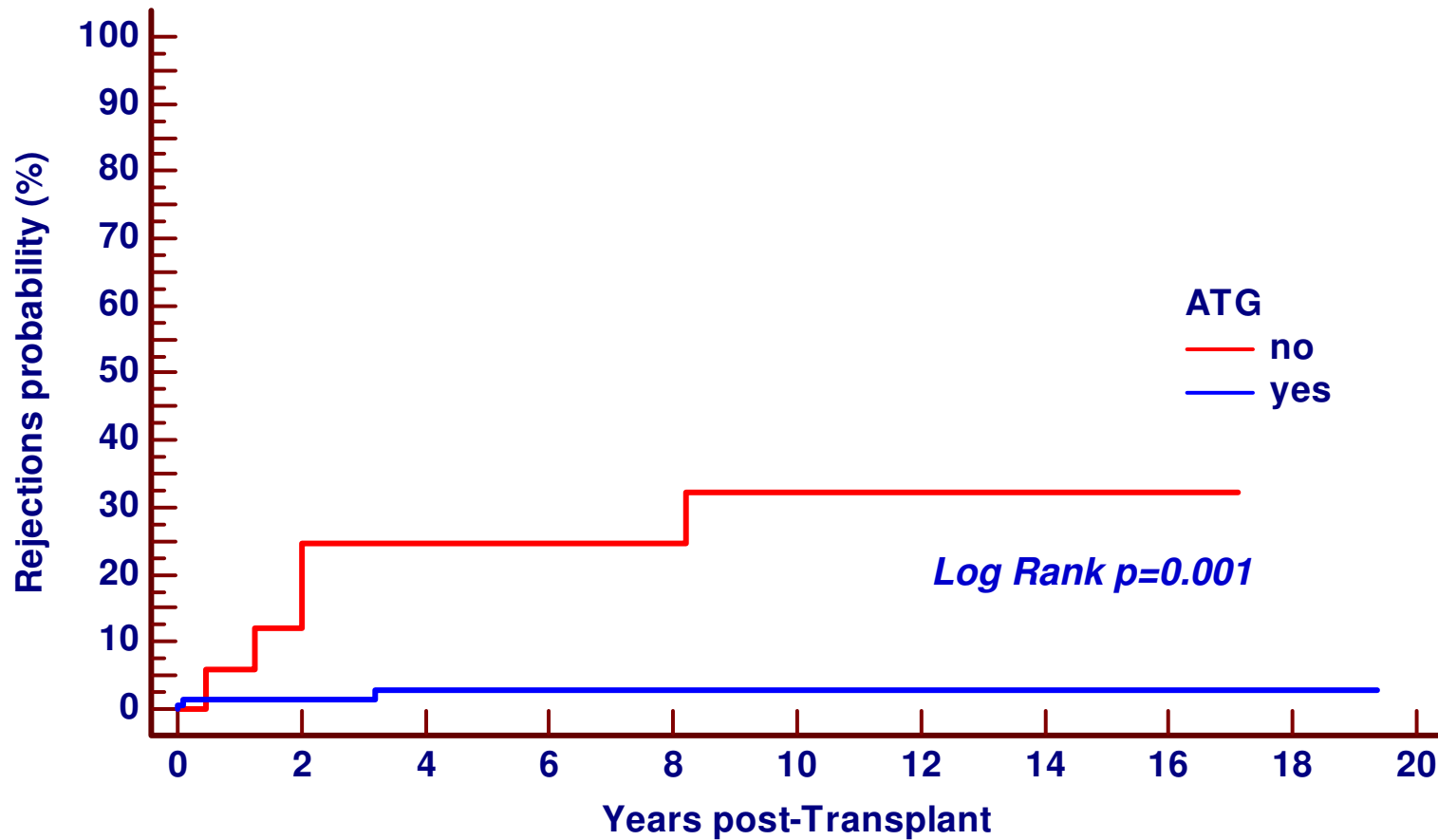
Survie chez les 161 patients selon la date de greffe



