

Apport du protocole DREPAGREFFE



« Guérir, c'est possible ! »



Françoise BERNAUDIN
francoise.bernaudin@chicreteil.fr
Site: drepagreff'e.fr

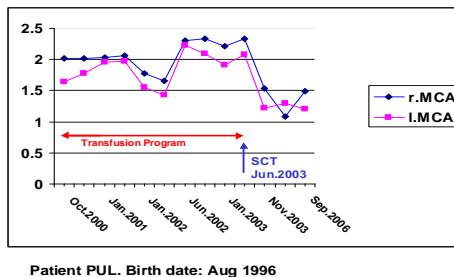
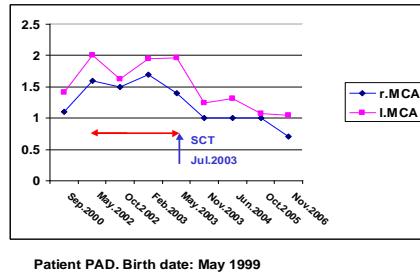
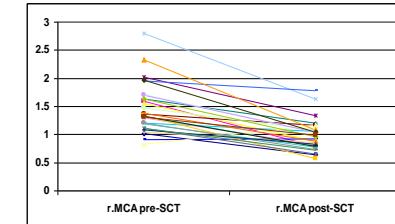
Journée du 6 Octobre 2023

PHRC appel d'offre 2008 Contexte 1 en 2008

- Enfants **SS/Sb0 avec DTC patho** ($TAMV \geq 200 \text{ cm/s}$)
 - 40% risque d'AVC dans les 3 ans *Adams NEJM 1992 and Ann Neurol 1997*
- **Programme Transfusionnel (PT)**
 - Réduit risque à < 2% *STOP 1, Adams NEJM 1998*
 - Comme observé dans la cohorte NN de Crêteil *Bernaudin et al Blood 2011*
- Mais de nouveau risque **AVC et récidives de DTC patho après arrêt PT**
 - *STOP 2 Adams NEJM 2005*
- Toutefois, **PT peut être switché vers HU** chez un sous-groupe de patients ayant normalisé DTC sous PT et en absence de sténose *Bernaudin et al Ped Radiol 2005*,

Contexte 2

- Greffe HLA= familiale en France avec conditionnement myéloablatif
 - 95.3% « guérison= survie sans drépanocytose à 5 ans depuis 2000 *Blood 2007*
- Amélioration de la vasculopathie cérébrale suspectée *Blood 2007*
 - Pas d'AVC ischémique et pas de lésions ischémiques post-greffe
 - Réduction des vitesses en moyenne de -38 cm/s chez les 49 patients explorés
 - Normalisation rapide des vitesses observée chez 2 patients qui avaient gardé des vitesses patho sous PT prolongé



- Aucun protocole prospectif comparant la maladie sous programme transfu à la greffe dans le monde
 - Risques des PT: Contamination virale Alloimmunisation, hyperhémolyse retardée, surcharge en fer
 - Risques de la greffe: Mortalité, GvH, Infertilité

Protocole prospectif national DREPAGREFFE

- **Financement**
 - PHRC appel offres 2008
 - 282 K€ alloués
 - Complément par Cordon de Vie et Pierre Fabre pour suivi 3 ans
- Centre recueil **data et statistiques** Hop St-Louis (Pr Chevret)
- **Centre clinique coordinateur: CHIC** (Dr Bernaudin)
- **Centres Investigateurs** pour le suivi de la drépanocytose
 - CHIC, Necker, Debré, K Bicêtre
 - Strasbourg, Marseille, Lyon, Bordeaux, Guadeloupe/Martinique
- **Centres greffeurs**
 - St-Louis, Debré, Necker, Strasbourg, Marseille, Lyon, Bordeaux
- CPP et AFSSAPS 27.07.2010
- Non-randomisé au sens strict
- Mais défini par le hasard d'avoir donneur fratrie HLA-identique « randomisation génétique »
- **Comparaison évolution vasculopathie cérébrale PT vs Greffe à 1 et 3 ans**
- **Mesures d'Objectif primaire**
 - Vitesse maximale à 1 an
 - % patients ayant normalisé vitesses (<170cm/s)
- Mesures d'Objectifs secondaires
 - Vitesses à 3 ans, score sténoses, lésions ischémiques, AVC
 - Tests cognitifs
 - Qualité de vie
 - Facteurs d'hypoxie

