

Leçons apprises avec la Greffe Myéloablative



« Guérir, c'est possible ! »



Françoise BERNAUDIN

francoise.bernaudin@chicreteil.fr

Site: **drepagreff.fr**

Journée du 6 Octobre 2023

Au commencement....

démonstration de la possible guérison à partir d'un donneur HLA-identique de la fratrie

- 1ères greffes pour hemoglobinopathies dans la **thalassémie** *Thomas et al Lancet 1982, Lucarelli et al Lancet 1985, NEJM 1990*
- 1er cas greffé pour **LAM associée à drépanocytose** *Johnson et al 1984*
- 1ère série de **5 patients par les équipes Belges** conditionnés par Bu14-CY200 *Vermeylen et al Lancet 1988*
- **Début en France en 1988** (n=14 puis 26) *Bernaudin et al BMT1993 & 1997* et USA (n=22) *Walters et al NEJM 1996*
 - Réservé aux < 16 ans

Spécificités de la Greffe pour Drépanocytose

- **Maladie non maligne**
- But: remplacer les globules rouges “SS” par ceux “normaux” du donneur AA, AS ou AThal
- **Haut risque de rejet** car
 - moelle riche hyperplasique
 - patients non immunosupprimés
 - Beaucoup transfusés
- **GVH non souhaitable du tout**

87 premiers patients rapportés dans BLOOD en 2007

- Diminution du risqué de Rejet par addition de l'ATG

- De 22.6% à 3%

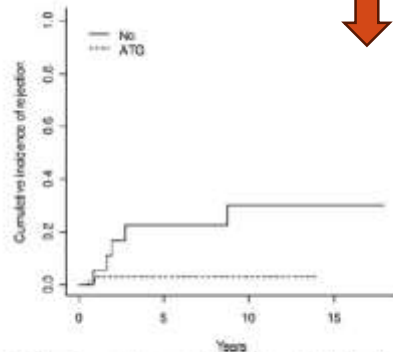


Figure 2. Comparison of the cumulative incidence of rejection in patients conditioned with and without antithymocyte globulin (ATG)-at 5 years 2.9% with ATG versus 22.6% without ($P = .002$).

- Amélioration résultats: Survie sans Drépanocytose depuis l'année 2000
95.3%

blood

2007 110: 2749-2758
Prepublished online Jul 2, 2007;
doi:10.1182/blood-2007-03-079665

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

Françoise Bernaudin, Gérard Socie, Mathieu Kuentz, Sylvie Chevret, Michel Duval, Yves Bertrand, Jean-Pierre Vannier, Karima Yakouben, Isabelle Thuret, Pierre Bordignon, Alain Fischer, Patrick Lutz, Jean-Louis Stephan, Nathalie Dhedin, Emmanuel Plouvier, Geneviève Margueritte, Dominique Bonies, Suzanne Verhac, Hélène Esperou, Lena Coic, Jean-Paul Vernant, Eliane Gluckman and for the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)