Number at risk

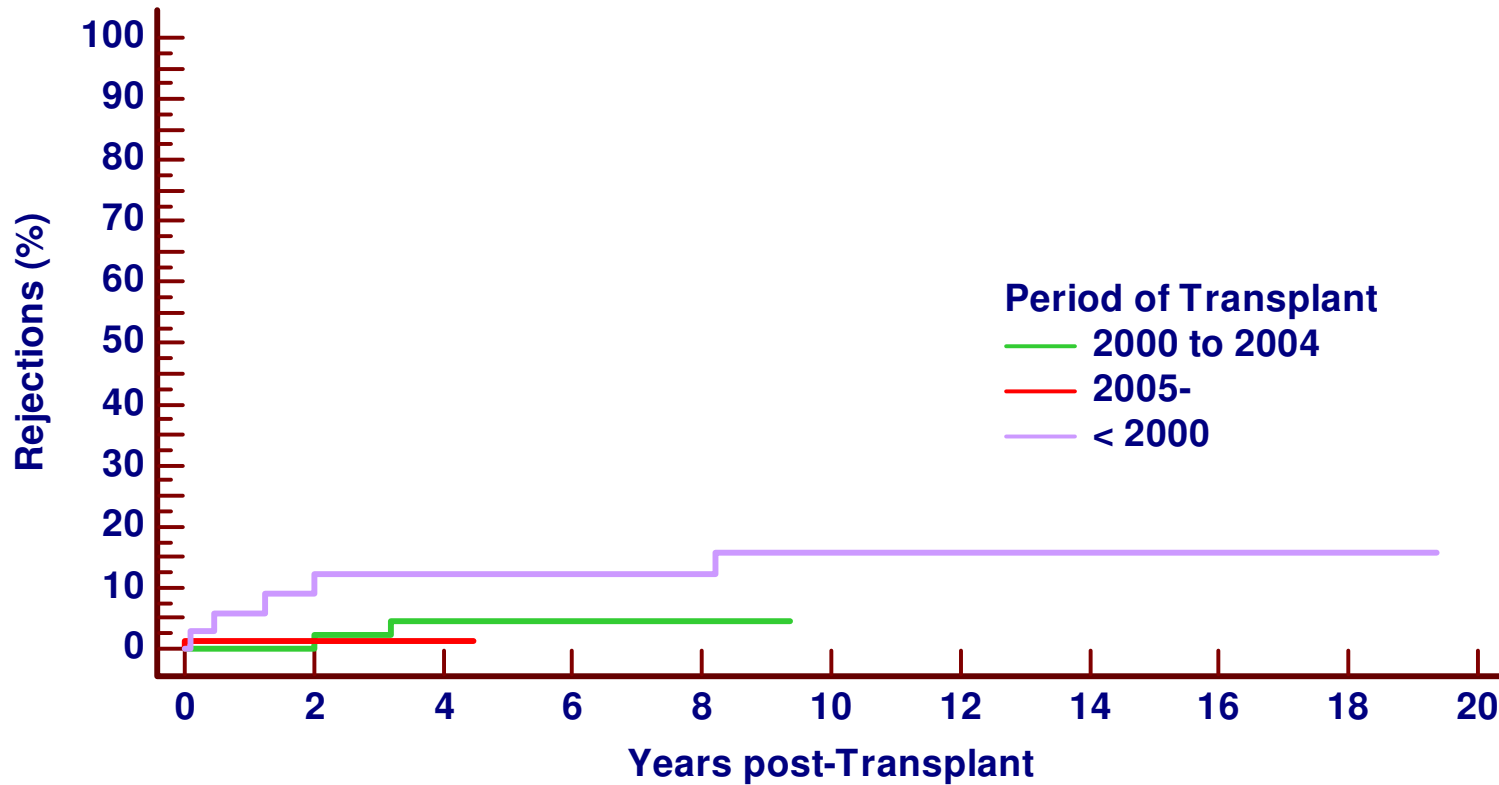
| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 |
|----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Group: 2000 to 2004 | 45 | 44 | 40 | 19 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Group: 2005- | 78 | 27 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Group: < 2000 | 37 | 32 | 32 | 30 | 30 | 23 | 17 | 9 | 5 | 3 | 1 |

Rejets chez les 161 patients selon SAL



| Number at risk | | | | | | | | | | | |
|----------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Group: non | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 |
| Group: non | 17 | 12 | 12 | 11 | 11 | 8 | 5 | 4 | 2 | 0 | 0 |
| Group: oui | 142 | 85 | 57 | 32 | 25 | 11 | 8 | 2 | 1 | 1 | 1 |