DREPAGREFFE Trial (NCT 01340404)

- **Critères Inclusion**
 - SS/Sb0 < 15 ans avec ATCD de DTC patho (velocities \geq 200 cm/sec)
 - Sous PT maintenant HbS <30% et Hb 9-11g/dL
 - Ayant au moins 1 fratrie non drépa issue de ses 2 parents
 - Parents consentant pour typage HLA-familial et la greffe si donneur HLA= ou poursuite PT au moins 1 an en absence de donneur
 - AVC non exclus
- **Initialement**
 - 63 inclusions prévues avec rapport 2 PT pour 1 greffé car chance estimée de donneur à 30%
- **Amendement Fév 2013**
 - Ajout exploration Carotide Interne extracrânienne (Doppler et ARM cervicale)
 - Inclusions prolongées jusqu'en Juin 2013
 - Participation patient accrue de 12 à 36 mois
 - Rapport Greffe vs PT 1/1 car donneur dans près de 50% cas

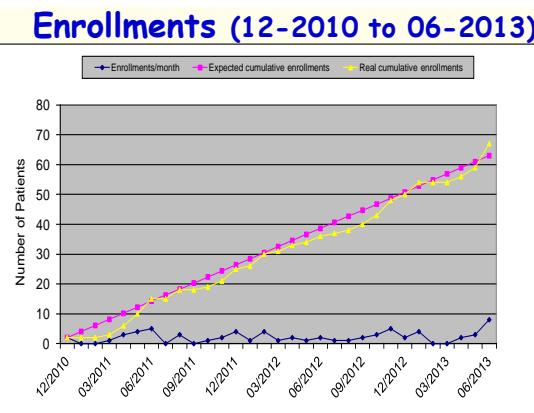
DREPAGREFFE Trial

- **DTC par fenêtre temporale et Doppler cervical via approche sous-mandibulaire**
- **IRM/ARM cérébrale et ARM cervicale at T0, 1 et 3 ans**
- **Sténose** définie comme rétrécissement $\geq 25\%$
- **Score sténose de 0 à 32 défini comme somme des scores dans les 8 artères (Droite et Gauche)**
 - Artère cérébrale moyenne (ACM)
 - Artère cérébrale antérieure (ACA)
 - Carotide interne (CI) et
 - Carotide interne extracrânienne (eICA).
- **0 = pas sténose; 1 = sténose légère (25–49%); 2 = sténose modérée (50–74%); 3 = sténose sévère (75–99%); et 4 = occlusion**



DREPAGREFFE

• Inclusions

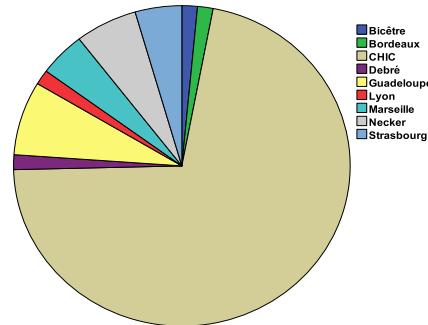


• A l'inclusion

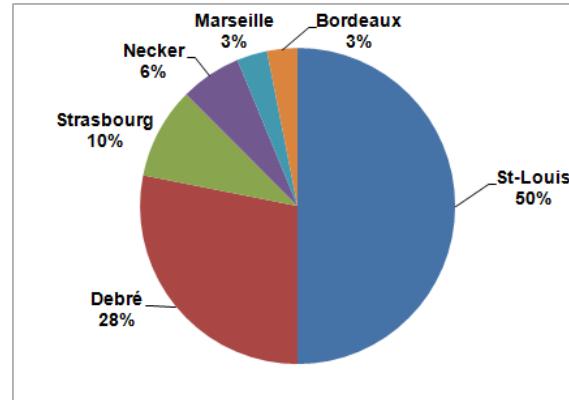
- 67 patients, dont 7 avec ATCD d'AVC

	Patients
n	67
Gender F/M	35/32
History of Overt Stroke	7/67
	Mean (SD)
Age at abn TCD (TP initiation)	5.5 (2.5)
Max velocities at TP initiation	218 (26)

Centres Investigateurs



Centres Greffeurs



Evènements durant la 1^{ère} année post-inclusion

- **Bras PT (n=35)**

- Pas d'AVC, pas de décès
- Coma hyperammoniélique réversible (n=1)
- Nécrose papillaire (n=1)
- Infection primaire CMV avec cytolye (n=1)
- Pneumonie (n=1)