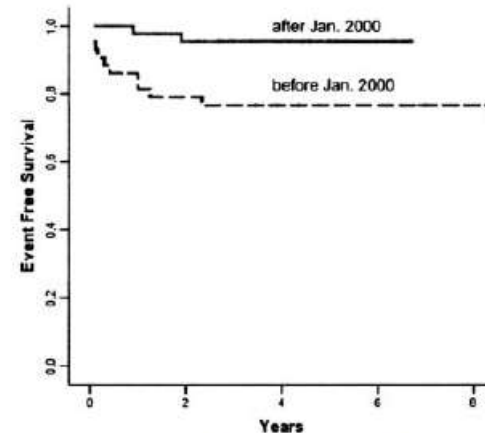
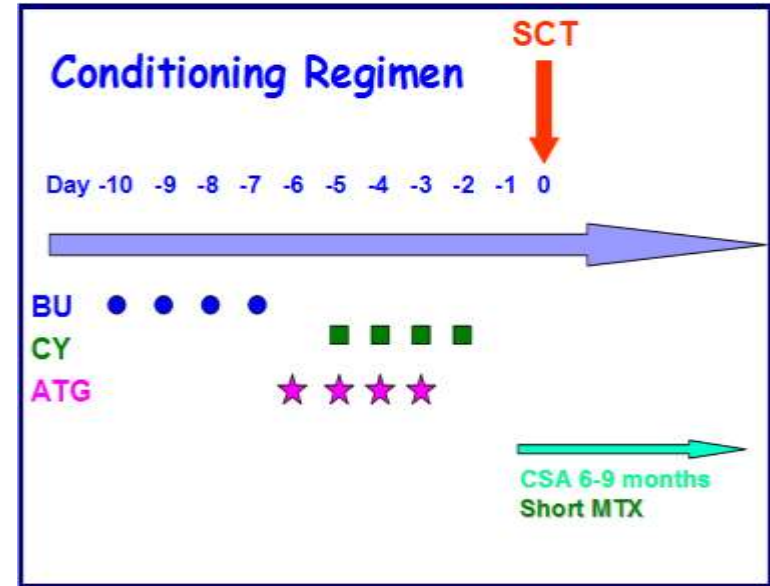


Figure 3. Comparison of Kaplan-Meier estimates of EFS in patients receiving transplants before ($n = 43$) and after January 2000 ($n = 44$): respectively 76.7% and 95.3% at 5 years ($P = 0.26$).

87 premiers patients rapportés dans BLOOD en 2007

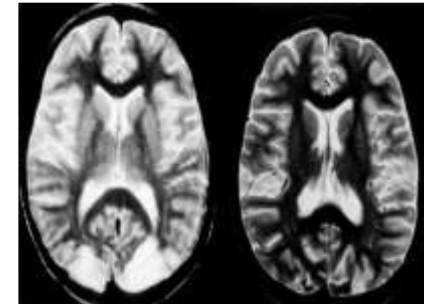
- **Mortalité** liée à la greffe n=6
 - 1 décès en aplasia de sepsis
 - 1 AVC hémorragique à J40 après sortie aplasie chez patient avec Moya-moya sévère
 - 4 décès de GVH compliquée à 2, 4, 12, 12 mois post-greffe
- Faible risque de décès en aplasia et mauvais résultats des condits non-myéloablatifs ds littérature → **Décision de poursuivre avec condit myéloablatif**



87 premiers patients rapportés dans BLOOD en 2007

- **Risque élevé précoce de convulsions (24%) et PRES**

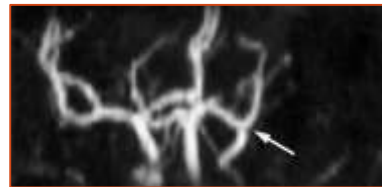
- Cécité corticale et imagerie IRM transitoires
- Risque accru par Stéroïdes (trait de GVH)
- Prévention durant le conditionnement et la ciclosporine
contrôle TA, magnésium, plaquettes $>50 \times 10^9/L$
- Indépendant de vasculopathie cérébrale sous-jacente et du taux de CSA
- Attitude préconisée: arrêt CSA si introduction steroids, remplacement par Cellcept



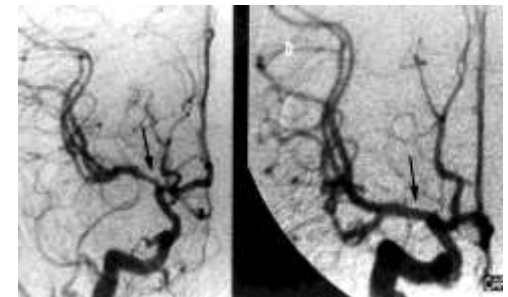
vec

- **Mais**

- Diminution significative des vitesses (-38 cm/s) , Pas de lésions ischémiques post-greffe
- Occlusions persistent