Rejets chez les 161 patients selon la date de greffe



Number at risk

Group: 2000 to 2004

45 43 38 17 10 0 0 0 0 0 0

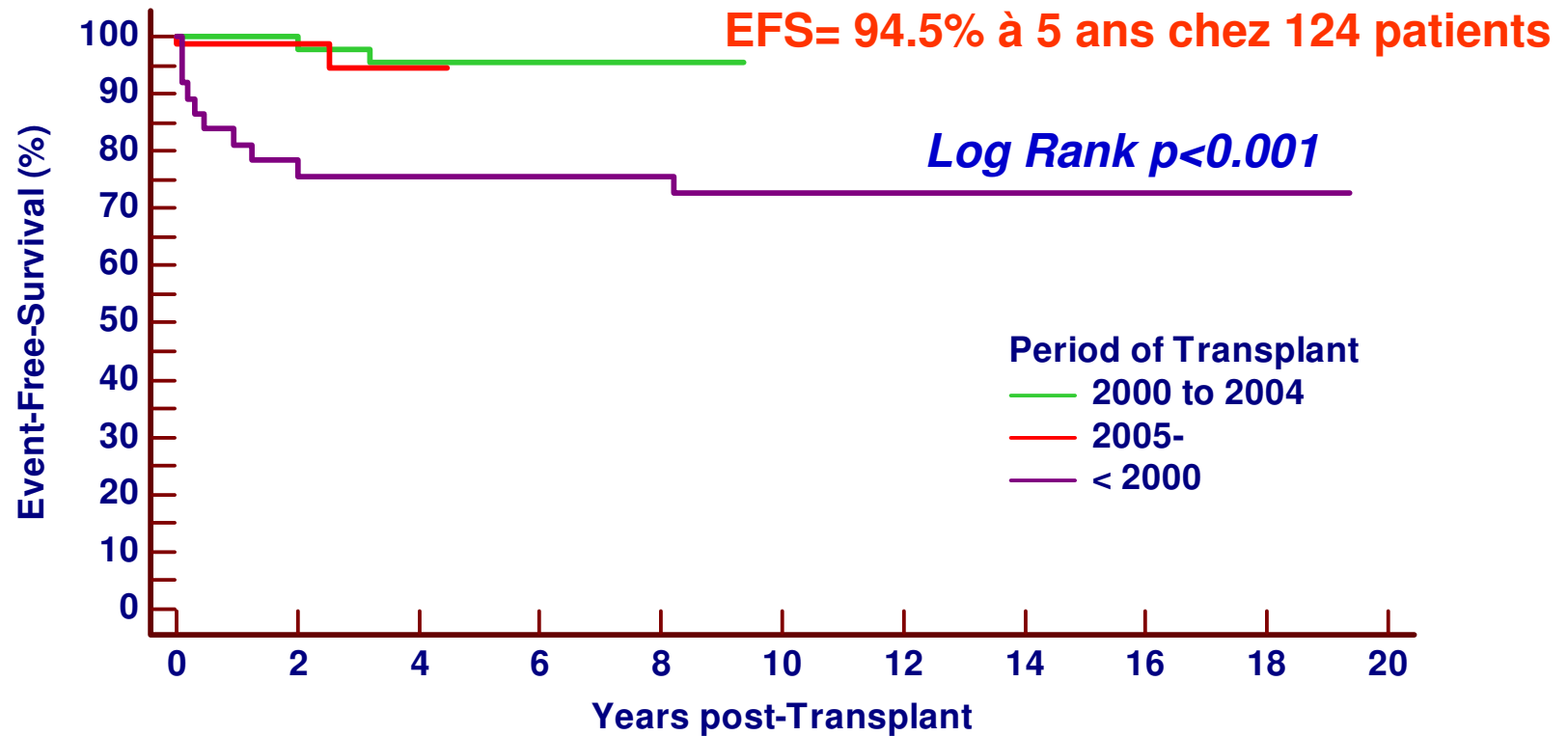
Group: 2005-

77 26 3 0 0 0 0 0 0 0 0

Group: < 2000

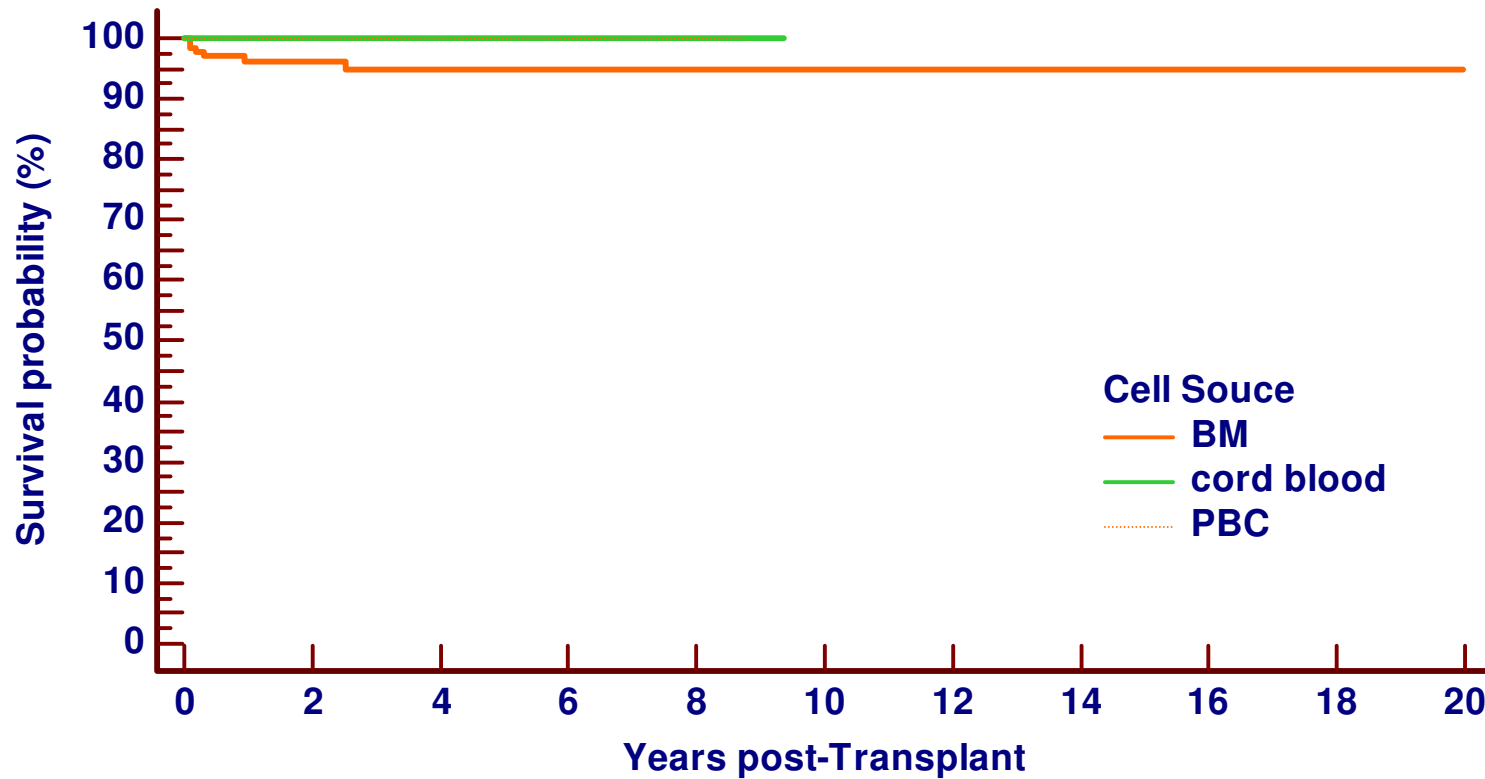
37 28 28 26 26 19 13 6 3 1 1

EFS (survie sans maladie) chez les 161 patients selon la date de greffe



| Number at risk | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|--|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Group: 2000 to 2004 | | 45 | 43 | 38 | 17 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Group: 2005- | | 77 | 26 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Group: < 2000 | | 37 | 28 | 28 | 26 | 26 | 19 | 13 | 6 | 3 | 1 | 1 |

