



Un projet de recherche translationnel « from bench to bedside »

Slimane Allali
Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

15/12/2023

Service de Pédiatrie générale et maladies infectieuses, Sickie Cell Center, Hôpital Necker-Enfants malades
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Université Paris Cité, Paris, France

Laboratory of molecular mechanisms of hematologic disorders and therapeutic implications
IMAGINE Institute – INSERM U1163 - Pr Olivier Hermine



Mastocytes et drépanocytose ?



- **Hyperalgésie** similaire à celle des **mastocytoses systémiques**



- ↑ **histamine** et **substance P** plasmatiques : ↑↑ pendant les crises vaso-occlusives ?

Enwonwu, Clin Chim Acta 1991

Michaels, Blood 1998

- Signes de **MCAS** chez les **patients drépanocytaires**

Afrin, Am J Med Sci 2014

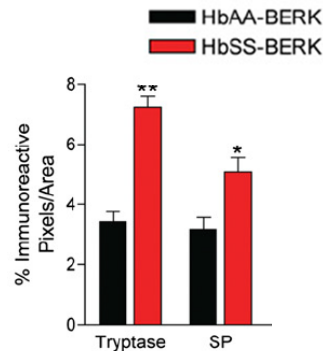
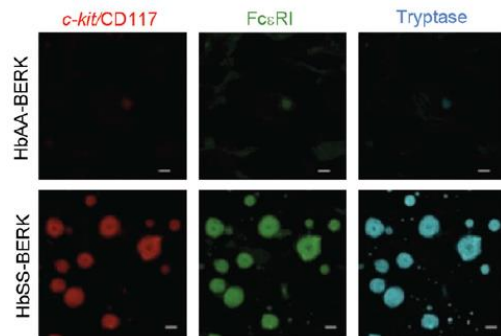
- Patient traité par **imatinib** pour une LMC : régression des crises vaso-occlusives

Stankovic, Br J Haematol 2011

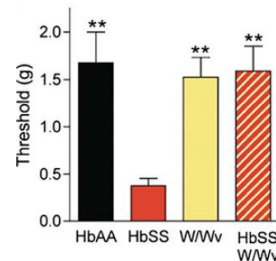
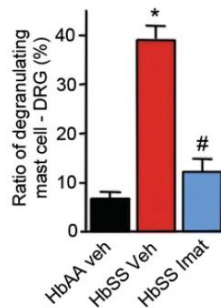
Mastocytes et modèle murin drépanocytaire

- ↑ **mastocytes** dans la peau

- ↑ **tryptase** et **substance P**



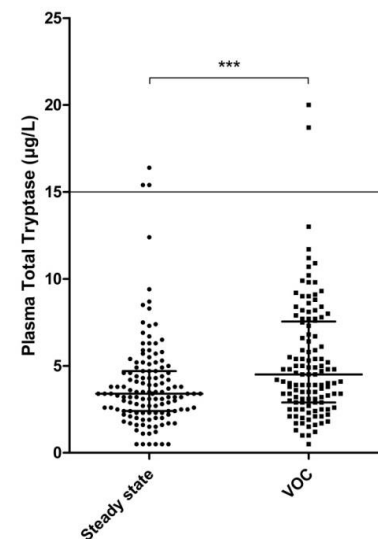
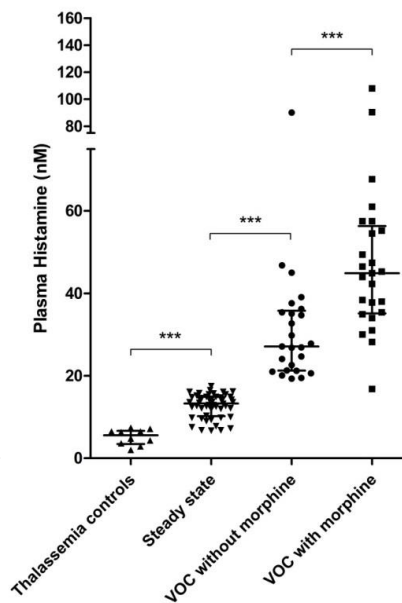
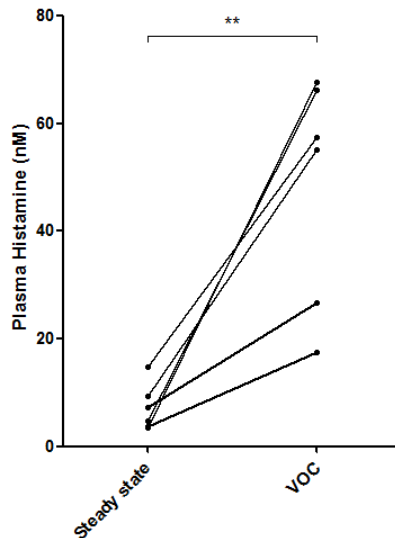
- **Imatinib** (inhibiteur de c-kit) :
 - ↓ dégranulation
 - ↓ substance P, IL-1 β , IL-6, TNF- α
 - ↓ hyperalgésie cutanée



n = 247
(Necker-Tenon)

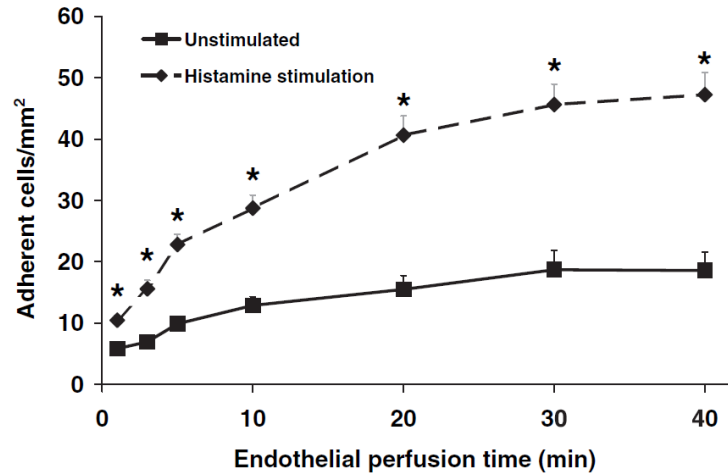
Tryptase

Enfants

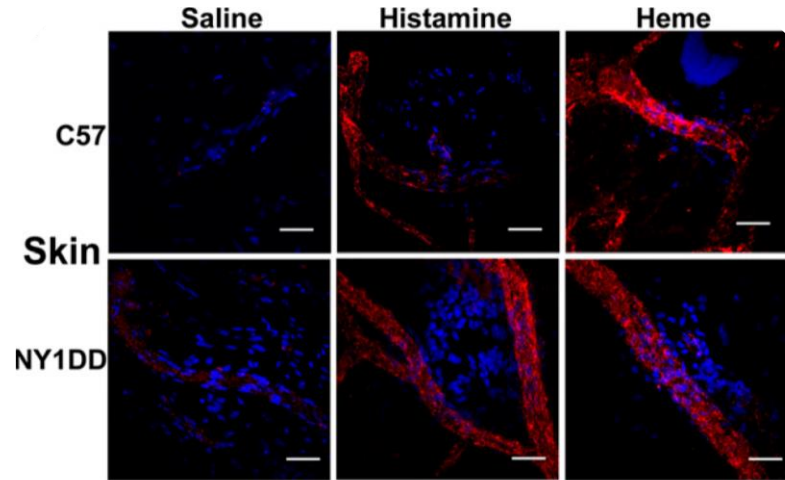


Activation mastocytaire ?

Histamine : marqueur ou acteur de la CVO ?



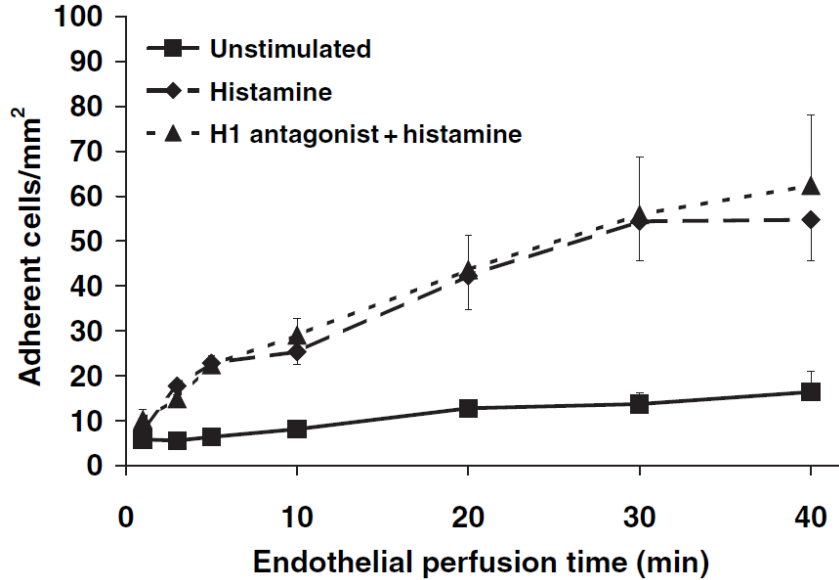
Wagner, BJH 2006



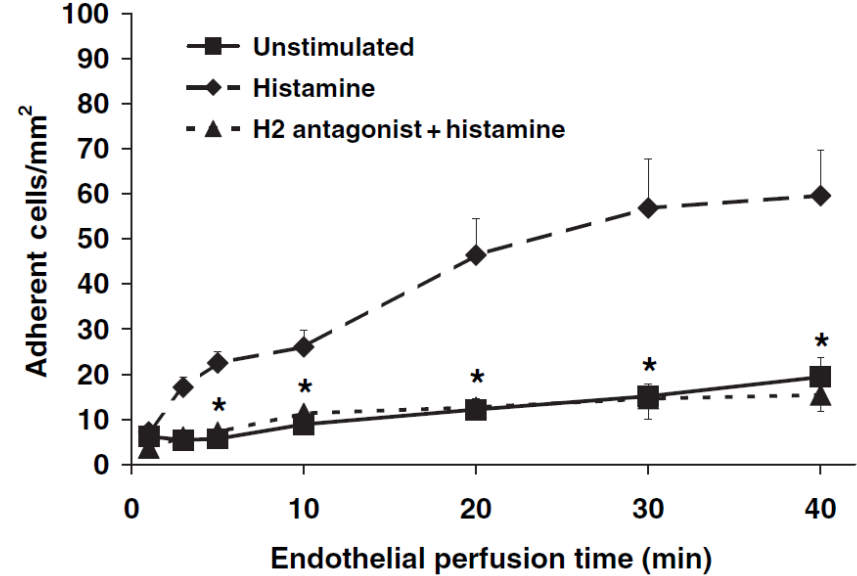
Belcher, Blood 2014

Action de l'histamine médiée par quels récepteurs ?

Anti-H1



Anti-H2

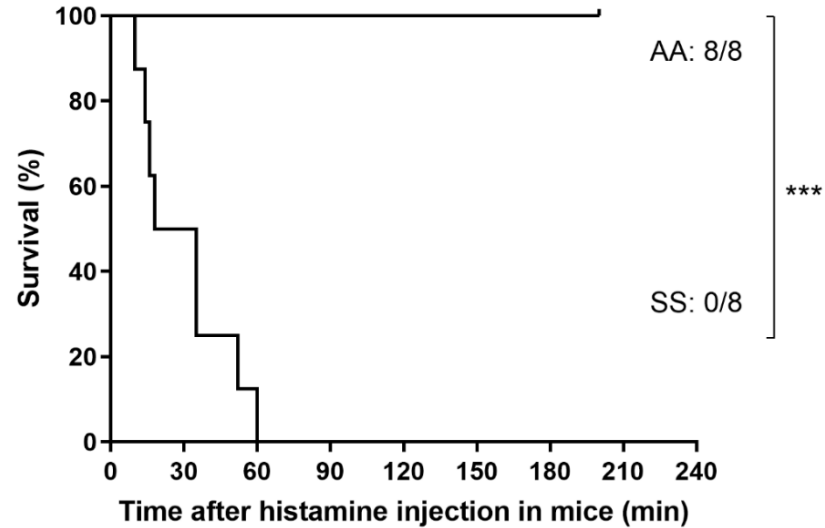


L'injection d'histamine médiée par les récepteurs H2

Wagner, BJH 2006

Survie après injection d'histamine (souris Townes)

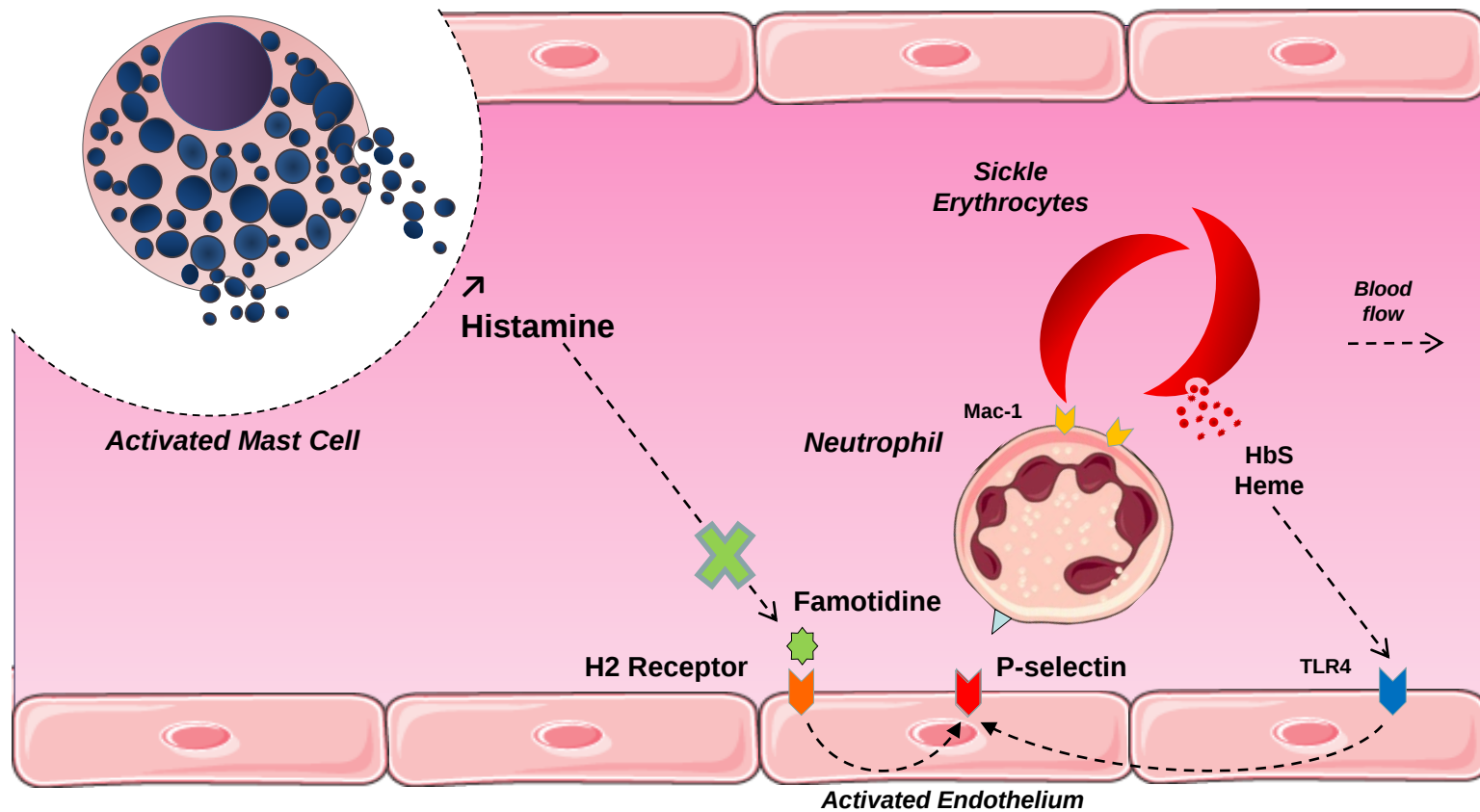
Histamine
240 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.



Allali, BJH 2023



L'injection d'**histamine** induit des **crises létales** chez les souris drépanocytaires



Intérêt de la famotidine (anti-H2) dans la drépanocytose ?

- Essai randomisé en double aveugle contre placebo (fréquence des CVO) d'emblée ?
- **Prérequis** : diminution de l'expression de P-selectine ?

CRC APHP-2020 - FAMODREP « Intérêt de la famotidine pour diminuer l'expression endothéliale de P-sélectine chez les enfants drépanocytaires : étude **pilote**, monocentrique, prospective, non comparative ».

- **Design de l'étude :**

Aide de l'URC de NEM

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05084521

Recruitment Status ⓘ : Recruiting

First Posted ⓘ : October 19, 2021

Last Update Posted ⓘ : February 23, 2022

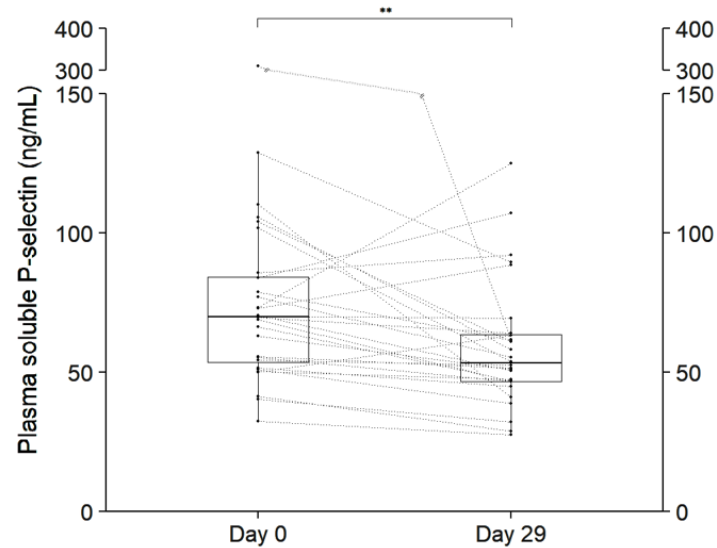
- ☐ **Population** : - patients SS ou Sβ0, âgés de 1 an à 17 ans et 10 mois
- suivis à NEM
- ≥ 1 CVO dans l'année précédente
- ☐ **Intervention** : - Famotidine (0,5 mg/kg/12h) per os pendant 1 mois
- ☐ **Comparaison** : - Avant/Après 1 mois de traitement
- ☐ **Outcome** : - P-sélectine soluble plasmatique

- **Nombre de sujets nécessaire** : Hypothèse : P-sélectine pré de 50 (+/- 18) ng/mL et post de 40 (+/- 18) ng/mL
→ 27 sujets (puissance 80%, risque α bilatéral 5%) + perdus de vue → **30 sujets**

Oral famotidine reduces the plasma level of soluble P-selectin in children with sickle cell disease

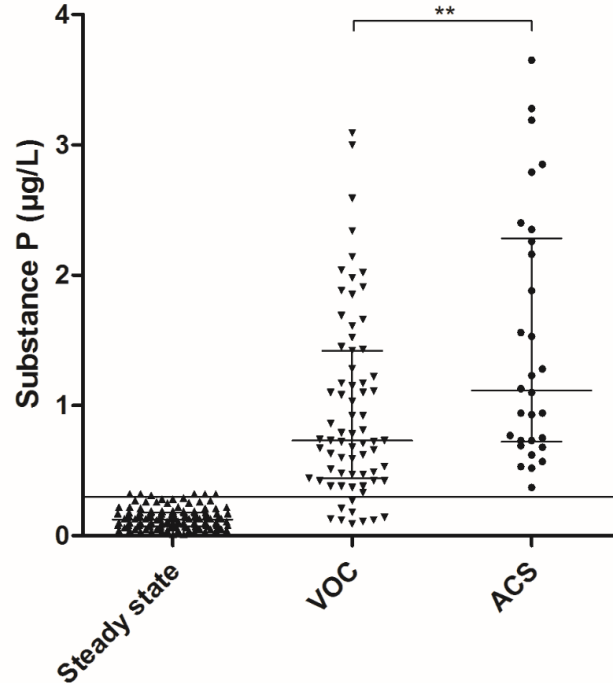
Slimane Allali^{1,2,3} | Fabienne Marquant⁴ | Rachel Rignault-Bricard² |
Melissa Taylor^{1,3} | Joséphine Brice^{1,3} | Mariane de Montalembert^{1,3} |
Thiago Trovati Maciel^{2,3} | Caroline Elie⁴ | Olivier Hermine^{2,3,5,6}

Etude prospective monocentrique (Necker) portant sur **30** enfants drépanocytaires âgés de 1 à 17 ans (âge médian : 9.0 ans [IQR : 7.1-12.3]) traités par **famotidine** (0,5 mg/kg/12h **per os** pendant **1 mois**) entre janvier 2022 et novembre 2022



➡ Réduction de la **P-sélectine soluble** de **69.9** [IQR: 53.6–84.2] à **53.2 ng/mL** [IQR: 46.7–63.4] après 29 jours de famotidine

Substance P des patients drépanocytaires



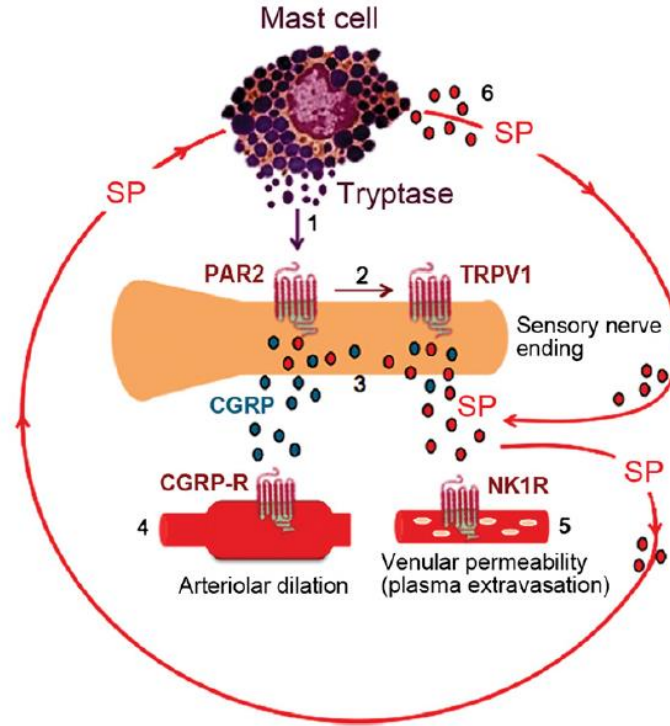
n = 225
(Necker-Tenon)



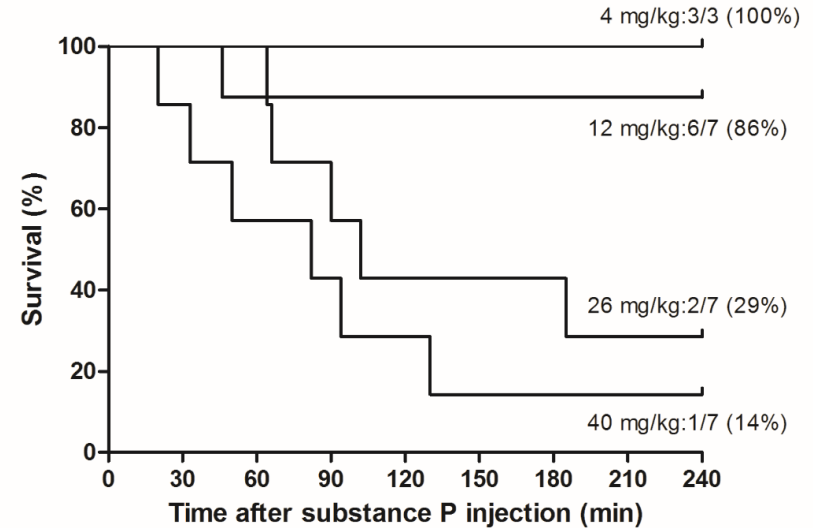
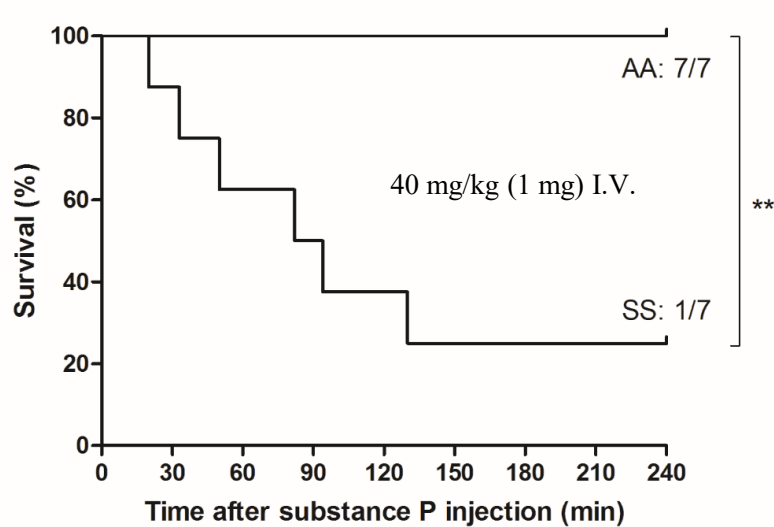
Rôle de la substance P dans le **STA** ?

Unpublished data

Substance P : marqueur ou acteur ?



Survie après injection de substance P (souris Townes)

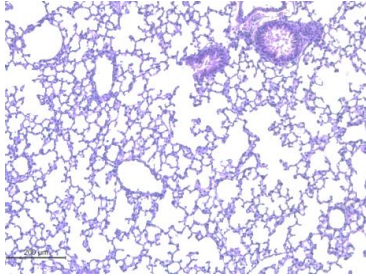


La SP induit des **crises létales** de manière dose-dépendante

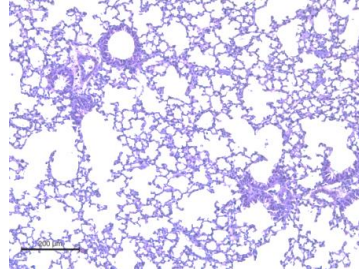
Unpublished data

Histologie pulmonaire après injection de substance P

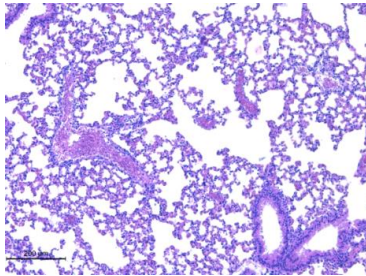
AA



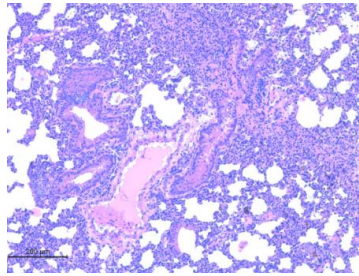
AA Substance P



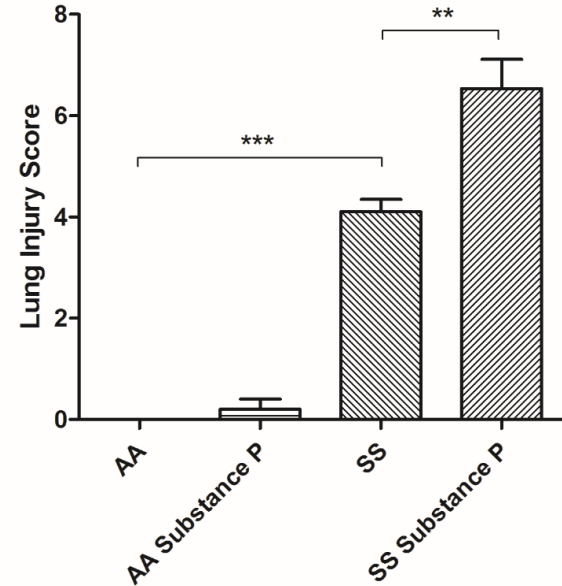
SS



SS Substance P

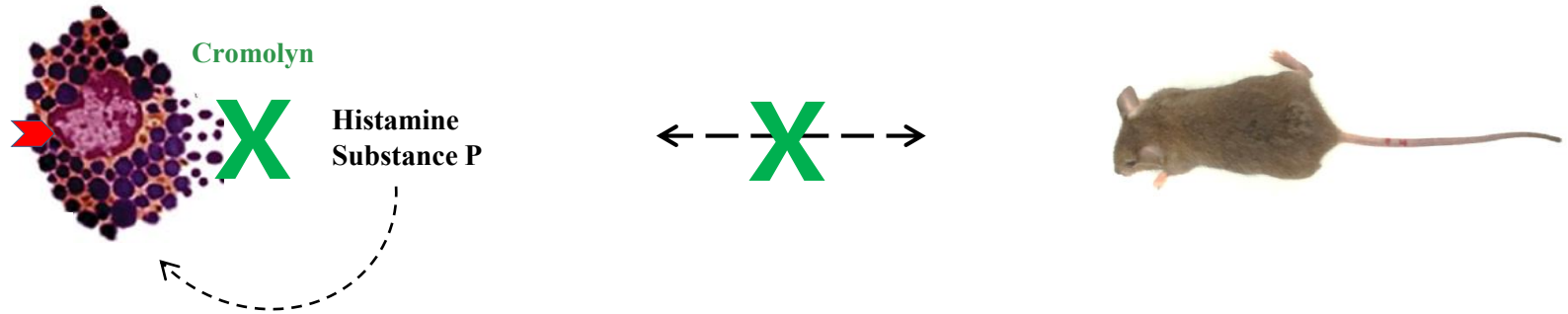


Œdème/Congestion/Hémorragie
Epaississement alvéolaire

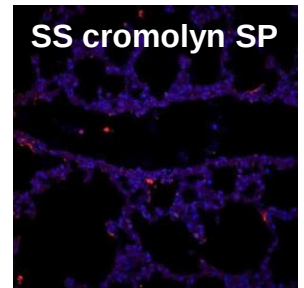
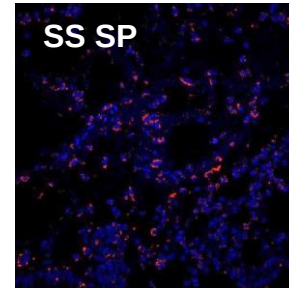
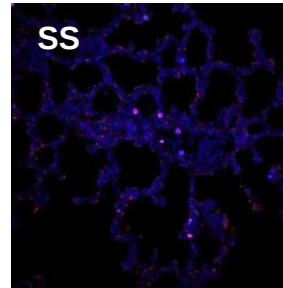
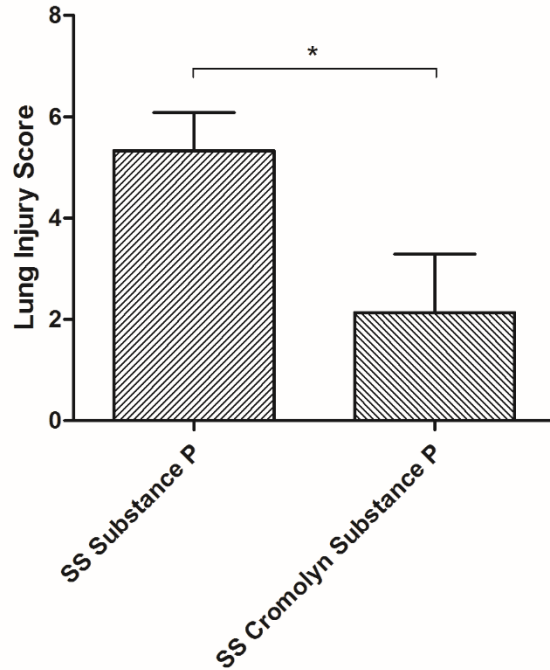


La SP induit des lésions de STA chez la souris SS et non AA

Rôle de l'activation/dégranulation des mastocytes ?

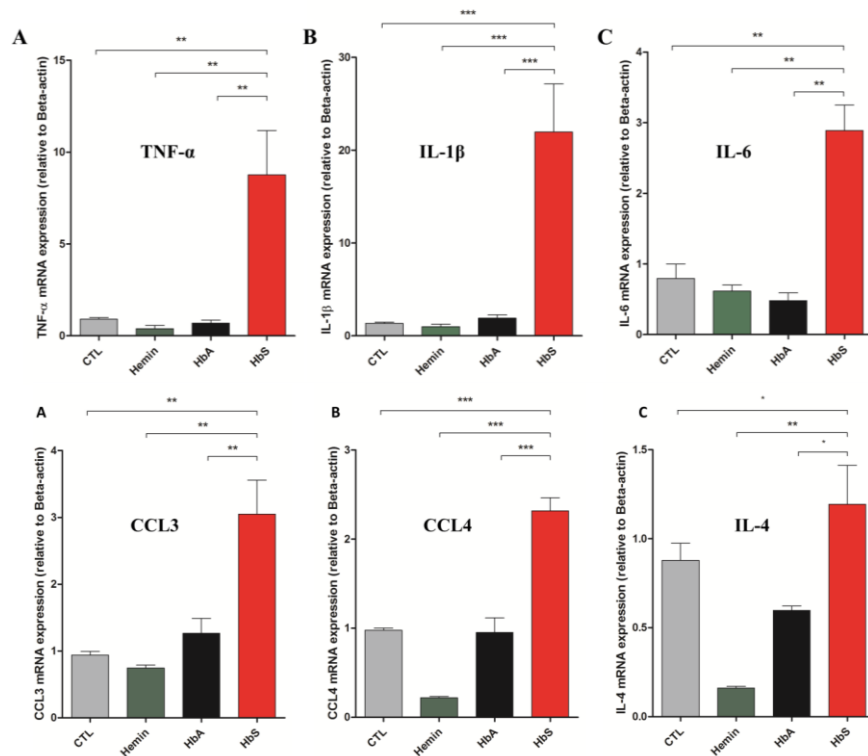


Rôle de l'activation/dégranulation des mastocytes ?



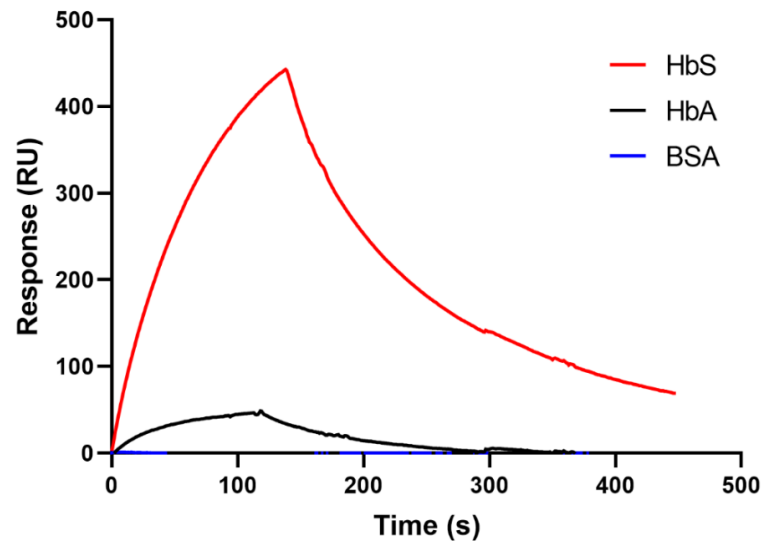
Unpublished data

Rôle de l'HbS dans l'activation des mastocytes ?



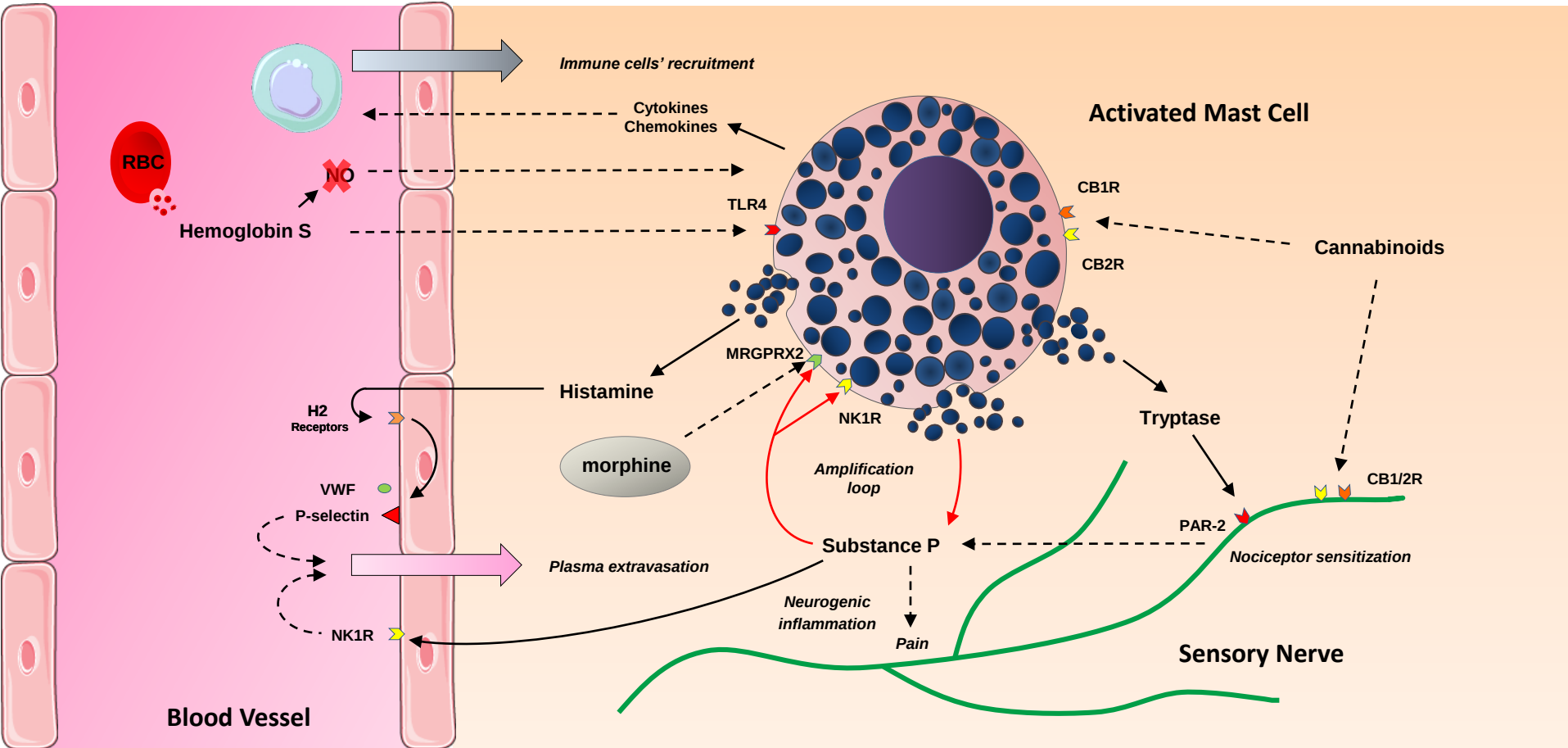
Unpublished data

Affinité entre HbS et TLR4 SPR/Biacore technology



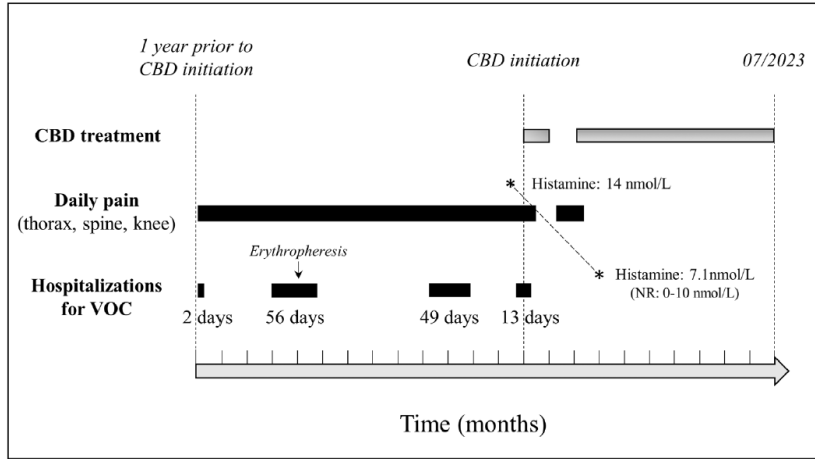
Allali, Blood 2022

Mastocytes et drépanocytose



CBD, mastocytes et drépanocytose ?

Cannabidiol chez un adolescent SS douloureux chronique avec signes clinico-biologiques de SAMA



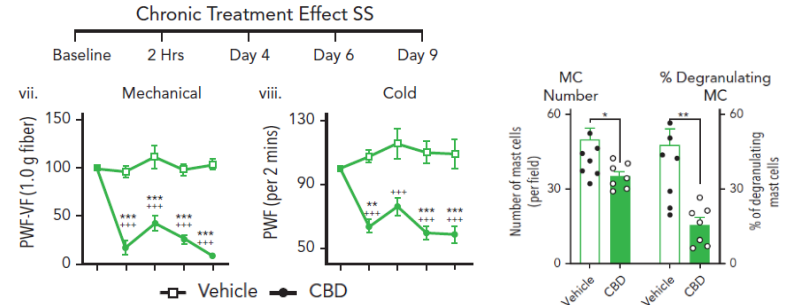
Regression complète des douleurs chroniques (recul de 1 an)
Normalisation des médiateurs mastocytaires (histamine, SP)

Mayrand, AJH 2023

Cannabidiol dans le modèle murin drépanocytaire

Cannabidiol attenuates hyperalgesia in a mouse model of sickle cell disease

Hemanth M. Cherukury,^{1,*} Donovan A. Argueta,^{1,*} Natalie Garcia,¹ Raghdha Fouda,¹ Stacy Kiven,¹ Jianxun Lei,² Varun Sagi,² Graham J. Velasco,³ Bryant Avalos,⁴ Nicholas V. DiPatrizio,⁴ and Kalpna Gupta^{1,2,5}



Fans le modèle murin drépanocytaire Berkeley
CBD ↓ douleurs et ↓ degranulation mastocytaire

Cherukury, Blood 2023

Perspectives thérapeutiques

- **Anti-H2 : « Interest of Famotidine in preventing VOC » (PHRC 2024 ?)**

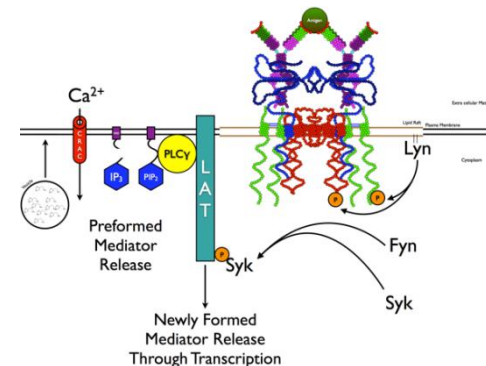
ClinicalTrials.gov Identifier:

Recruitment Status ⓘ :
First Posted ⓘ :
Last Update Posted ⓘ :

Objective: to determine whether oral **famotidine**, a histamine type 2 receptor antagonist already widely used with very few side effects in other indications, is effective in **reducing VOC incidence** in SCD patients.

- **Anti-récepteurs de la Substance P (NK1R/MRGPRX2) : Aprepitant, Quercitin**

- **Inhibiteurs de tyrosine kinase :**
 - **Masitinib**
(c-kit, Lyn and Fyn)
 - **Syk inhibitor**



RHU6 SICKMAST

Coordinator: Olivier Hermine **Scientific Director:** Thiago Trovati Maciel **Medical Directors:** Slimane Allali and Jean Benoit Arlet

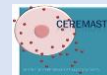
Imagine (N Garcelon)/INSERM U1163/GR-Ex/APHP/Biotech/industrial Partner (TBD)/INSERM U1153/CODOC

WP1

Task 1: **SCD vs MCAS Data base**

Task 2: **Mast cell/Basophil signature**

- Task 3:
- **Correlations** complications/Mast cell-basophil signature
 - **Predictive scores**
 - **Validation** in a prospective cohort



INSERM U1163/Imagine, PARCC, INSERM 1043, INEM  **InsERM**

WP2

Preclinical models in vitro and in vivo (mice):

ACS, VOC, pain, addiction, chronic organ injury (brain, lung, heart, kidney, liver, bone, skin)

WP3



**institut
imagine**
GUÉRIR LES MALADIES GÉNÉTIQUES



**Université
Paris Cité**

**ASSISTANCE
PUBLIQUE**  **HÔPITAUX
DE PARIS**



AB SCIENCE **AP-HP**

codoc

**ASSISTANCE
PUBLIQUE**  **HÔPITAUX
DE PARIS**

Clinical studies of novel therapeutics: - **Masitinib (Phase ½)**
Validation of Biomarkers (CE)

12m

24m

36m

48m

60m