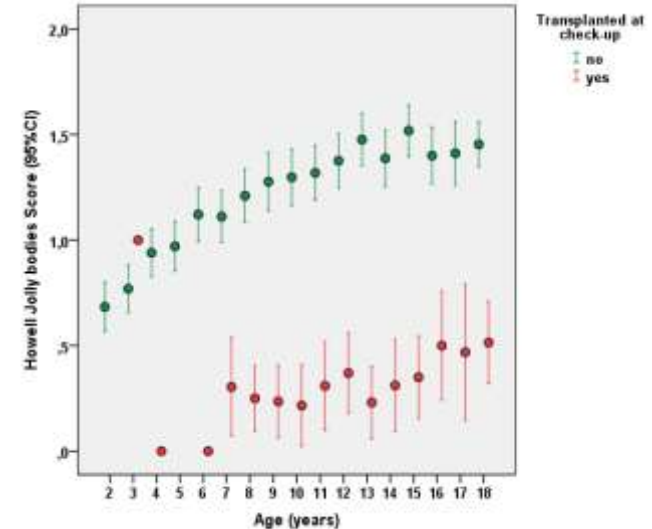


- Mais..... régression possible des sténoses



87 premiers patients rapportés dans BLOOD en 2007

- Récupération de la fonction splénique “inattendue”
 - Normalisation incorporation colloïdes marqués (^{99m}Tc)
 - Disparition des corps de Jolly
 - Confirmé par équipes belges *Ferster et al Blood 1993*
 - Score des corps de Jolly significativement plus bas chez les patients greffés que les non-greffés lors du suivi en HDJ au CHIC *Bernaudin et al et al EBMT 2022*



87 premiers patients rapportés dans BLOOD en 2007

● Garçons

- Croissance normale
- Puberté normale Testo, FSH, LH normaux
- Mais risqué infertilité → Cryopréservation testiculaire depuis **2010**

● Filles

- Post-pubères à la greffe → aménorrhée, insuffisance ovarienne nécessitant trait substitutif oestro-progestatif
- Prépubères à la greffe
 - Majorité ont nécessité recours à trait substitutive pour induction puberté
 - Mais pubertés spontanées possibles chez celles greffées avant l'âge de 10 ans
- Mais risqué infertilité chez toutes → Cryopréservation ovarienne introduite en **1998**
(Poirot et al)

Puis rapport à long terme de 234 patients (1988-2012)

Long-term event-free survival, chimerism and fertility outcomes in 234 patients with sickle-cell anemia younger than 30 years after myeloablative conditioning and matched-sibling transplantation in France