Survie selon source greffon



Number at risk

Group: BM

139 86 62 42 34 23 17 9 5 3 1

Group: cord blood

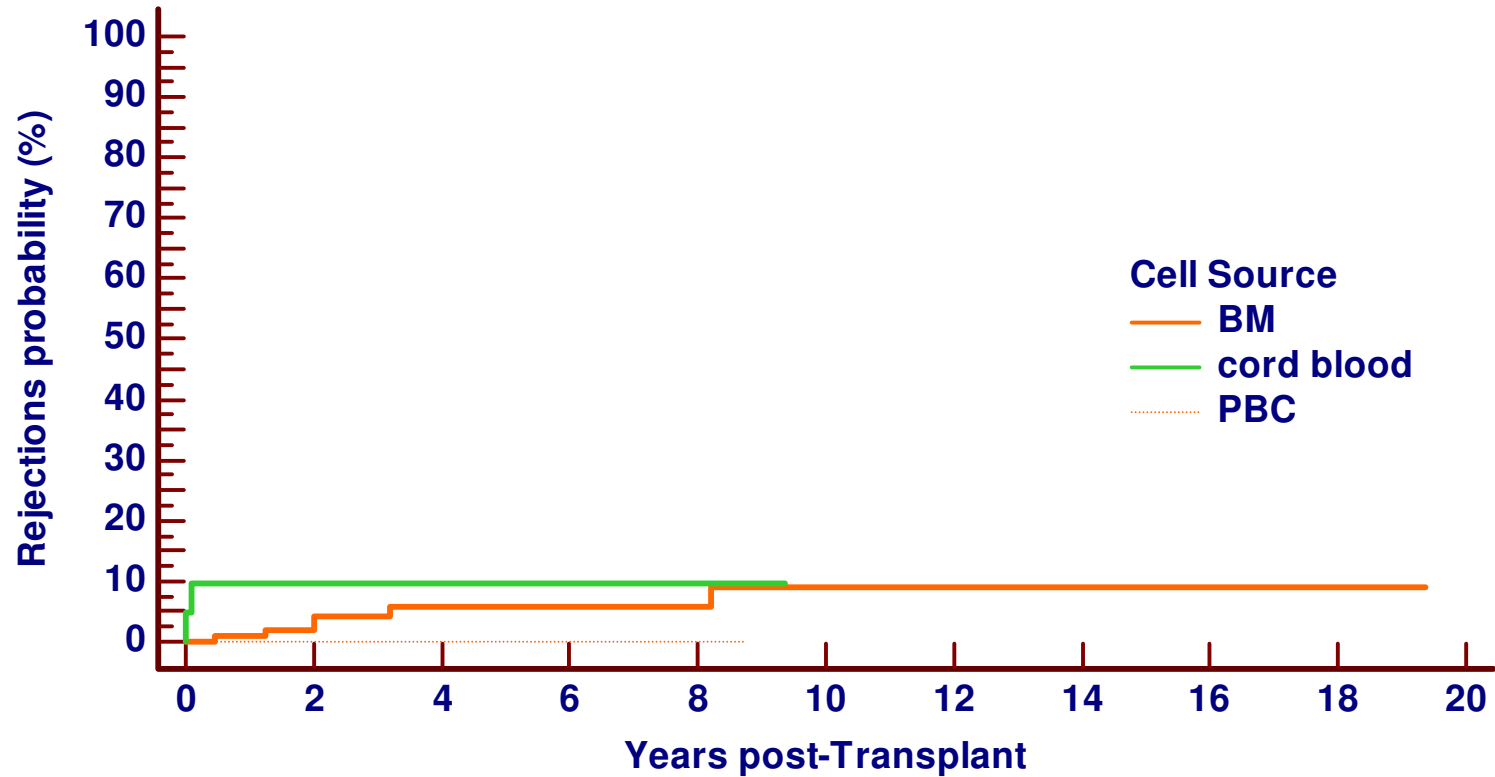
20 16 12 6 5 0 0 0 0 0 0

Group: PBC

1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0

SHIP Marseille 14-17 oct 2010