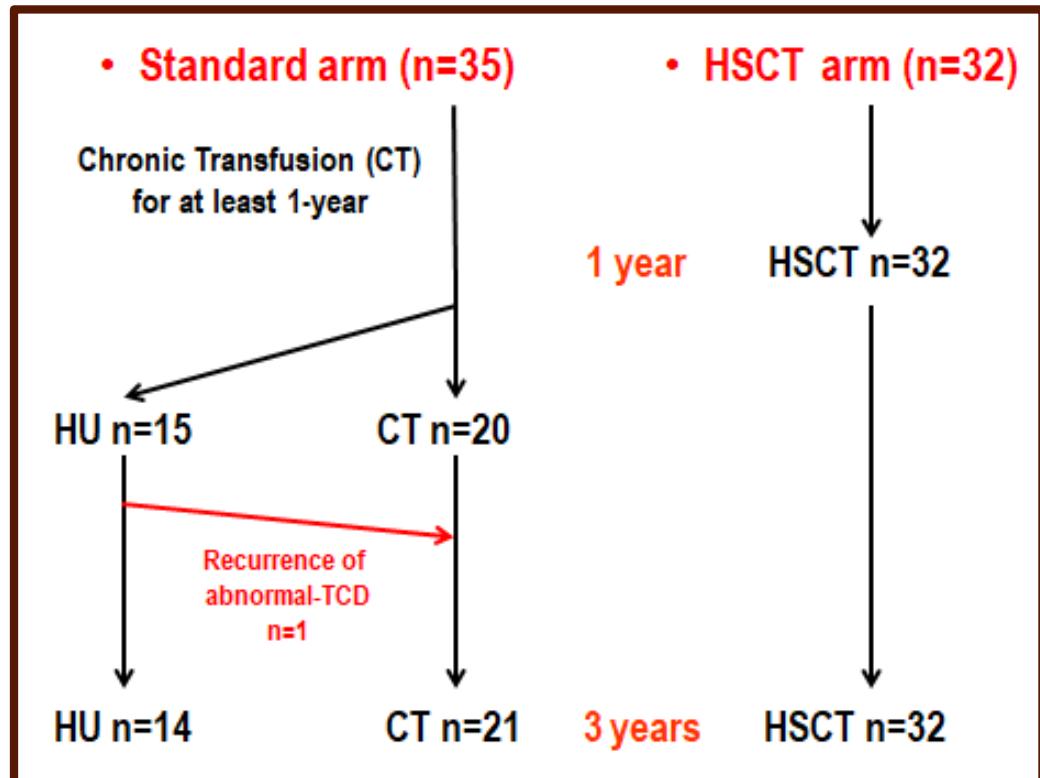
- **Bras Greffe (n=32)**

- 100% prise, aucun décès, aucun rejet
- GvHA \geq II (n=3), aucune GvH chronique
- Pas d'AVC, convulsions (n=2)
- Replications virales :CMV (n=9), EBV (n=5, dont 3 traitées, ADV (n=1)
- Aspergillose (n=1)
- Hematemese, Pneumonie (=1)
- Cystite Hémorragique (n=4)
- Anémie Hémolytique transitoire (n=1)
- Thrombopénie prolongée réversible (n=1)
- Paralysie faciale périphérique (n=1)

Follow-up après 1^{ère} année

- Bras PT → « standard »

- Au moins 12 mois de PT
- Si vitesses normalisées
- Et absence de sténoses
- Switch possible vers HU
 - Choix laissé à l'investigateur

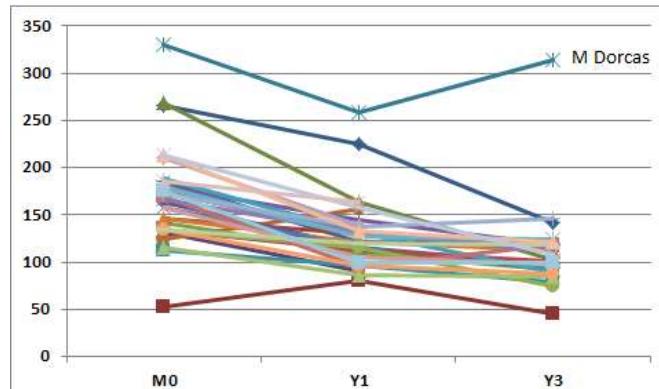


Evolution des Vitesses

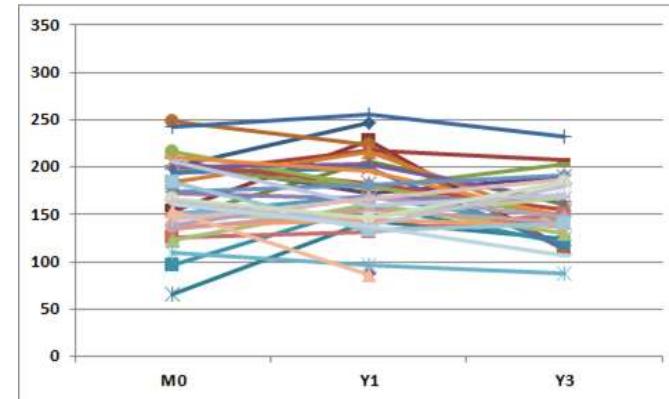
- **Objectif primaire**

- TAMV dans l'artère avec **vitesse la + élevée**, significativement + basses après greffe que sous PT à 1 et 3 ans différence **-44.3 cm/s (p<.001)** à 3 ans

Bras Greffe



Bras Standard



JAMA
2019

- **Proportion de patients ayant normalisé vitesses (<170 cm/s) + grande post-greffe**
 - à 1 an 27/32 (84.4%) bras greffe vs 17/35 (48.6%) bras PT, **P=0.002**
 - à 3 ans: 27/31 (87.1%) bras greffe vs 19/33 (57.6%) bras standard, **P=0.012**

Evolution globale du score des Lésions Ischémiques et Sténoses

- Delta (moy DS) du score des lésions (T3 ans –T0)

Bras Greffe	Bras Standard	
-0.10 (0.30)	+ 0.06 (0.35)	<i>P=0.058 NS</i>

- Nouveaux patients avec lésions

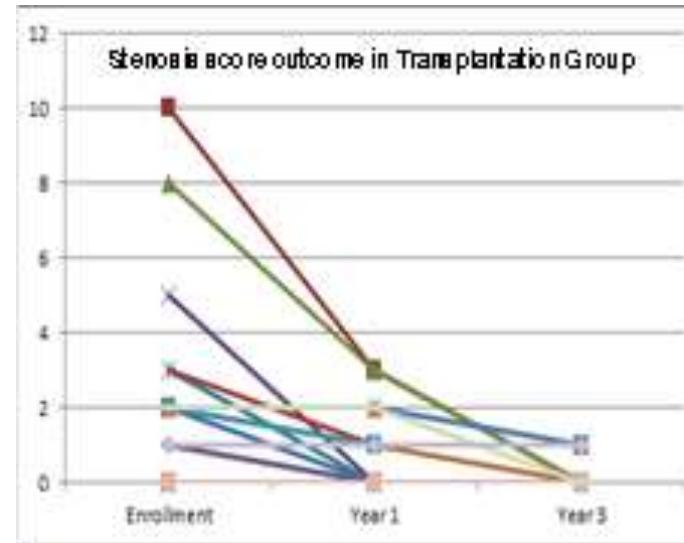
Bras Greffe	Bras Standard	
0	+3	<i>NS</i>

- Evolution globale des sténoses

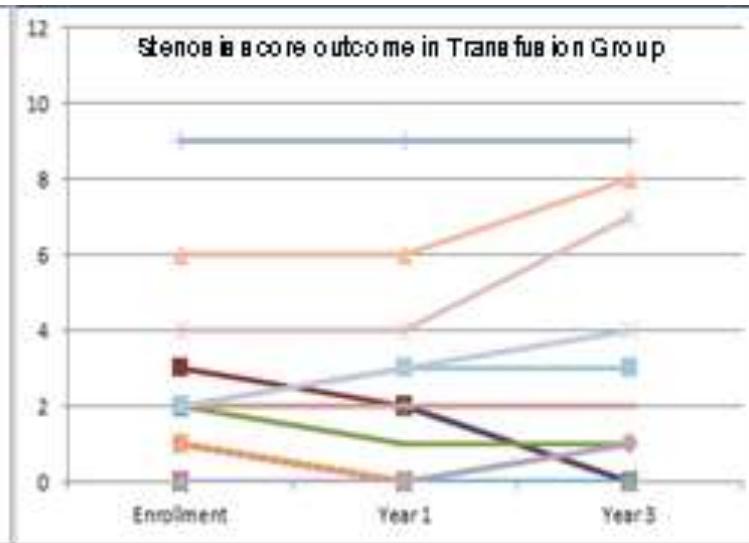
	No-Stroke Patients (n=60)			Stroke-Patients (n=7)		
	CT	HSCT	<i>p</i>	CT	HSCT	<i>p</i>
Delta of Intracranial Stenosis Score (Year 3-Enrollment), mean (SD)	0.03 (0.9)	-1.22 (2.5)	0.008	0.0 (3.2)	3.25 (1.0)	0.057

Patients sans ATCD d'AVC: évolution du score des sténoses

Greffé



Standard



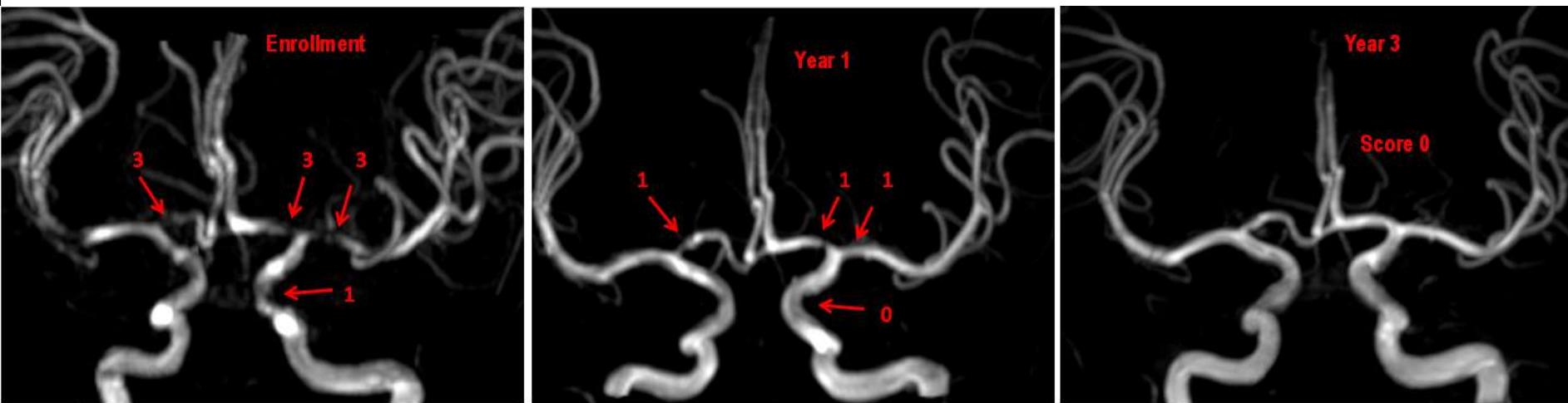
(P=.035)

- Pas d'aggravation des sténoses
- Amélioration chez 13/14, stable chez 1 patient

- Aggravation chez 6 patients
- De plus, apparition de sténose chez 2 patients

Verlhac et al BJH 2020

Exemple d'évolution post-greffe



- Disparition des sténoses en post-greffe
- Score sténoses

10 à l'inclusion.....

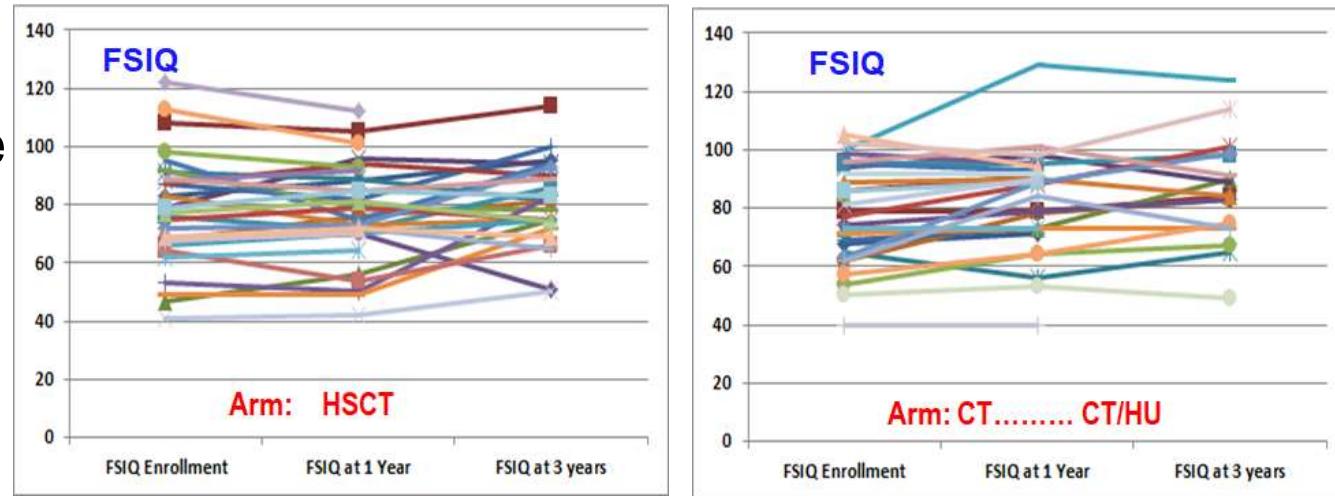
3 à 1 an.....