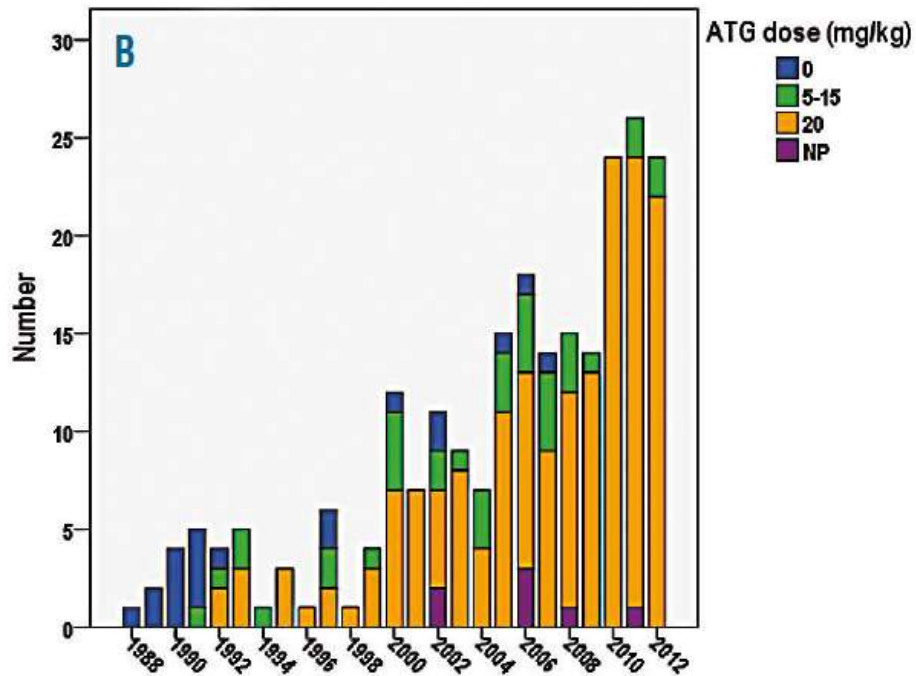
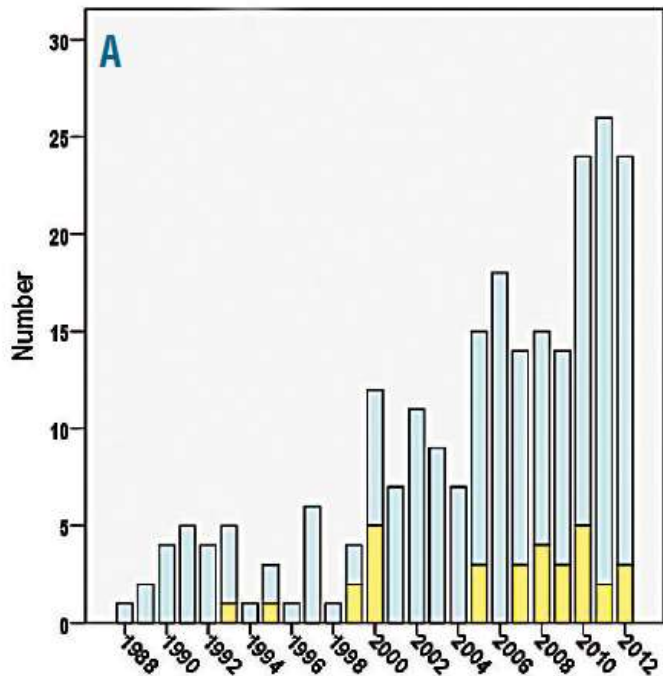
Ferrata Storti Foundation

Françoise Bernaudin,^{1,2} Jean-Hugues Dalle,³ Dominique Bories,⁴
Regis Peffault de Latour,² Marie Robin,² Yves Bertrand,⁵ Corinne Pondarre,^{1,5}
Jean-Pierre Vannier,⁶ Benedicte Neven,⁷ Mathieu Kuentz,⁸ Sébastien Maury,⁸
Patrick Lutz,⁹ Catherine Paillard,⁹ Karima Yakouben,³ Isabelle Thuret,¹⁰
Claire Galambrun,¹⁰ Nathalie Dhedin,^{2,11} Charlotte Jubert,¹² Pierre Rohrlich,¹³
Jacques-Olivier Bay,¹⁴ Felipe Suarez,¹⁵ Nicole Raus,¹⁶ Jean-Paul Vernant,¹¹
Eliane Gluckman,^{2,17} Catherine Poirot¹⁸ and Gérard Socié² for the Société
Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire

Haematologica 2020

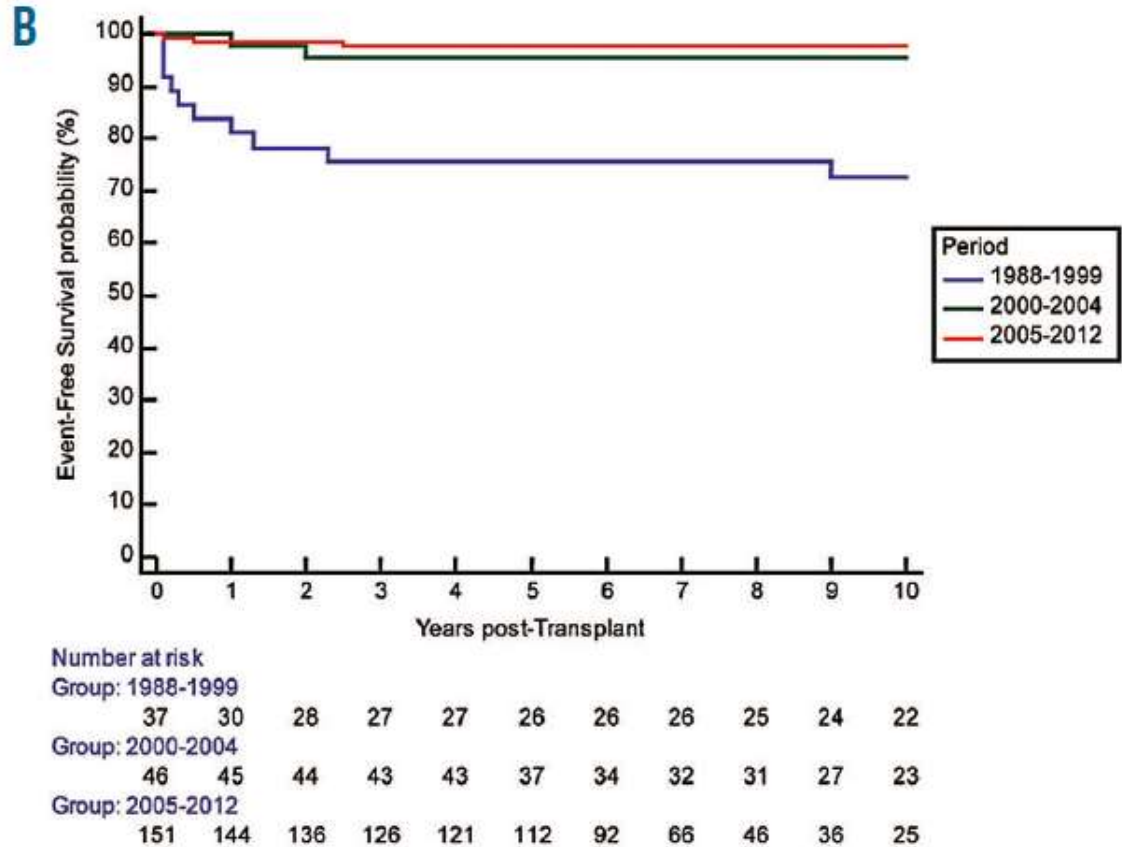
Volume 105(1):91-101

234 patients (1988-2012) âge et dose d'ATG



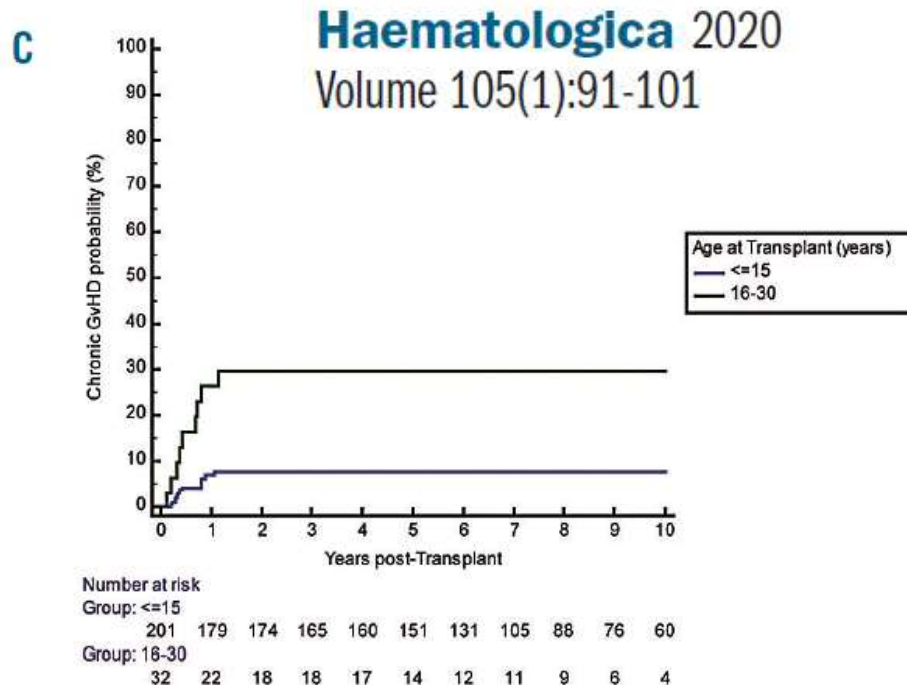
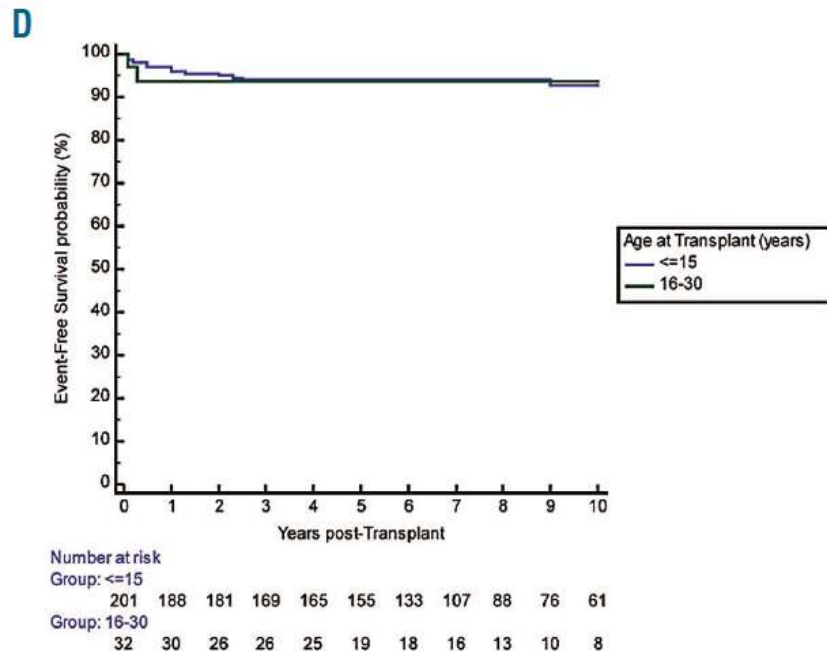
Survie sans Drépanocytose selon la période de greffe

Haematologica 2020
Volume 105(1):91-101



- Depuis l'année 2000 **survie sans Drépanocytose à 5 ans: 97.4%** (5%CI:95.0-99.8%)

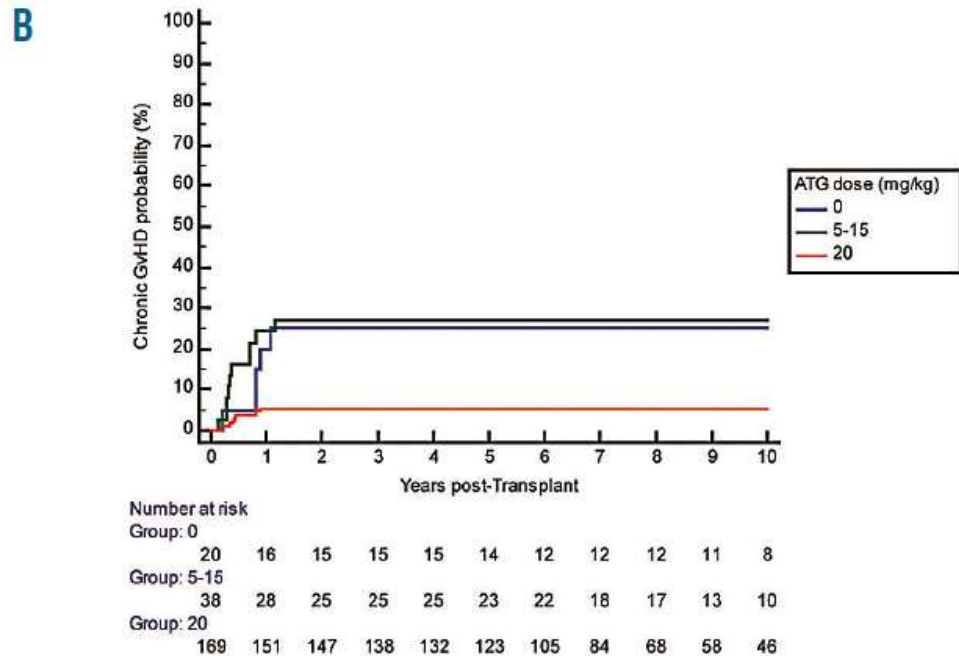
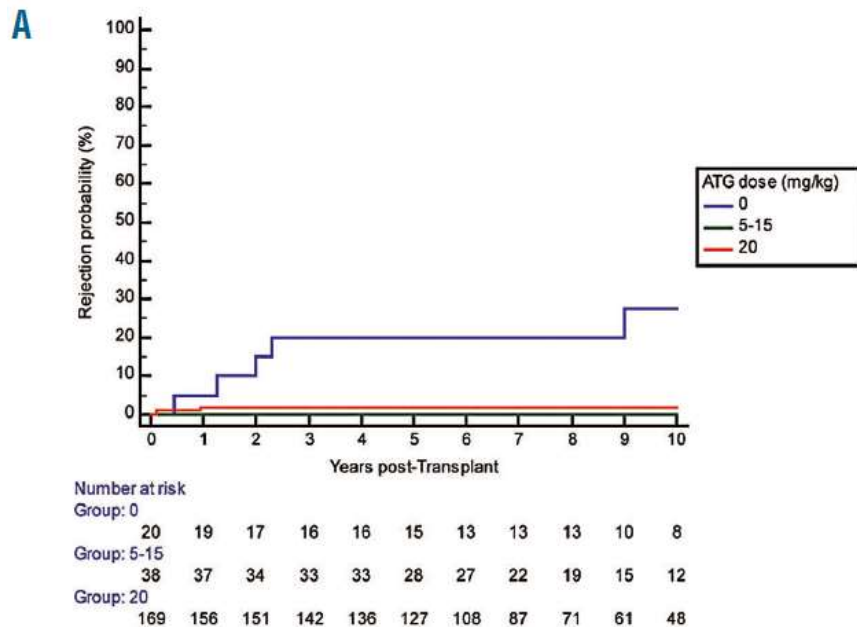
Survie sans Drépanocytose et GvH chronique selon l'âge



- Survie sans drépanocytose identique **97.4%** chez les 15-30 ans mais.....
- GvH chronique **7.6%** (95%CI: 3.8-11.4%) <15a vs **29.7%** (95%CI:13.1-46.3%) >15a

Rejet et GvH chronique selon dose ATG

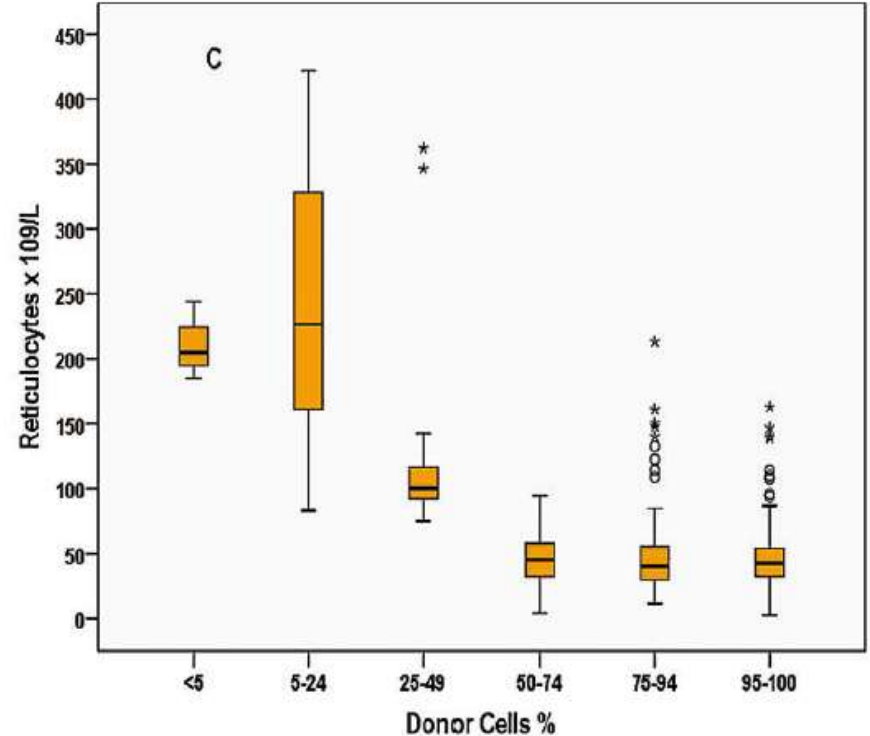
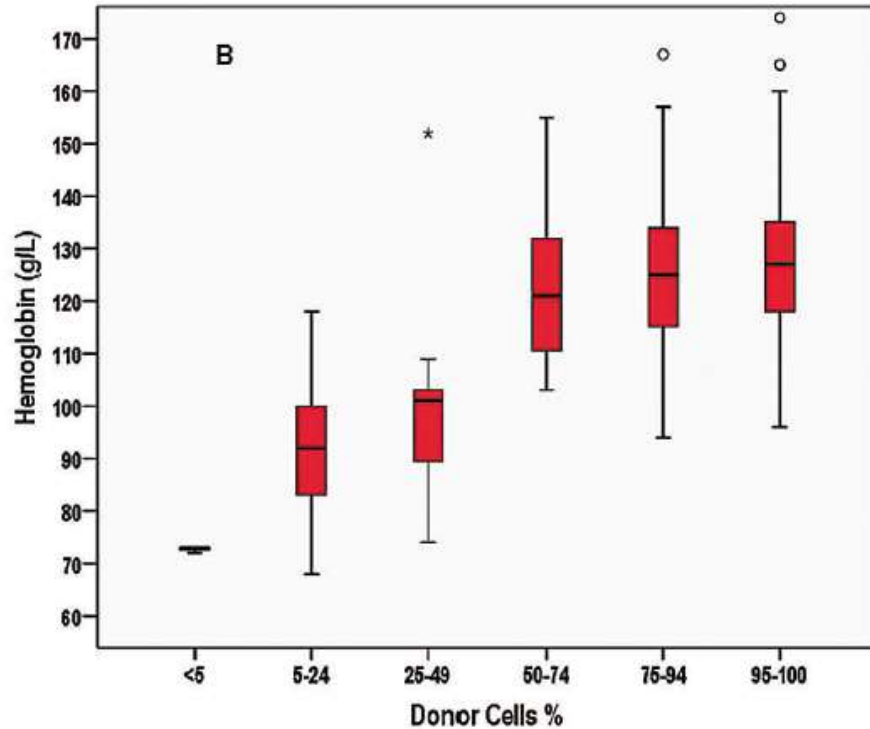
Haematologica 2020
Volume 105(1):91-101



- Risque de rejet identique avec les doses de 5-10 ou 20 mg/kg d'ATG
- Par contre risqué de GvH chronique significativement moindre avec 20 mg/kg vs 5-10

Anémie hémolytique et Chimérisme

Haematologica 2020
Volume 105(1):91-101



- Apparition d'un certain degré d'hémolyse quand % Donneur < 50%
- Par contre pas de CVO pour % Donneur > 20%

- **32 filles prépubères à la greffe**
 - 9/32 puberté spontanée
 - Age à greffe: 5.9 ans (2.6) vs 10.1 (1.1), $P=0.002$
- **20 femmes > 25 ans à dernière visite**
 - 4/20 (20%) ont eu 6 grossesses spontanées avec 5 naissances
 - environ 20 ans après la greffe
 - Âge à greffe 5.8-7.7
 - mais notion récente d'une grossesse spontanée chez une patiente greffée à 9 ans en 2005 il y a 18 ans
 - Et 3 naissances post-reimplantation ovarienne (2 grossesses à Besançon chez une patiente et une à Paris (Pr Poirot))
- **19 Hommes > 25 ans à dernière visite**
 - 3/19 paternité spontanée à 11,12 et 20 ans post-greffe