Rejets selon source greffon



Number at risk

Group: BM

139 82 57 37 31 19 13 6 3 1 1

Group: cord blood

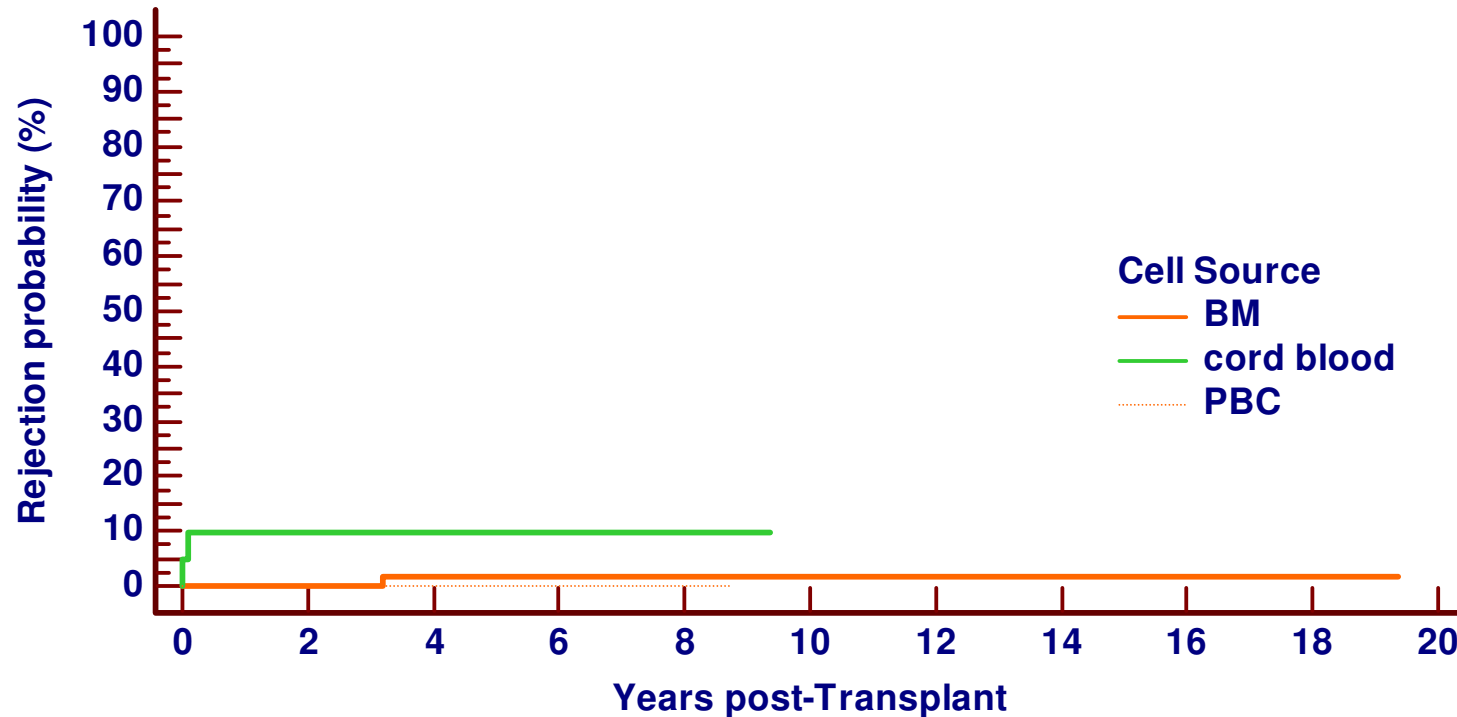
19 14 11 5 4 0 0 0 0 0 0

Group: PBC

1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0

Comparaison rejets selon source (conditionnés avec ATG)