0 à 3 ans

Evolution des Performances Cognitives

- QI total

Pas de différence entre les 2 bras



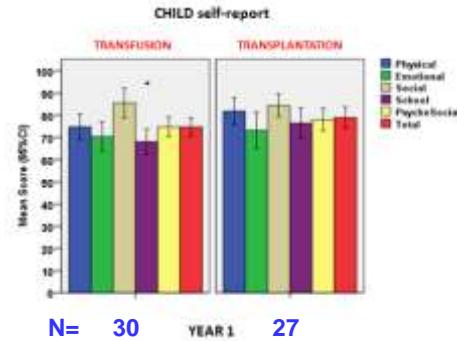
- Détail

Amélioration significative de la vitesse de traitement plus importante en post-greffe que ds trait standard

n	Delta (1 year-Enrollment)		p	Delta (3 years - 1 year)		p
	CT	HSCT		CT-HU	HSCT	
	Median [IQR]			Median [IQR]		
Verbal Comprehension Index: VCI	3.0 [-4.5-10.5]	2.0 [-2.0-8.0]	NS	4.5 [-3.2-11.2]	5.5 [-6.0-10.2]	NS
Perceptual Reasoning Index: PRI	2.0 [-1.5-9.0]	0.0 [-7.0-8.0]	NS	2.0 [-5.2-21.2]	6.0 [-4.7-13.5]	NS
Working Memory Index: WMI	-3.0 [-10.5-10.0]	0.0 [-12.0-7.5]	NS	0.0 [-7.5-9.2]	7.0 [0.0-15.2]	NS
Processing Speed Index: PSI	6.0 [-2.5-12.0]	3.0 [-8.5-10.0]	NS	0.0 [-13.0-3.7]	4.5 [-3.2-15.0]	0.02
Full Scale IQ: FSIQ	3.0 [0.0-8.0]	1.0 [-5.0-4.0]	NS	3.5 [-5.2-10.2]	5.0 [-3.5-16.5]	NS

Evolution de la Qualité de Vie (greffe vs standard)

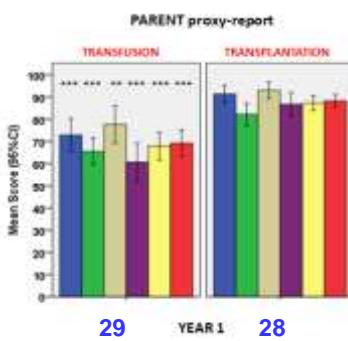
Total Scores at 1 year



N= 30 YEAR 1 27

- Physical, $p=0.050$
 - pain, $p=0.006$
 - energy, $p=0.021$
- School, $p=0.031$ Miss school because
 - not well ($p=0.029$)
 - hospital ($p=0.001$)

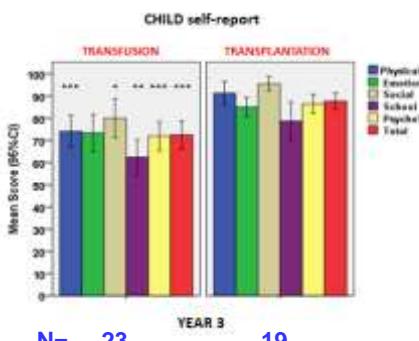
ASH 2017 Atlanta "Drepagreffe" AP-HP n° NCT 01340404



N= 29 YEAR 1 28

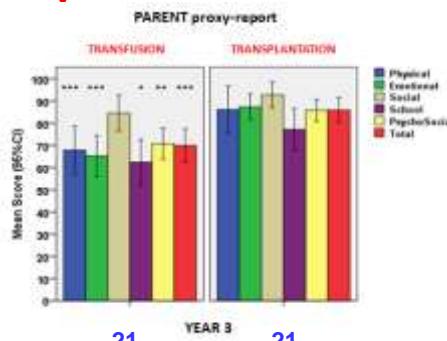
- Physical, $p<0.001$
- Emotional, $p<0.001$
- Social, $p=0.006$
- School, $p<0.001$
- Psychosocial $p<0.001$
- Total score, $p<0.001$

Total Scores at 3 years



N= 23 YEAR 3 19

- Physical, $p=0.001$
- Social, $p=0.011$
- School, $p=0.003$
- Psychosocial, $p=0.001$
- Total Score, $p=0.001$



N= 21 YEAR 3 21

- Physical, $p=0.001$
- Emotional, $p<0.001$
- School, $p=0.031$
- Psychosocial, $p=0.002$
- Total Score, $p=0.001$

ASH 2017 Atlanta "Drepagreffe" AP-HP n° NCT 01340404

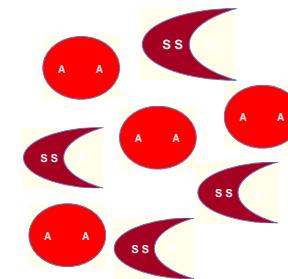
- **Enfant:** moins de douleurs, meilleure énergie, moins d'absences scolaires dès 1 an et à 3 ans, les 4 domaines physiques, émotionnels, psychosociaux et scolaires significativt meilleurs
- **Parents:** 5 domaines meilleurs dès la première année

Conclusions

- Durant les 3 ans de follow-up: **ni décès, ni AVC** dans 2 groupes
- **Evolution des vitesses** significativement **meilleure** et normalisée chez une plus grande proportion de patients
- Tendance à meilleure évolution des lésions ischémiques
- **Réduction du score de sténoses** plus important significativt après greffe chez patients sans ATCD d'AVC
- Performances cognitives similaires, sauf vitesse de traitement meilleure en post-greffe
- **Qualité de vie très significativement meilleure** en post-greffe surtout à 3 ans
- **Greffé recommandée** chez patients ayant donneur HLA= et ATCD de DTC patho, particulièrement en cas de sténose
- **Réévaluation des patients à 10 ans en cours** (Drépagreffé-2) financement ABM et Pfizer

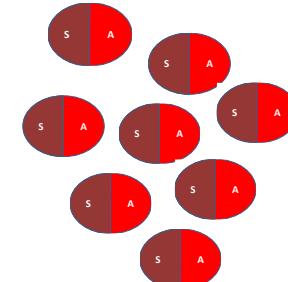
Conclusion 2

- Ces résultats suggèrent que la suppression totale de l'érythropoïèse SS chez le receveur par la greffe d'une érythropoïèse normale AA ou AS est le **traitement de choix** des patients avec vasculopathie cérébrale



Transfused SS patient

50% HbS
but so
different



Transplanted patient
with AS donor



no more sickle cells

Merci

Centres Drépano

Necker: Valentine BROUSSE,
Mariane de MONTALEMBERT

Bicêtre: Corinne GUITTON

Debré: Florence MISSUD

Strasbourg: Catherine PAILLARD

Marseille: Isabelle THURET

Bordeaux: Camille RUNEL

Lyon: Corinne PONDARRE

Guadeloupe: Marie PETRAS

Martinique: Gisèle ELANA

CHIC-Créteil: Cécile ARNAUD,

Annie KAMDEM, Corinne PONDARRE,

Françoise BERNAUDIN

Centres Greffe

St-Louis: Régis PEFFAULT,
Gérard SOCIE

Debré: Jean-Hugues DALLE,
Karima YAKOUBEN

Necker: Bénédicte NEVEN

Strasbourg: Catherine PAILLARD

Marseille: Claire GALAMBRUN

Bordeaux: Charlotte JUBERT



Imagerie

CHIC-Créteil: Suzanne VERLHAC

Debré: Monique ELMALEH

Strasbourg: Flaviu GABOR

Necker: David GREVENT

Bordeaux: Jean-François CHATEIL

*Special Thanks
to the Children and
to Transplantation
which allows to say.....
Good Bye to the disease*