

# Où en est-on avec la Greffe pour Drépanocytose en 2024 ?



DrepaGreff<sup>e</sup>

« Guérir, c'est possible ! »



**Françoise BERNAUDIN**

[bernaudin.drepagrefe@gmail.com](mailto:bernaudin.drepagrefe@gmail.com)

Site: [drepagrefe.fr](http://drepagrefe.fr)

***Journée des Associations  
Filière MCGRE 6 mai 2024***

**Avant, c'était simple !!! Apprendre à vivre au mieux avec.....**

**Choisir allogreffe  
HLA-identique  
Maintenant, plus tard ?**

**Attendre  
la Thérapie Génique ?**



**Choisir la greffe  
Haplo-identique ?**

**Attendre  
le médicament miracle ?**

# Au commencement....

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

- 1ères greffes pour hémoglobinopathies 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 BMT 1993 & 1997* et USA (n=22) *Walters et al NEJM 1996*
  - Réservé d'abord aux < 16 ans

**HLA-identiques**

**Fichier**

**Haplo-identique**

**Thérapie génique**

**Grefe**

**1984**  
LAM+Drépano  
Guéri par  
allogreffe

**1985**  
5 drépas  
greffés  
Belgique

**1988**  
Début en  
France

**2009**  
1ers succès  
Condt  
non-myéloablatif  
NIH USA

**2012-16**  
**Echec**  
greffes  
non-  
apparentées  
USA

**2012**  
1ers succès  
**Grefe**  
**Haplo=**  
USA

**2017**  
1er succès  
TherGénique  
1 patient  
Drepa  
BBB

**2017-24**  
Séries  
BlueBirdBio  
Vertex

**Médicaments**

**1992**  
Hydroxyurée

**2017**  
Glutamine  
Pas d'AMM  
Europe

**2018**  
Crizanlizumab  
>16h\*y

**2022**  
Voxelotor  
>12ans



# Principe de l'Allogreffe dans la Drépanocytose

## Objectif:

Remplacer les GR malades du patient par des GR normaux du donneur (AS, AA ou Athal)

### Receveur

**Destruction moelle osseuse**  
fabriquant GR SS  
Par chimiothérapie +/-  
Rxthérapie +  
anticorps anti-lymphocytes

Hospi d'environ 6 semaines

### GVH

Réaction du greffon  
contre le receveur



### Rejet

des cellules du donneur  
par le receveur

### Greffon du Donneur

Cellules souches  
hématopoiétiques (moelle  
osseuse, sang de cordon ou  
Cellules souches périphériques)

Hospi de 48h maxi  
Anesthésie générale si prélèvt de  
moelle osseuse

# Les étapes de l'allogreffe

## Conditionnement

Destruction Moelle Recepteur  
Anti-Rejet



Chimiothérapie  
Anticorps anti lymphocytaire  
Radiothérapie  
Myéloablatif ou Conditionnt réduit  
ou Non myéloablatif

## Greffon

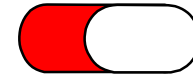
CSH: Cellules Souches  
Hématopoïétiques



## Immunosuppresseur

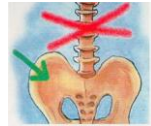
Prévenir la GvH et le Rejet  
Assurer la prise de greffe

Pdt une période limitée  
1 an en général  
Différence avec greffe  
d'organe



## Différents types de greffons:

- **Cellules souches:** moelle,

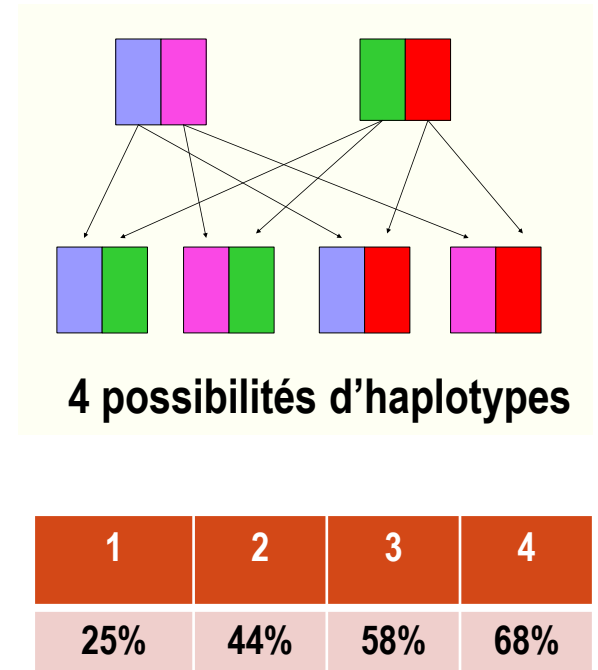


sang placentaire, cellules souches périphériques

- **Donneur apparenté:** frère ou sœur HLA identique, familial haploidentique ou **non apparenté (fichier)**

# Systeme HLA (Human Leukocyte Antigen)

- Étude sur le sang ou prélèvement salivaire
- Chaque parent transmet 1 Haplotype
  - A, B, C, DR, DQ (chromosome 6)
- Probabilité donneur HLA= dans une fratrie
  - 1 chance/4 que frère ou soeur soit HLA identique
  - Mais chances augmentent avec le nombre de frères et soeurs
- Les patients sont “haploidentiques “ à leurs parents et à 50% de la fratrie



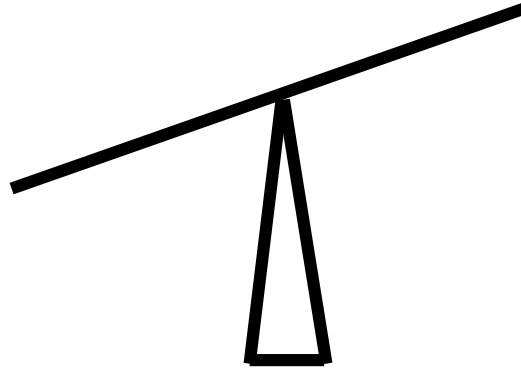
# Spécificités de la Greffe pour Drépanocytose

- **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**



# Risques et bénéfices doivent être pesés

Risques



Bénéfices



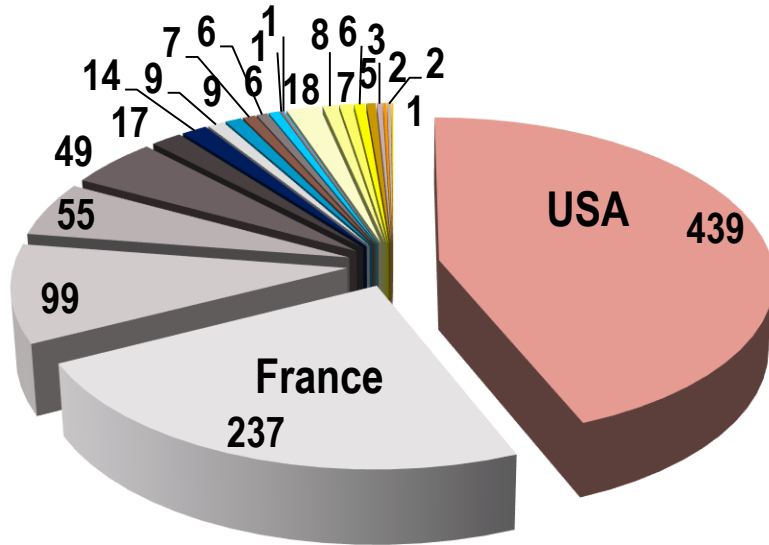
- **Drépanocytose**
  - Mortalité précoce faible mais morbidité élevée
- **Greffe**
  - Risque toxique (GVH, insuffisance ovarienne) mais espoir de guérison et de meilleure qualité de vie

*Décision partagée médecin, soignants, parents, enfant*

**Résultats chez l'enfant et l'adulte < 30 ans  
avec conditionnement myéloablatif**

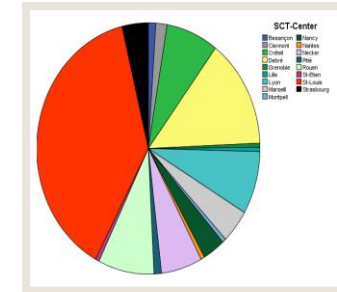
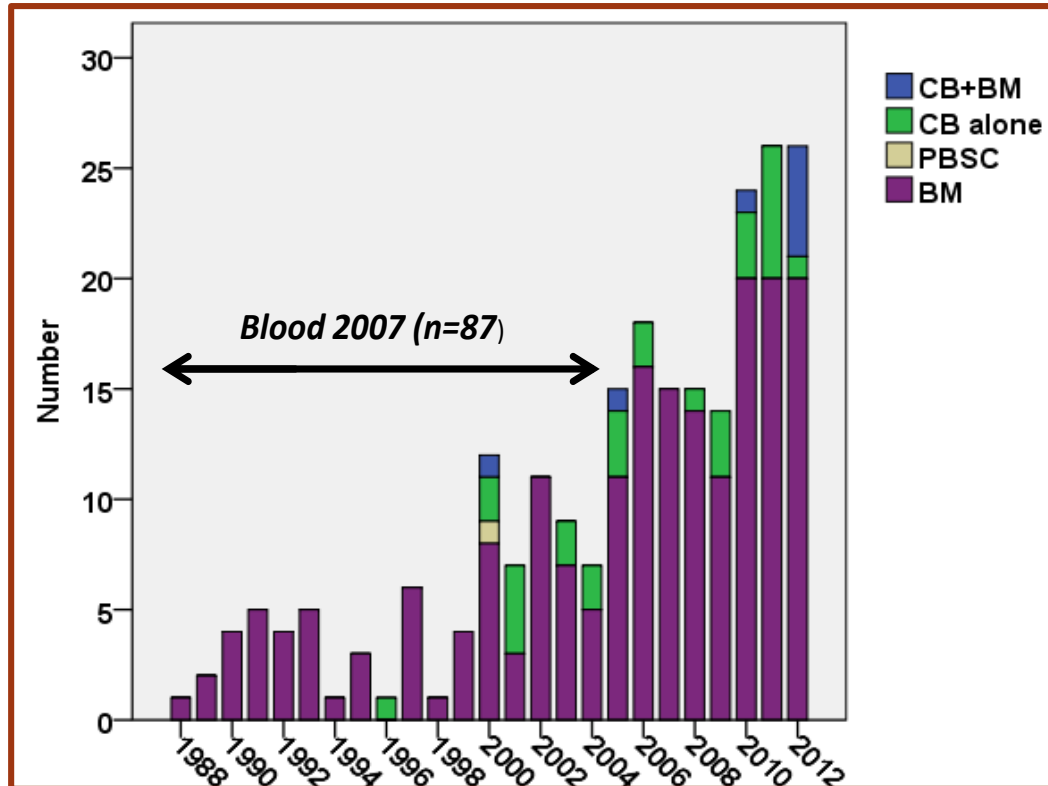
# 1000 HLA identical sibling SCD transplants from 88 centers in 23 countries Transplant period: 1986-2013

*Gluckman et al Blood 2017*



- CIBMTR, 439 → **USA, N=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
- EBMT European countries N=513**
- EBMT Non European countries N=48**

# Résultats à long terme des greffes allogéniques HLA-identiques réalisées en France 1988-2012

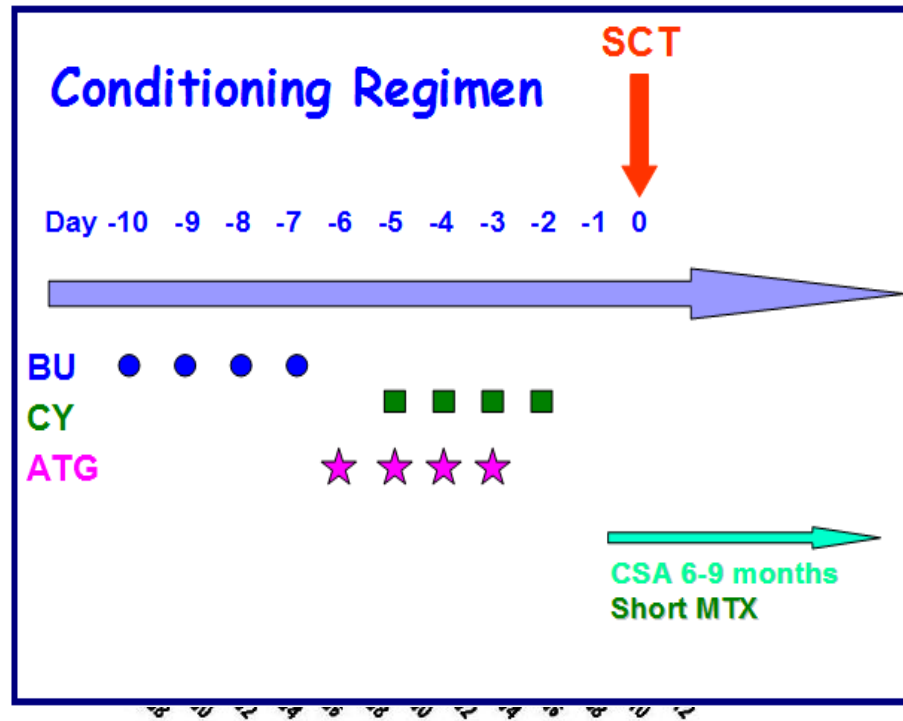
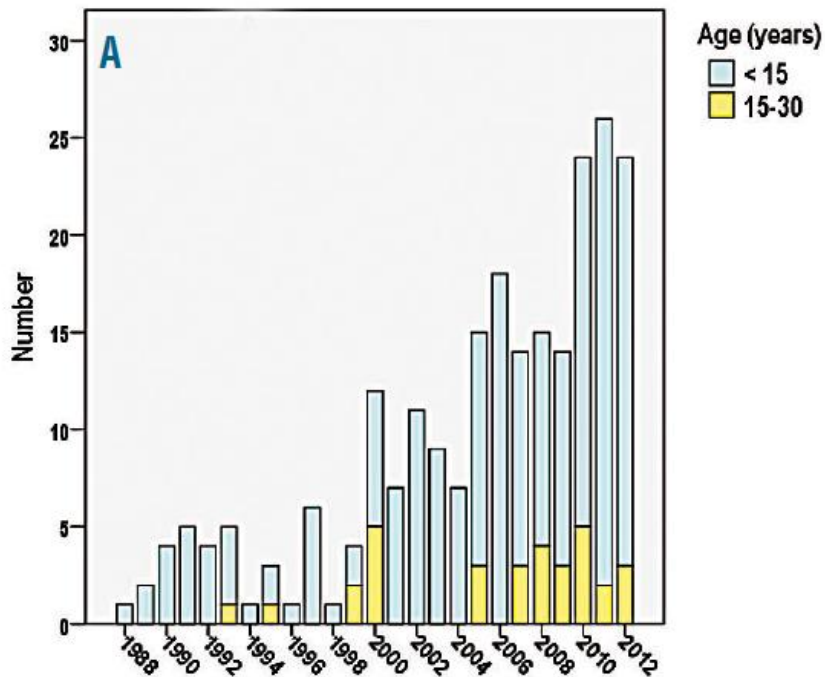


20 centers

Source (n)

BM	196
CB	30
CB+BM	8
PBSC	<u>1</u>
	234

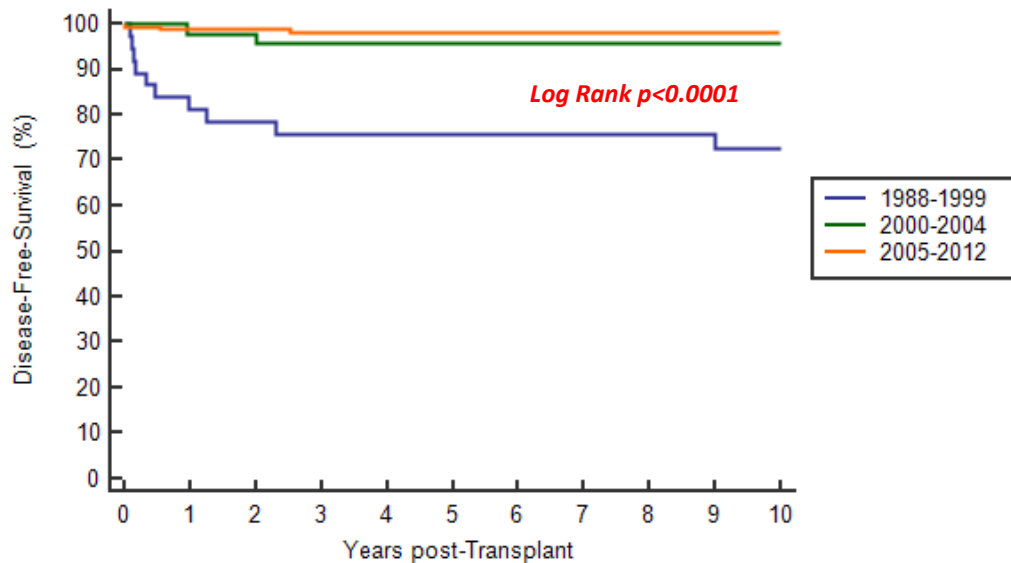
# 234 patients (1988-2012) selon âge (<15 ou plus) et conditionnement myéloablatif



# Survie sans Drépanocytose selon la période de greffe

Haematologica 2020  
Volume 105(1):91-101

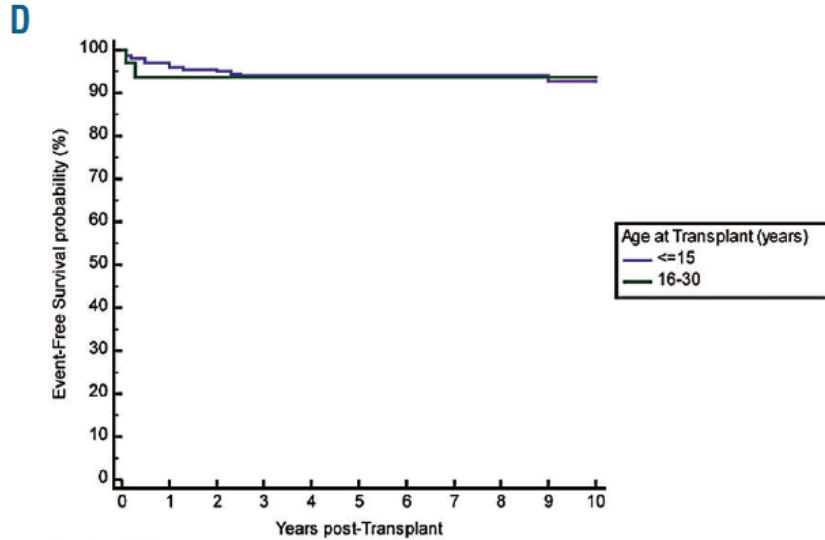
- Depuis l'année 2000
- survie sans Drépanocytose à 5 ans: **97.4%** (5%CI:95.0-99.8%)



Number at risk

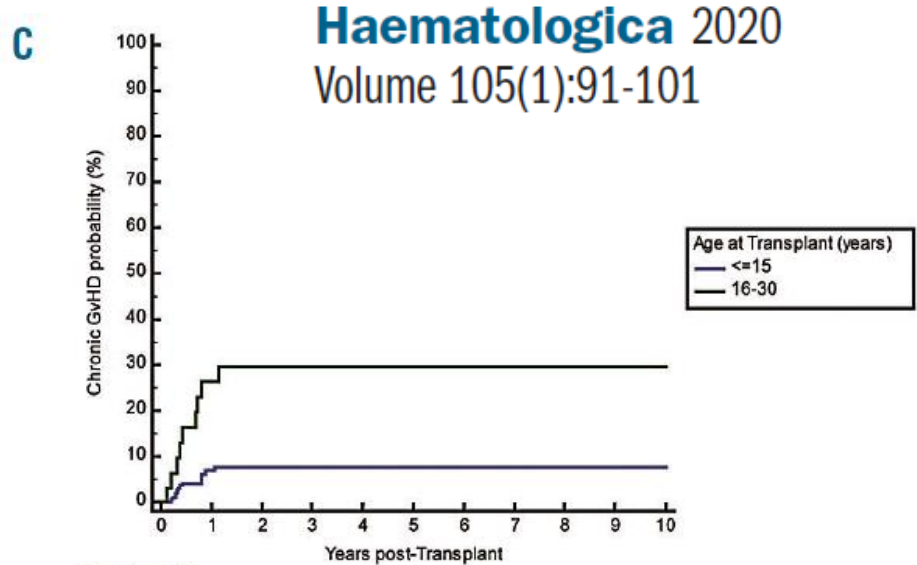
Years post-Transplant	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Group: 1988-1999	37	30	28	27	27	26	26	26	26	24	22
Group: 2000-2004	45	44	43	42	42	37	33	31	30	26	22
Group: 2005-2012	152	146	136	111	83	61	43	30	20	10	0

# Survie sans Drépanocytose et GvH chronique selon l'âge



Number at risk

Group: <=15	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
201	188	181	169	165	155	133	107	88	76	61	
Group: 16-30	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
32	30	26	26	25	19	18	16	13	10	8	



Number at risk

Group: <=15	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
201	179	174	165	160	151	131	105	88	76	60	
Group: 16-30	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
32	22	18	18	17	14	12	11	9	6	4	

- 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

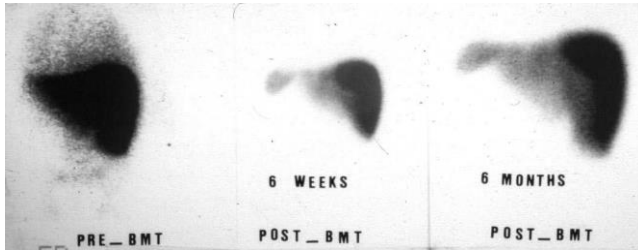
**Evolution  
post-grefe**



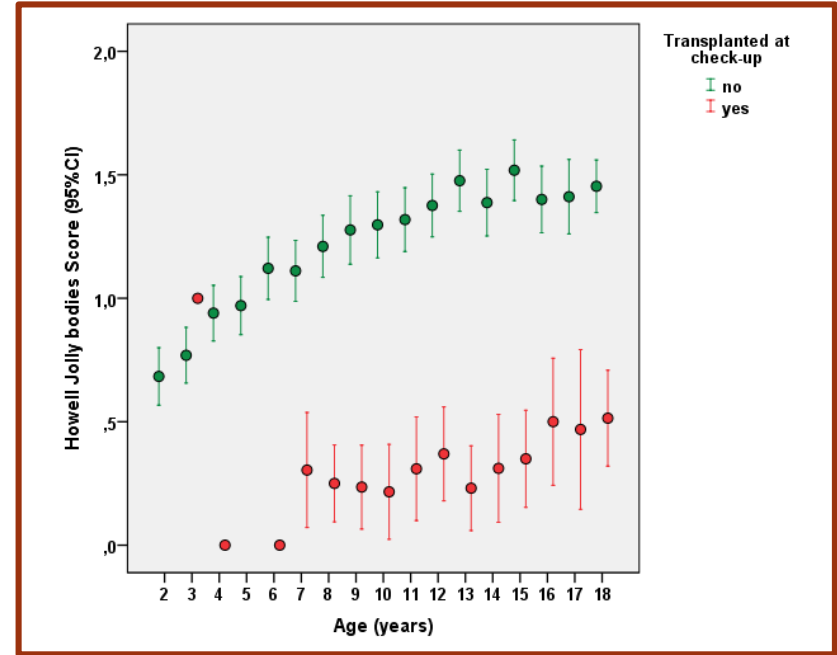
# Rate: 1<sup>er</sup> organe dont la fonction a été améliorée par la greffe

## Amélioration de la fonction splénique chez les non-splénectomisés

- *Ferster et al Blood 1993*
- Incorporation splénique normalisée des colloïdes marqués (<sup>99m</sup>Tc)



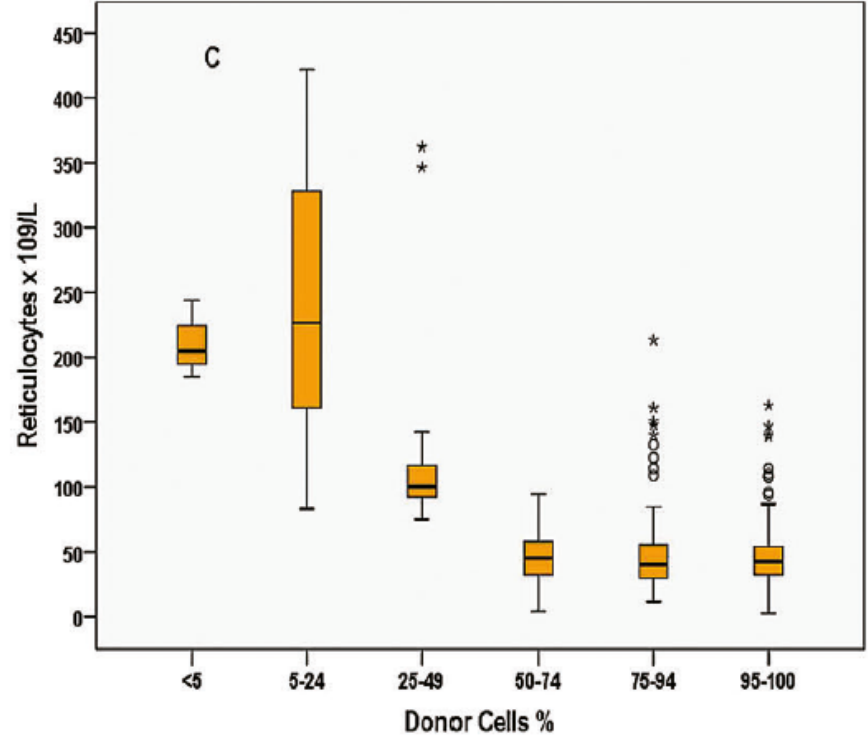
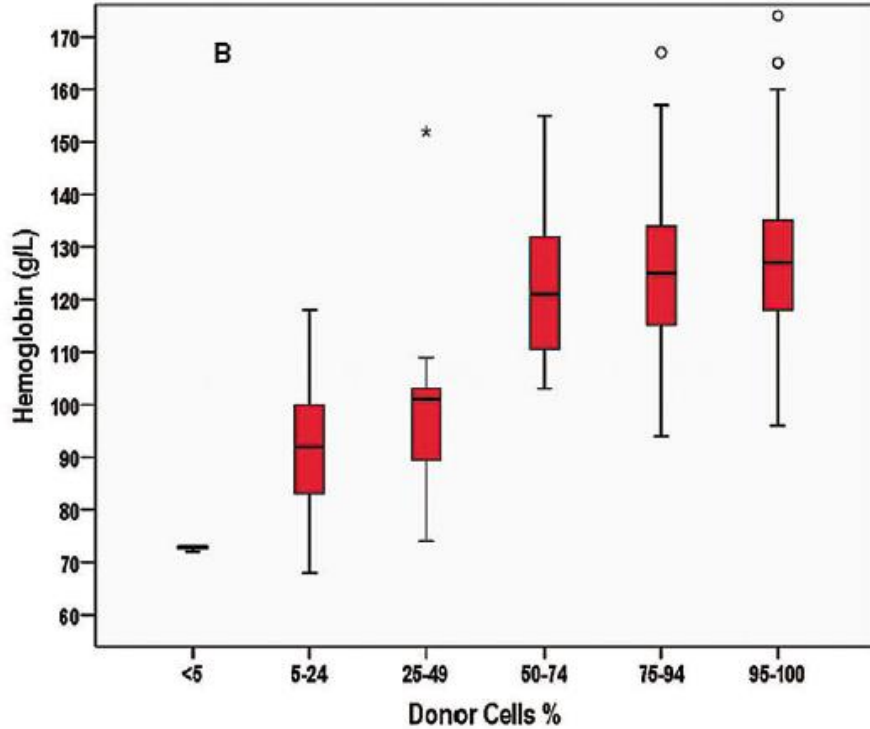
- Diminution significative du score des corps de Jolly



Comparaison du score des corps de Jolly en fonction de l'âge chez enfants greffés (rouge) ou non (vert) *Bernaudin et al et al EBMT 2022*

# 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%

# Fonction pulmonaire

- .....en absence de bronchiolite oblitérante
- **Stabilisation** de la capacité pulmonaire totale
  - *Bernaudin et al Blood 2008, 111, 1744*
  - *Walters et al Biol Blood Marrow Transplant. 2010 : 263–272.*
  - *Gros et al Am J Hematol 2023*
- **Alors que, 90% des Drépano adultes ont un syndrome restrictif**
  - *Klings ES, et al Am J Respir Crit Care Med. 2006)*

# Croissance

- **Croissance normale avec augmentation pondérale**

*Walters et al Biol Blood Marrow Transplant. 2010 : 263–272.*

*Bernaudin et al Blood 2008, 111, 1744*

- **Chez garçons**

- **Puberté spontanée normale** avec tx nx FSH, LH, testo
- Pas de spermogramme
- 4 paternités spontanées: greffe à 10a, 20 ans +tôt; à 18a il y a 12 ans (IB); à 10 ans il y a 11 ans (HK)
- Anom spermogramme fréquentes même avt HU (*Berthaut I et al Haematologica 2008 93, 7:988-993*)
- Cryopreservation testis proposée depuis 2010

# Chez les filles...

- **Chez post-pubères à greffe:**
  - Insuf ovarienne constante durée ? 10-20 ans
  - Aménorrhée, estradiol bas, FSH et LH élevés
  - Recours à trait oestro-progestatif
- **Chez prépubères à greffe**
  - Le plus souvent oestrogénothérapie nécessaire pour induire puberté
  - Puberté spontanée chez les plus jeunes à greffe (5.9a vs 10.1a)
  - *(Bernaudin et al, Blood letter 2008)*
- **Cryopréservation ovarienne proposée depuis 1998**
- **Grossesses**
  - 7 spontanées (6 BB)chez 5 femmes transplantées dans années 90-96
  - 3 après réimplantation fragments ovariens *(Roux C et al, Fertil Steril 2010)*
- **Induction pubertaire (n=1)**
  - après reimplantation *(Poirot et al Lancet 2012)*

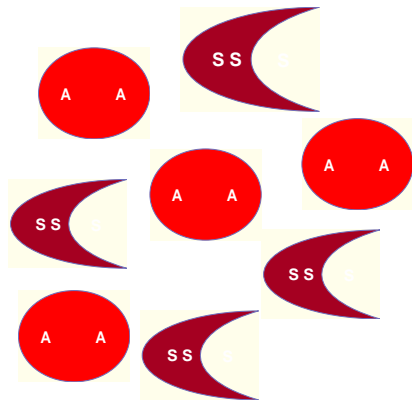
# PHRC National « Drépagreffe » 2010-2016

- Comparaison prospective évolution vasculopathie cérébrale sous PT vs Greffe chez enfants (5-15 ans) avec ATCD de DTC patho
- 1<sup>er</sup> protocole prospectif comparant la greffe au traitement standard +++
- 67 inclusions (32 bras greffe, 35 bras transfu)
- Analyse à 1 et 3 ans de l'inclusion
  - Aucun décès à 3 a ds 2 bras et aucune GVH chronique ds bras greffe
- Nouvelle analyse à 10 ans en cours

# Résultats du PHRC « Drépagreffe » à 1 et 3 ans

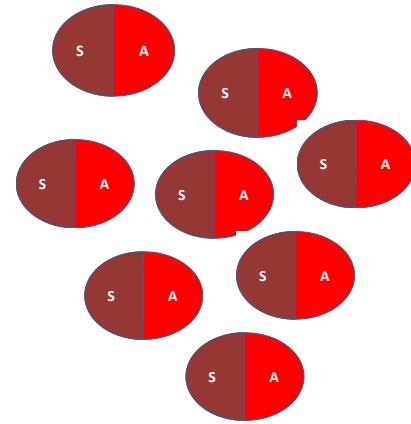
- **Vitesses** significativement plus basses que sous Prog Transfu
  - Différence -40 cm/s  $p < 0.001$  à 1 et 3 ans
- **Lésions ischémiques**
  - Pas de nouvelle lésion en post-greffe mais apparition chez « nouveaux patients sous PT
- **Sténoses artérielles**
  - Très significativement améliorées après greffe vs PT
- **Performances cognitives**
  - inchangées dans les 2 bras en dehors d'une amélioration significative de la vitesse de traitement en post-greffe
- **Qualité de Vie**
  - Significativement meilleure après greffe que sous PT surtout à 3 ans
  - Résultats anticipés par parents dès 1 an

Bernaudin et al *JAMA* 2019



**50% HbS  
but so  
different**

**Transfused SS patient**



**Transplanted patient  
with AS donor**



**no more sickle cells**

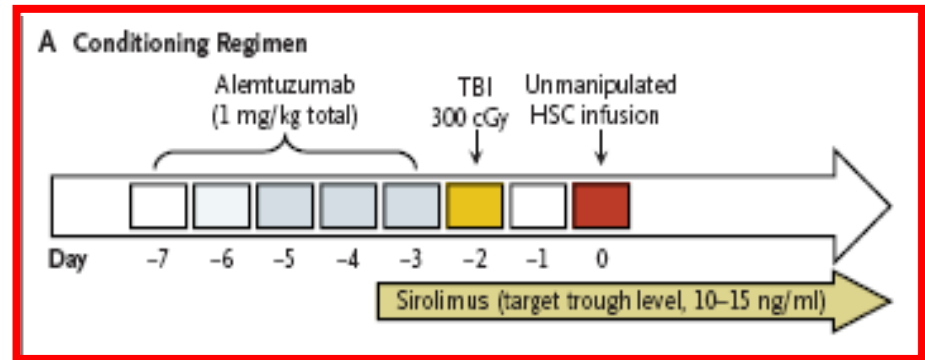


# Protocoles non myéloablatifs

- Les excellents résultats obtenus chez le sujet jeune sans défaillance d'organe ne pouvaient être reproduits chez l'adulte avec les conditionnements myéloablatifs
- Premiers essais aux USA des conditionnements non myéloablatifs avaient échoué avec rejets ++++ *lanonne BMT 2003*

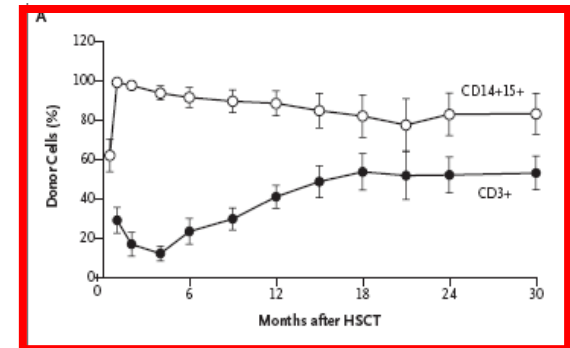
# Protocole du NIH pour adultes, géno=, non myéloablatives

- *Hsieh NEJM 2009 + abstract ASH 2011+JAMA 2014*
  - **Source: CSP mobilisés par GCSF(10-16 ug/kg 5-6j)**
    - But  $\geq 10 \times 10^6$  CD34/kg cryopréservés
  - **Patients**
    - n=30
    - 17-65 ans
    - Age Median 28a
  - **Prophylaxie GVHD**
    - Sirolimus but 10-15 ng/ml 3-4m puis 10 puis 5-10 2è année



# Greffes HLA=, non-myéloablatives

- **Résultats du NIH** *Hsieh NEJM 2009+JAMA 2014*
  - Follow-Up médian: 3.4 ans (1-8.6)
  - Durée moy neutropénie: 16 jours (range 6-21)
  - **Rejets**: 4/30 reconstitution autologue **13%**
    - 1 décès post-rejet (AVC hémorragique) à 7m
  - **Survie sans Drépanocytose DFS à 1 an: 26/30:87%**
  - **Pas de GVH**
  - **Chimérisme au FU médian**
    - CD14+: 86%D
    - CD3+: 48%D on CD3+
    - Aucun patient avec 100% dans 2 compartiments



# Autres centres ayant utilisé le conditionnement du NIH

- **CHICAGO** (*Saraf BBMT 2015*)
  - 13 adultes 17-40 ans
  - 1 rejet
  - 12/13 vivants sans drépano
  - Chimérisme à 1 an
- **Au total 43 patients (Bethesda+Chicago)**
  - **DFS à 1 an 88%**
  - Moy chim CD3+ 48%; myéloïde 86%
  - À signaler 3 thyroidites

**Arabie Saoudite + Chicago+NIH:**  
**122 patients**, résultats idem *Alzarahni BJH*  
*2021*

**Protocole en cours en France pour adultes et ados >15 ans**  
Coordonné par Nathalie Dhedin à St-Louis Paris

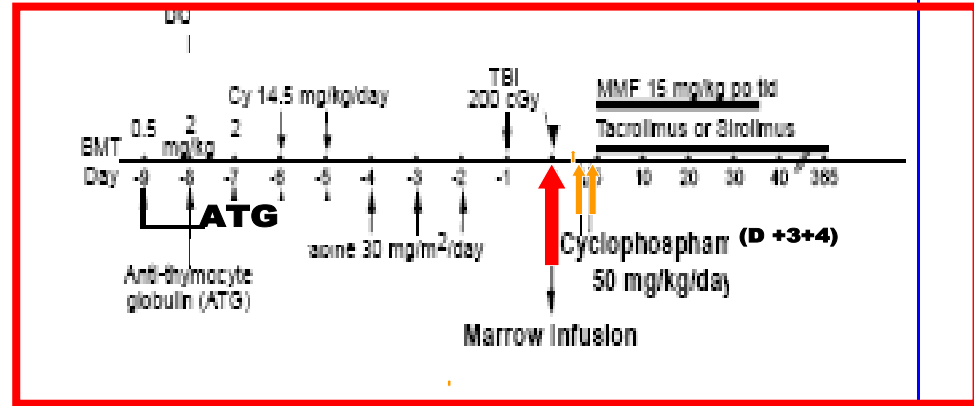
# Greffe Haploidentique

# Greffe Haplo= avec CY post-greffe (J3 et 4)

## Immunosuppression sélective des Lymphos T alloréactifs

*John Hopkins Bolanos-Meade Blood 2011*

- 14 adultes (15-42 ans)
- Pas de GVH
- **Mais 50% reconstitution auto**
- **Depuis, pour diminuer rejets**
  - Ajout Thiotepa
  - Augm TBI à 4Gy
  - T déplétion in vitro du greffon
  - Actuellement 70-80% vit sans drépanocytose de qualité avec 10% rejets ou TRM, 10% GVH chronique
  - 100% Chimérisme donneur



# Greffe Haplo=

- Traitement encore expérimental.....
- Plusieurs protocoles en cours dans le monde
  - France avec Thiotepa (N. Dhedin St-Louis)
  - Augmentation de la TBI de 2 à 3 Gy (Saraf BBMT 2018)
  - T déplétion in vitro du greffon (équipe allemande)
- Problème fréquent: augmentation de la toxicité avec risque de GvH quand on améliore la prise de greffe
- À réserver aux formes très sévères
- A l'avenir à comparer avec la Thérapie Génique ?
- Semble surtout intéressant dans la vasculopathie cérébrale

# Thérapie génique

- Prélèvement de cellules souches autologues médullaires ou sanguines
- Pas de risque de GVH mais Conditionnement patient nécessaire par Busulfan
- Réinjection de cellules autologues modifiées génétiquement
  - **Addition gène** codant pour une nouvelle HbA modifiée (**BlueBirdBio HbA<sup>T87Q</sup>**) avec effet dépolymérisant
    - 47 patients SS traités
    - Groupe C (n=35) absence de récurrence CVO STA (ASH 2020 et EHA 2021) avec expression pancellulaire HbA<sup>T87Q</sup>
    - Electrophorèse Hb 46% HbS et 52% HbA<sup>T87Q</sup> *Kanter et al NEJM 2022*
    - Survenue 2 LAM mais vecteur et transduction innocents
  - **Editing** Dépression de *BCL11A* par CRISP-Cas9 editing (**Vertex**) → augmentation HbF
    - 7 patients SS traités *Frangoul NEJM 2021, EHA 6/2021*
    - 44 ont reçu Exa-cel, 29/30 évaluables 97% absence crise pdt 12 mois *NEJM 2024*



# Comment définir la Guérison ?

## Guérison fonctionnelle

Ni crises, ni fatigue

## Guérison biologique

Pas d'anémie hémolytique

Pas de drépanocytes

## Stabilisation ou amélioration des fonctions des organes

- Pas de nouveaux AVC, AVC silencieux, priapisme, ostéonécroses
- Pas d'aggravation de la fonction cardiaque, rénale

# Guérison?

Maintien fertilité

Pas d'augmentation  
risque carcinologique

Insertion socio-professionnelle  
satisfaisante

# Perspectives

- **Informers les patients, typage HLA systématique, proposer greffe aux adultes avec donneur HLA-identique mais.....**
- **Ne pas renoncer à greffer les enfants ayant donneur HLA-identique**
  - Rechercher systématiquement la vasculopathie cérébrale par Doppler intra et extracrânien et IRM/ARM avec ARM Cou
  - Anémie basale < 7g/dl facteur de risque cérébral, cognitif, rénal, HTAP
  - « âge idéal « vers 5-7 ans »
- **Réserver la greffe haplo= aux patients sévères avec vasculopathie cérébrale ?**
- **Thérapie génique en priorité pour les CVO fréquentes malgré HU ?**
- **Développement des greffes en Afrique**
  - 4 greffes réalisées été 2023 en Tanzanie (financement gouvern. pour 20 greffes)
  - Typage HLA pris en charge pour l'Afrique par labo allemand DKMS

# Merci !!

- Site: [drepagrefe.fr](http://drepagrefe.fr)
- Brochure sur la greffe
- Mail [drepagrefe@gmail.com](mailto:drepagrefe@gmail.com)



DrepaGreff

*« Guérir, c'est possible ! »*



**Good bye to the disease !!**

# David, né en 3/2003

- DNN en France
- Parents originaires du Congo RDC
- 2 sœurs HLA différentes
- 1<sup>ère</sup> manif à 6 mois Synd pied-main
- 1<sup>ère</sup> transfu à 9 mois 5g9
- Séquestrations spléniques n=3
- DTC patho à 23 mois → PT jusqu'à 5.5 ans
- 5.4 a Splénectomie puis relais par HU
- 6a Ins Rénale aigue Nécrose tubulaire aigue (1 seul Advil, HU+Exjade → stop)?
- 6.5 a Récidive DTC patho reprise PT
- 7a Cholécystectomie
- 9.5 a nouveau relais PT → HU
- ContreIndication AINS, Desféral, Ferriprox
- échec HU: 7CVO en 1a
- 11.5a Reprise PT avec Desféral
- 12.5 Reprise Siklos mais inefficace
  - 36 Hospis sous Siklos
- 15a3 Reprise du PT éérythraphérèses
- **7/2020 à 17a4m**
- **Greffe Haplo-Identique St-Louis**