ATG in CR



Number at risk

Group: BM

122 70 45 26 20 11 8 2 1 1 1

Group: cord blood

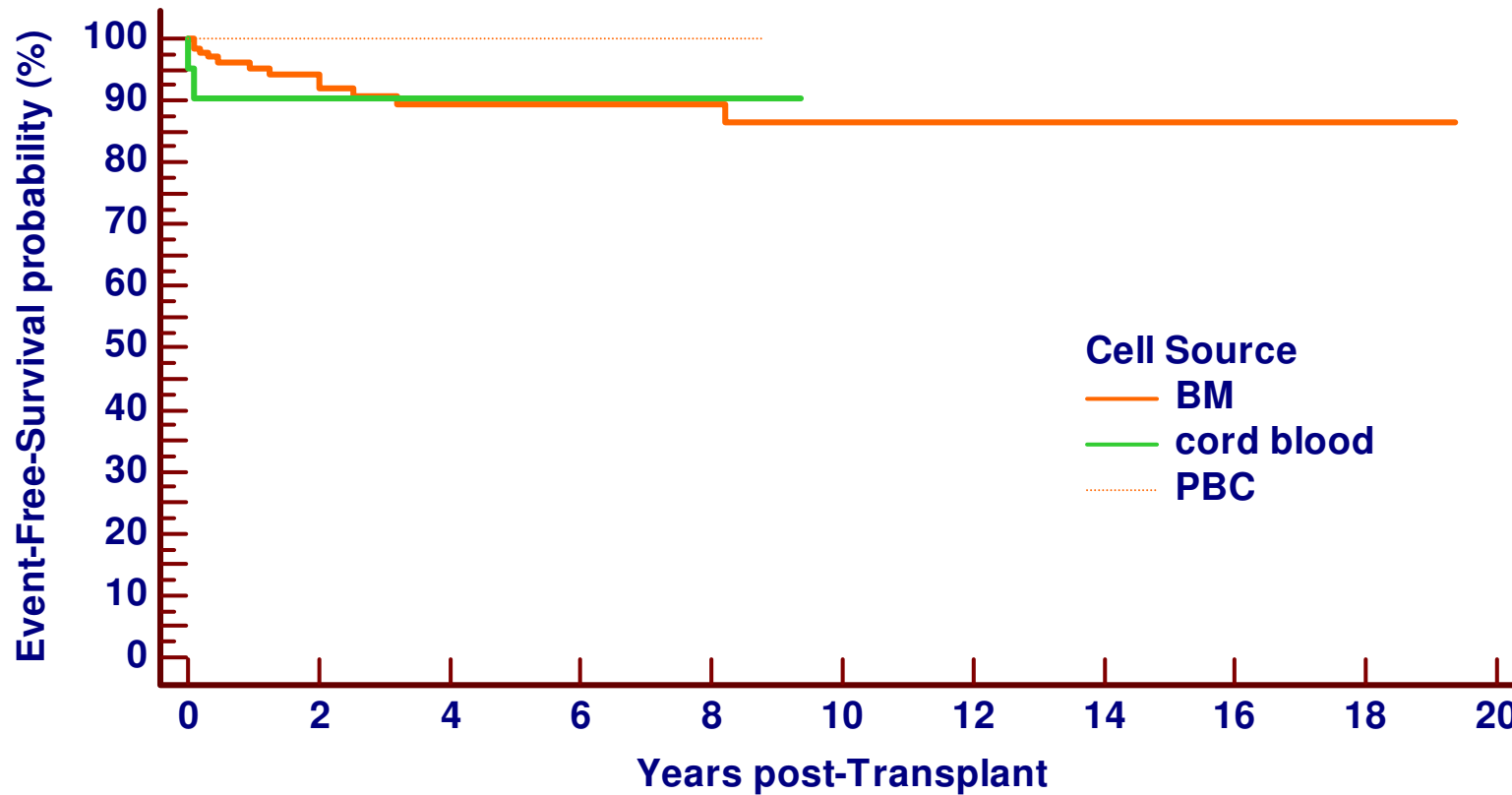
19 14 11 5 4 0 0 0 0 0 0

Group: PBC

1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0

SHIP Marseille 14-17 oct 2010

EFS selon source greffon



Number at risk

Group: BM

139 82 57 37 31 19 13 6 3 1 1

Group: cord blood

19 14 11 5 4 0 0 0 0 0 0

Group: PBC

1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0

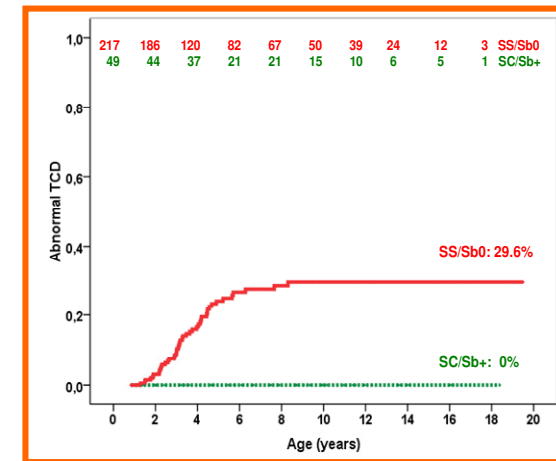
Indications 1



■ Vasculopathie cérébrale

□ Gros vaisseaux:

- AVC mais séquelles
- Sténoses détectées par DTC et confirmées par ARM
- Mais aussi DTC pathos (vit > 200 cm/sec) même si ARM normale (PHRC DrépaGrefe)

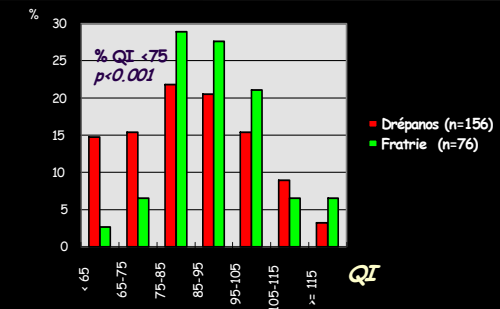


□ Microvaisseaux:

AVC infracliniques

- Retentissement cognitif

Comparaison patients SS vs fratrie répartition des QI totaux observés

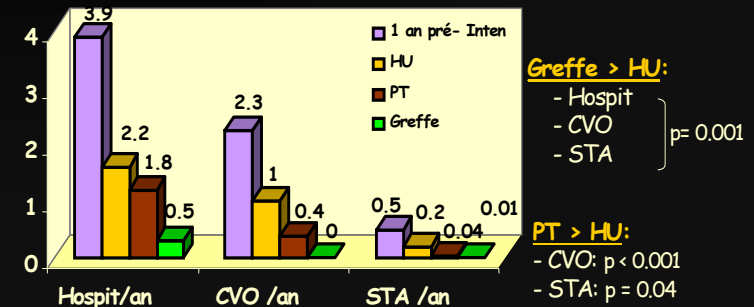


PHRC 95 multicentrique: ASH 2000 (J Child Neurol 2000)

Indications 2

- Ostéonécroses
 - Évolution meilleure sous prog. Transfu que sous Hydréa
 - Meilleure stabilisation en post-greffe
- Fréquentes CVO et/ou STA
 - Si persistent sous Hydréa
 - D'emblée ?
- Allo-auto immunisations et groupes rares U-
- $V_{maxIT} > 2.5$ m/sec?

Comparaison HU, PT et Greffe sur la fréquence des Hospit, CVO, STA

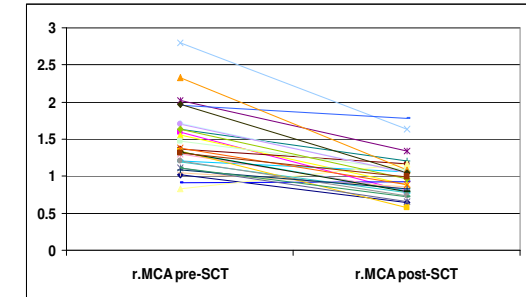


Efficacité Greffe > PT > HU
sur la fréquence des Hospit, CVO et STA

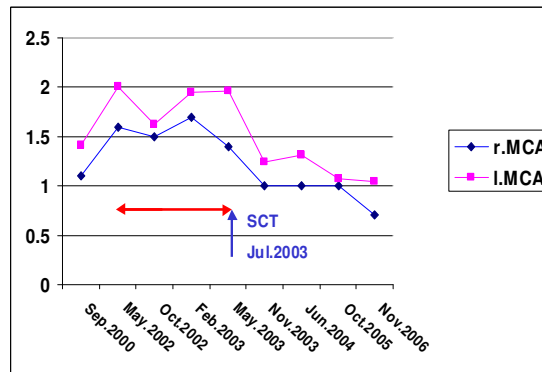
Evolution des vitesses artérielles



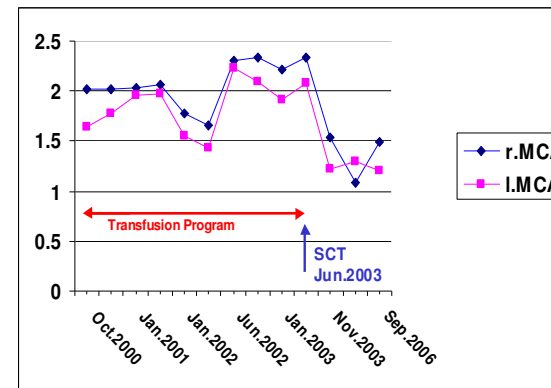
- Réduction significative 1 an post-Greffe chez 49 patients évaluables ($p < 0.001$)



- Normalisées à 3m. post-Greffe chez 2 patients qui gardaient des vitesses pathologiques malgré un programme transfusionnel prolongé



Patient PAD. Birth date: May 1999



Patient PUL. Birth date: Aug 1996

DrépaGreffe PHRC

- Drépanos SS Sb0 de moins de 15 ans
- Avec ATCD DTC patho > 200 cm/sec
- Avec fratrie
- 1 greffable pour 2 non greffables sous PT
- Comparaison à 12 mois
 - Vitesses artérielles
 - Nb patients à vitesse normalisée
 - Sténoses, ischémies, tests cognitifs
- CPP et AFSSAP OK
- Ouverture nov déc 2010
- Réunion de mise en place **Ven 17 décembre**
Créteil: bloquez la date ++++ Merci

Merci !!



Gérard Socié, Christelle Ferry, Régis Peffault de Latour, Eliane Gluckman, ...**St-Louis Paris**

Mathieu Kuentz, Nathalie Dhedin, Jean Paul Vernant **Créteil, la Pitié Paris**

Michel Duval, Karima Yakouben, Jean-Hugues Dalle, Florence Missud

Malika Benkerrou et al **Debré Paris**

Yves Bertrand, Corinne Pondarré, **Debrousse, Lyon**

Isabelle Thuret, Gérard Michel, **la Timone, Marseille**

Jean-Pierre Vannier, **Charles Nicoll, Rouen**

Pierre Bordigoni, **Vandoeuvre les Nancy**

Alain Fischer, Mariane de Montalembert, Valentin

Patrick Lutz, **Strasbourg**

Jean-Louis Stéphan, Claire Berger, **St-Etienne**

Emmanuel Plouvier, **Besançon**

Geneviève Margueritte, **Montpellier**

Dominique Bories, Mondor Créteil Chimierisme

Sylvie Chevret, Statistics St-Louis, Paris

Lena Coïc, Cécile Arnaud, Annie Kamdem, Isabelle Hau, Sophie

Lemerle, Centre de Référence CHI Créteil

Suzanne Verlhac:

