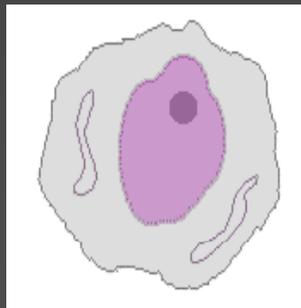


Le Point sur la Greffe dans la Drépanocytose en 2006

Françoise Bernaudin pour la SFGM-TC
CHI, Créteil
Hôpital St-Louis, Paris

A
/
H



AIH, Marseille 1-10-2006

La greffe.....

- **Seul traitement potentiellement curateur**
 - **Décision partagée médecin/parents/enfant**
 - **Prise de risque en vue bénéfice à long terme**
 - **Proposée si avantages jugés > autres traitements**
 - **Nécessite donneur HLA identique familial**
-

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
-

Allogreffe – Historique

A ce jour près de 250 greffes dans le monde
(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
- **1997**
 - révision des indications de greffe selon résultats HU
- **2002**
 - Essais infructueux conditionnements non myéloablatifs

Expérience française 1988 à 12/2004: 87 greffes intrafamiliales dans 14 centres

■ St-Louis	23
■ Debré	14
■ Créteil	10
■ Lyon	8
■ Rouen	6
■ Marseille, Necker, Nancy	5
■ Strasbourg	3
■ Pitié	2
■ Clermont, St-Etienne, Nice, Montpellier	1

Patients

- **Génotype chez les 87 patients :**
 - 85 SS
 - 2 S β 0
- **Age médian: 8.8 ans (2.2 à 22 ans)**
 - 10 patients > 15 ans
- **40 F, 47 M**
- **Immunisation anti-CMV chez 76%**
- **Immunisation anti-HLA (n = 4)**
- **Transfusions/échanges pré-conditionnement**
 - HbS < 30%

Indications (87 patients)

- **Vasculopathie cérébrale** **n = 55**
 - AVC cliniques **n = 35**
 - Accidents ischém. Transitoires : AIT **n = 1**
 - Sténoses +/- lésions ischémiques (n=4) **n = 6**
 - DTC restant patho sous PT **n = 2**
 - AVC infracliniques +/- anémie sév, déf cogn **n = 11**
- **Polyalloimmunisation érythr.** **n = 2**
- **Échecs HU et/ou Osteonécroses** **n = 7**
- **Autres: > 3 CVO/yr ± STA** **n = 23**

Cellules souches

■ Donneurs

- AA (n=24)
- AS (n=61)
- A β thal (n=2)

■ Compatibilité

- Génomiques (n=83)
- 1 Ag mismatch familial (n= 4): A (n=1), DP (n=3)

■ Source des cellules souches

	<u>n</u>
■ Moelle	74
■ Sang placentaire	10
■ Sang placentaire + Moelle	2
■ CSP (patient avec anti-U)	1

Conditionnement

- BU + EDX n = 18 (12 < 1992 + 6)
- BU + EDX + TLI n = 1
- BU + EDX + SAL n = 68

BU 485 mg/m² (≥ 16 mg/kg) ou équivalent Busulfex J-10 à -7
+
EDX 200 mg/kg J-5 à -2
+
SAL lapin 20 mg/kg J-6 à -3

Prévention de la GVH

- **CSA + MTX (n=62)**
- **CSA seule (n=25)**
- **Durée**
 - 6 à 9 mois pleine dose
 - Stéroïdes + Cellcept en cas d'intolérance à la CSA
- **Prévention des convulsions**
 - Anti-comitiaux (Rivotril) durant CR et CSA
 - Maintien Plaquettes > 50000/mm³
 - Contrôle strict TA
 - Contrôle Magnésium

Prise de Greffe

■ 86/87 prise de greffe

■ Neutrophiles > 500/mm³

■ moy : 21.7 (\pm 7.7) jours (moelle)

vs 34 (\pm 11) jours (cordons) $p < .001$

■ Plaquettes > 50,000/mm³

■ médiane : 29.4 \pm 14.9 jours (moelle)

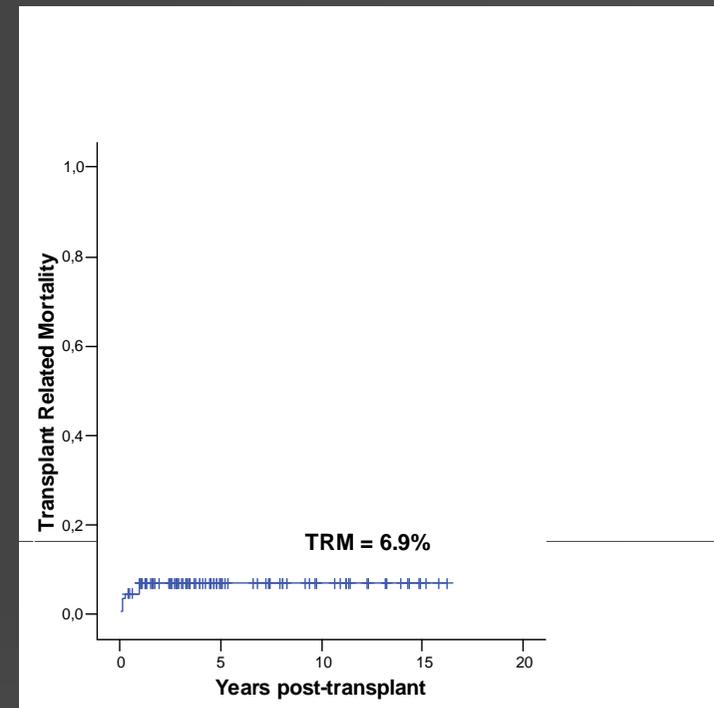
vs 48 jours (cordons) $p = .001$

■ 1 non-prise

■ 1er cordon suivi de greffe de moelle : reconstitution autologue

TRM : Mortalité liée à la Greffe : 6.9%

- **Follow-up médian: 6 ans (1.6-17.5 ans)**
- **Décès (n=6)**
 - Durant aplasie : sepsis, ARDS (n=1)
 - AVC hémorragique (Moya-Moya) (n=1)
 - liés à GVHD sévère (n=4)
 - 2 m : adenovirus
 - 4 m : CMV, pneumocystis, aspergillose
 - 12 m x 2 : bronchiolite oblitérante



Mais..... Aucun décès de la 40^è greffe à la 87^{ème}

Facteurs influençant la TRM

■ Univarié

- Date SCT (avant ou après 2000) $p=0.006$
- Age ($>$ ou $<$ 15 ans) $p=0.002$
- ATG ($p < 0.0001$)
- GVH $\geq II$ $p < 0.0001$

■ Multivarié

- Date, ATG, GVHa
-

GVH

■ GVH Aigue

■ Grades

- 17 (20%) grade \geq II
 - 10 grade II, 11.6%
 - 5 grade III, 5.8%
 - 2 grade IV, 2.3%

■ Comparaison Cordons vs Moelle

- Grade \geq II (23% vs 0%) p NS=0.16

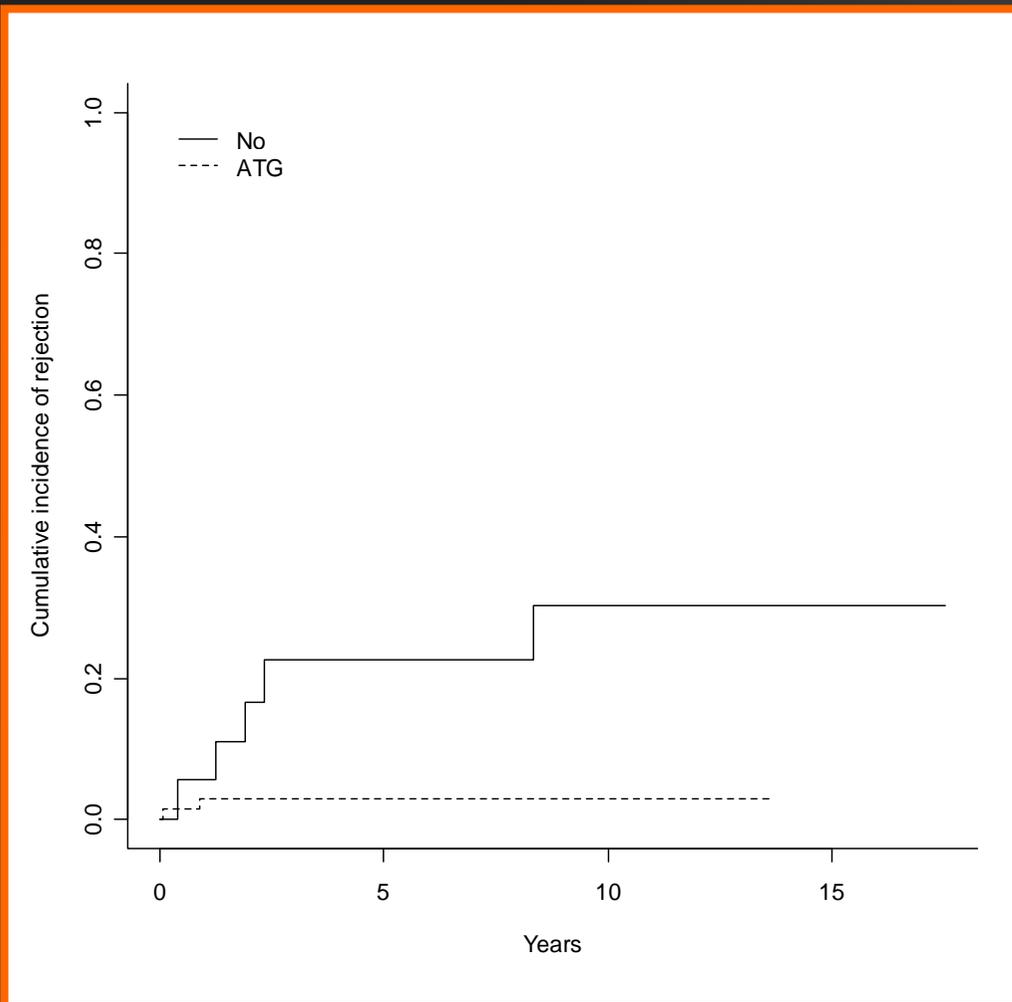
■ Facteurs de risque

- Age > 15 ans (p=0.003)
- Mismatch (p=0.018)
- SAL non S

■ GVH chronique

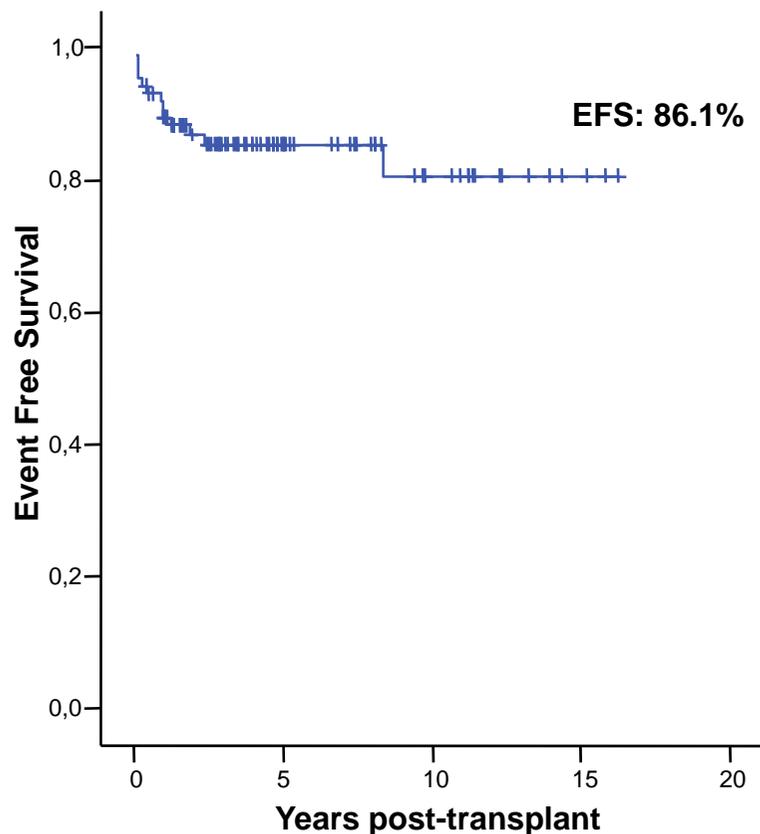
- Modérée (11%), Extensive (2.4%) (responsable du décès)
- Absente ds CBT

Rejets sans (22.6%) et avec SAL (2.9%)



Incidence cumulative à 5 ans
22.6% sans SAL (n = 18)
vs 2.9% avec SAL (n = 69)
Gray test p=0.002

EFS/ Survie sans événement (ni décès, ni rejet) = 86.1% à 5 ans (n=87)



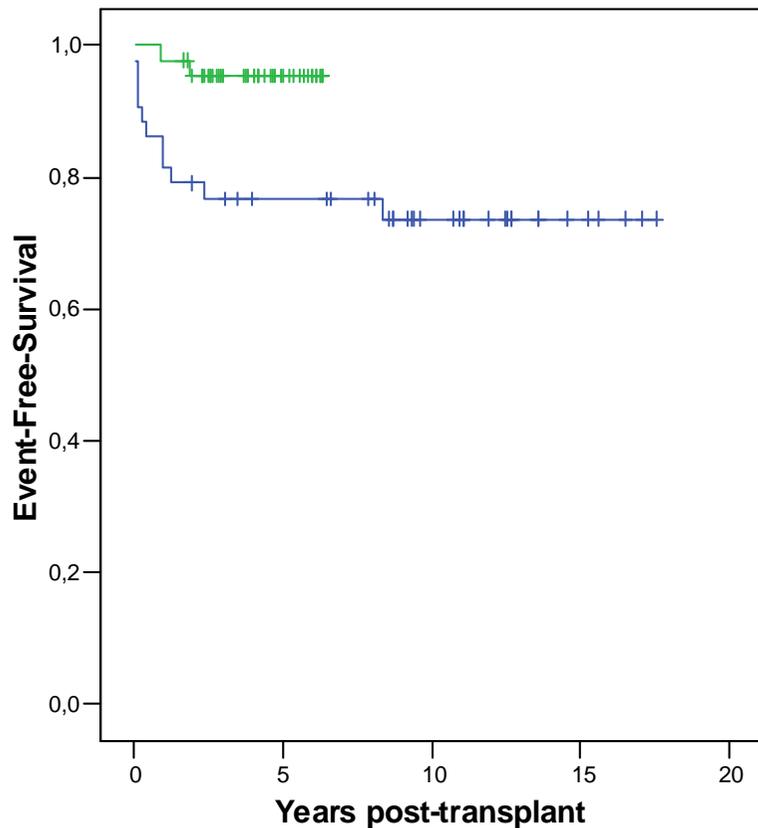
Univarié

- Date < ou > 1-2000 $p=0.026$
- GVHa \geq II $p=0.008$
- cGVH $p<0.001$

Multivarié

- Date

EFS selon la date de Greffe



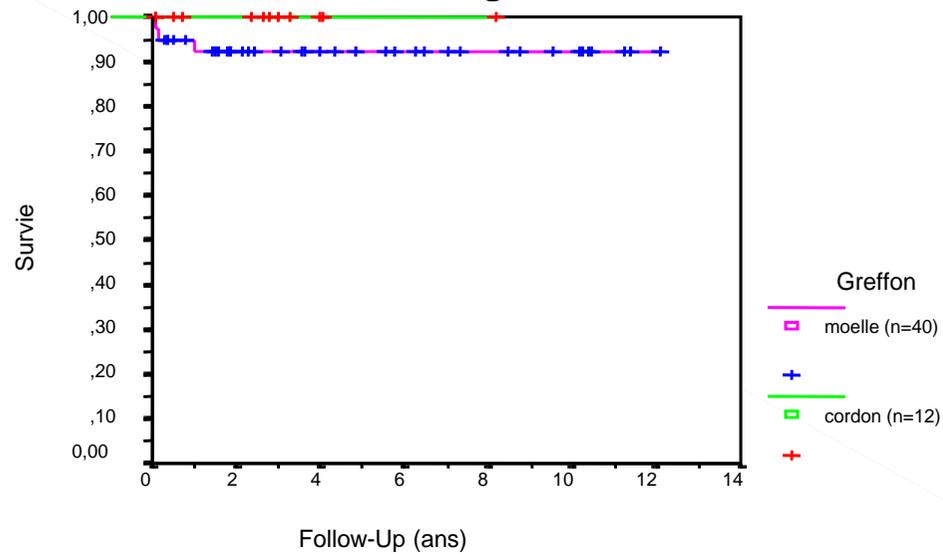
Depuis 01/2000

- 44 Greffes
- aucun décès
- 2 rejets (1 sans SAL)
- EFS: 95.3% vs 76.7%

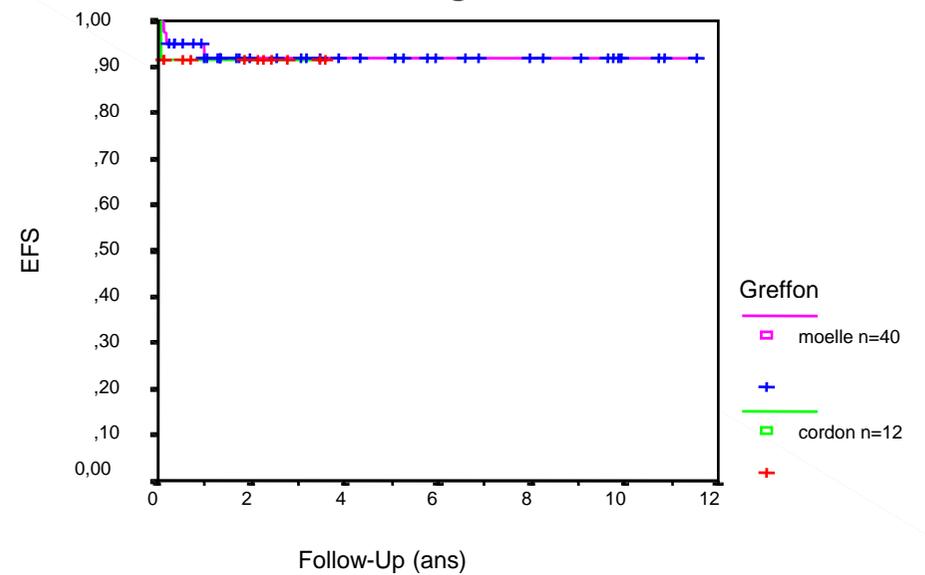
SFGM-TC 06/2006

Comparaison Cordons vs Moelles

<15ans et SAL: Survie selon greffon

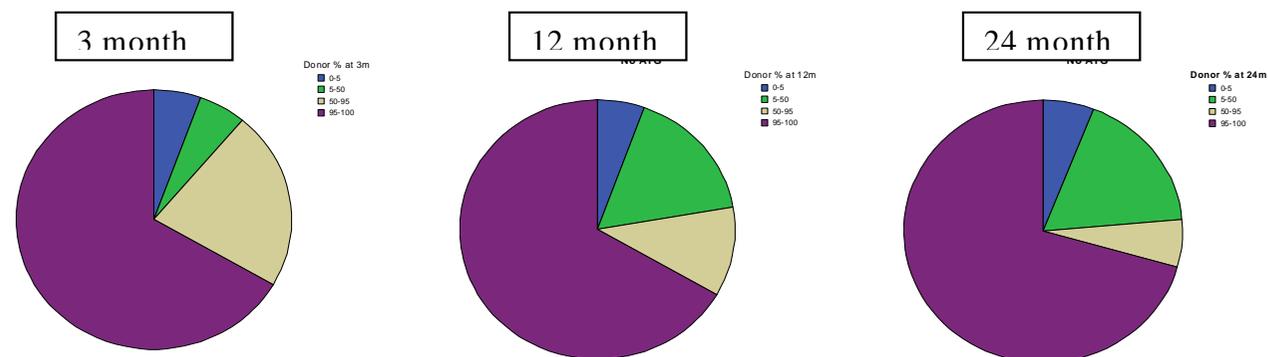


<15 ans et SAL: EFS selon greffon

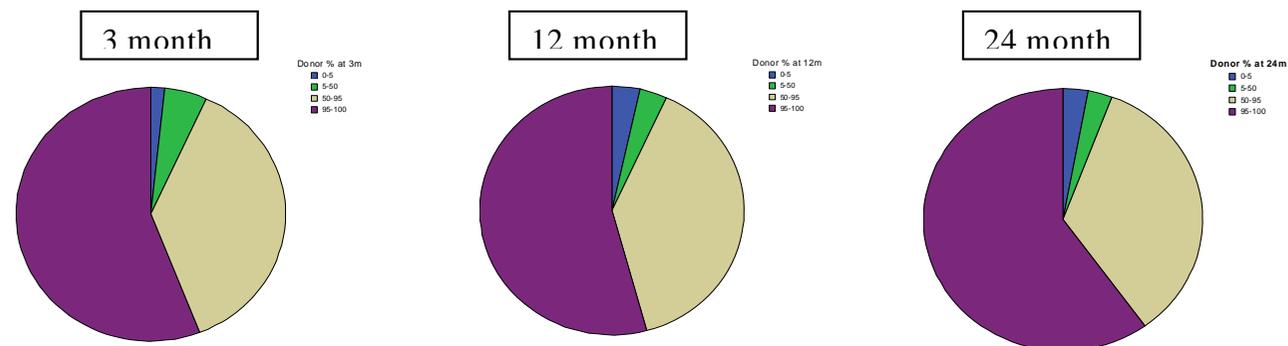


Chimérisme selon ATG ou non

Patients prepared without ATG



Patients prepared with ATG



Avec SAL

- Plus de chim mixte
- Mais + stable
- 2 cas de Chim 11%D
 - 9g Hb
 - 50% HbS (donneur AS)

1. Amélioration fonction splénique

- Corps de Jolly disparaissent chez 94% patients
- Restauration de l'incorporation splénique des colloïdes marqués



2. Evolution des Ostéonécroses

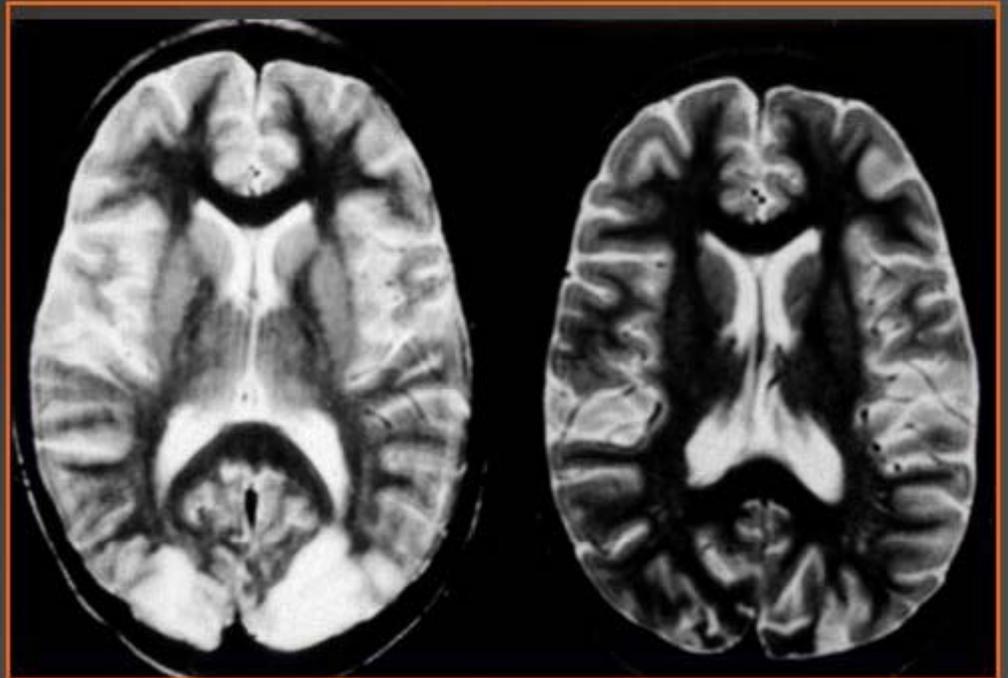
- **Modification du signal IRM**
 - pré et 14 m. post
- **Amélioration clinique**
 - 13/13 patients
- **Reconstruction rapide possible**
 - pré et J18 post



Evolution neurologique post-greffe

Haut risque convulsif sous CSA

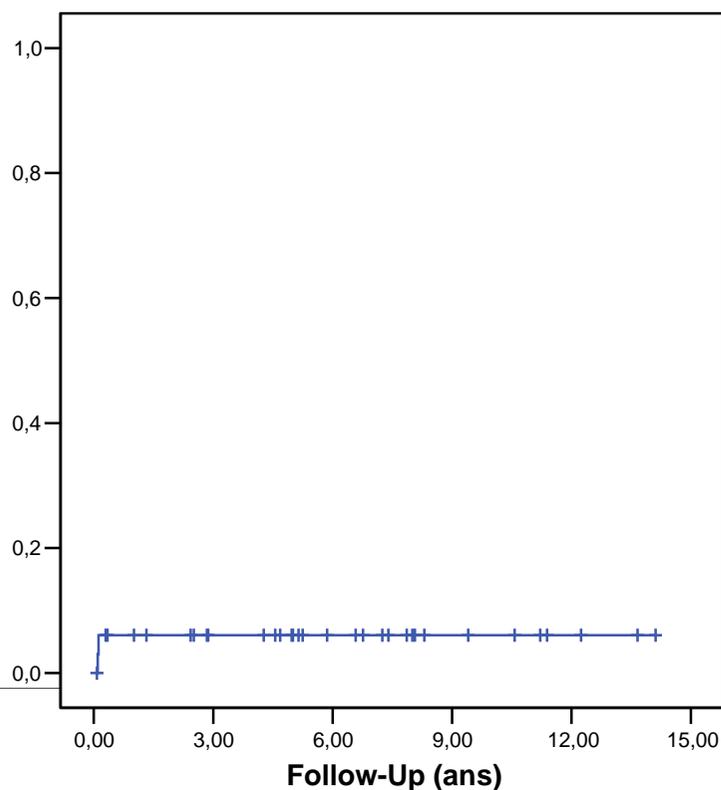
- **convulsions : 16/87: 24%**
 - Anticomitiaux sous BU et CSA
 - Plaquettes > 50000
 - Contrôle TA
 - Magnésium
 - 11/16 avaient steroids pour GVH
- **Leucoencéphalopathie reversible postérieure (n=7)**
 - Cécité corticale
 - Convulsions
 - Ciclosporinémie élevée ou normale +++



Patients avec ATCD d'AVC clinique (n=36)

Risque de récurrence : 5.6%

Récidive d'AVC (n=2)

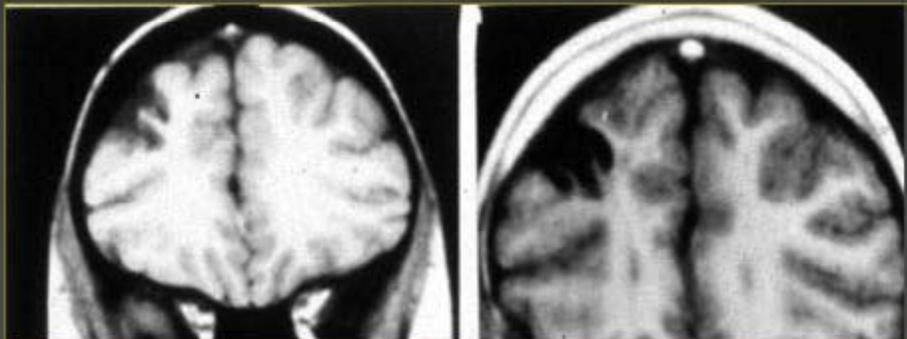


Follow-Up médian : 6 ans
Récidive d'AVC post-greffe (n=2)
- AVC hémorragique J30, sorti d'aplasie, Moyamoya
- J10 mais CSA probable

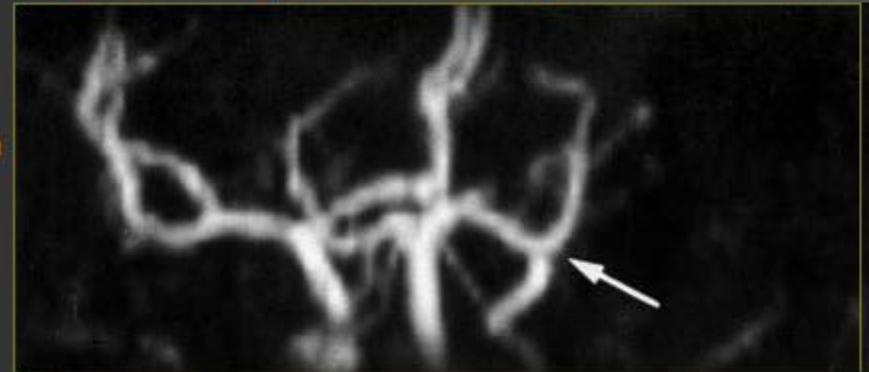
SFGM-TC 06/2006

Evolution neurologique post-greffe

- Bonne prévention de récurrence d'AVC 34/36 (réduction du risque à 5.6%)
- Pas d'apparition de nouvelles lésions IRM ischémiques



- Mais séquelles.....



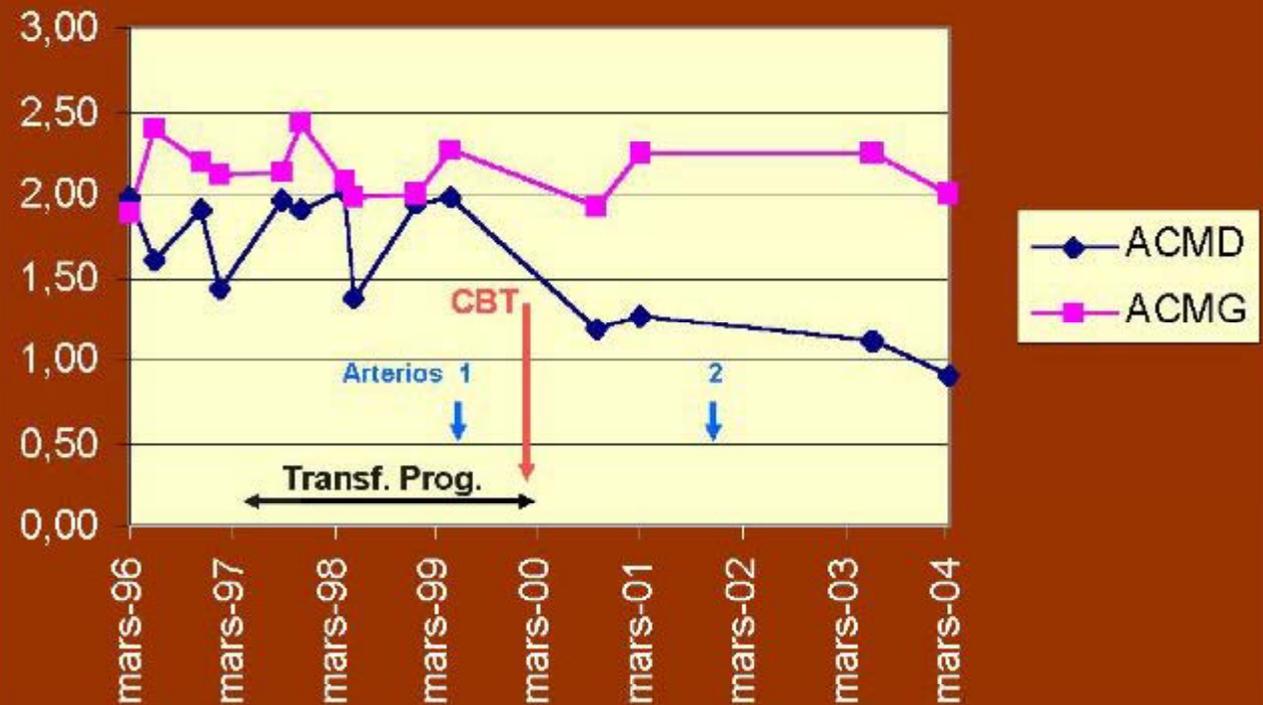
- Occlusions persistent



- Sténoses peuvent disparaître (n=5) persister (n=16), progresser (n=2)

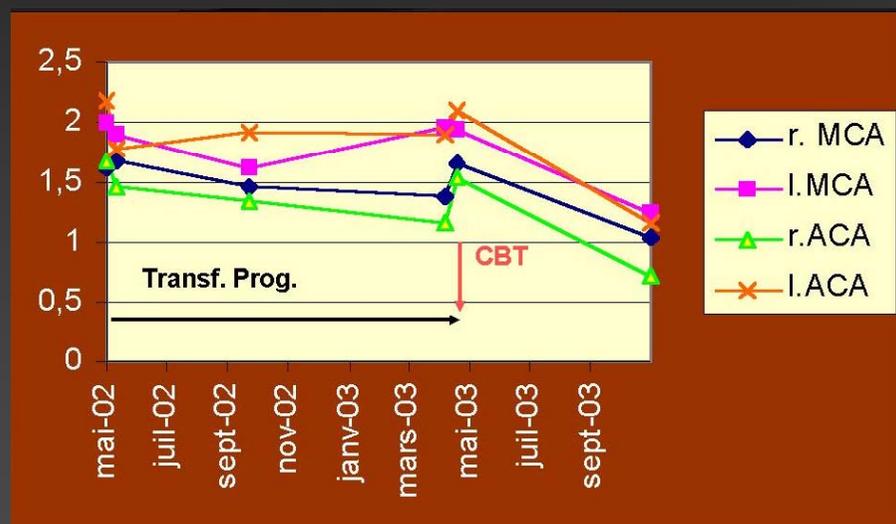
Fille 2.5 ans

- Vit restent patho malgré 3 ans de PT
- Naissance frère HLA identique
- Greffe de cordon avec succès : AS comme donneur
- Amélioration d'un côté
- Mais vasculopathie progressive de l'autre

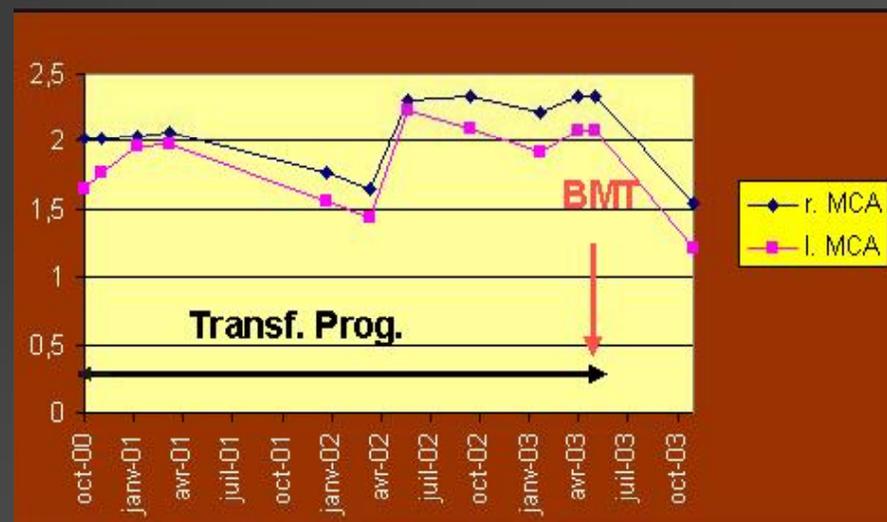


Evolution post-greffe chez 2 patients avec persistance DTC patho sous PT prolongé

Greffe de cordon



Greffe de moelle



Normalisation très rapide des vitesses en post-greffe dans les 2 cas

Croissance et Puberté

- Taille: préG: 0.5 ± 1.2 DS, postG à 2 ans idem 0.5 ± 1.2 DS
- Poids: - 0.1 ± 1.5 DS, aug sign 0.05 ± 1.6 DS
- Filles
 - Post-pubères (n=7)
 - Aménorrhée, oestradiol bas, FSH et LH augmenté, Tt oestro-progestatif
 - Prépubères (n=33)
 - La plupart tt oestro-progestatif après AO > 13 ans
 - 2 cas de puberté normale
- Garçons
 - Puberté normale, aucun trouble hormonal, FSH, LH normaux

:

Situation présente

- Age moyen 16.2 ans (6.1-28 ans)
 - 81/87 survivants
 - 6 rejets
 - 2 ont été greffés
 - 4 ont eu taux HbF élevé 20-30% pdt +sieurs années
 - 2/4 sont maintenant sous Hydréa
 - 79/81 n'ont plus aucun symptôme de drépano
 - 7 GVHc modéré, aucune GVH extensive
-

Discussion

■ Conditionnement

- Non myéloablatif ?
- Mais dans notre série
 - 1 seul décès en aplasie
 - 0 MVO
 - Seul pb: insuffisance gonadique filles

■ Indications

Tentative de réduction du risque lié au conditionnement

Résultats des greffes non myéloablatives

Regimen	Minimal-Toxicity Conditioning Regimen	Reduced-Intensity Conditioning
No. of patients	10†	7‡
Patient age (median, yrs)	10 (range, 3-28)	22 (range, 7-56)
Conditioning regimen (dose) [no. of patients]	Flu (90-150)/TBI (200) [5]; Flu (125-150)/ATG/TBI (200)[5]	Flu(175)/BU(8)/ATG/TLI (500)[4]; Flu (120)/Mel(140)/ATG [2]; Flu(120)/ CY(120) [1]
Source of stem cells (no. of patients)	Marrow (8); PBSC (2)	Marrow (2); PBSC (3); UCB (1)
Induction of mixed chimerism	Yes (transient in 8)	Yes
No. with graft rejection/disease recurrence	8	1
No. with GVHD	Acute 1 (Gr I), chronic, none	Acute 3 (Gr II-IV), chronic, 3 (2 fatal)
No. of deaths	None	2
No. with event-free survival	2	4

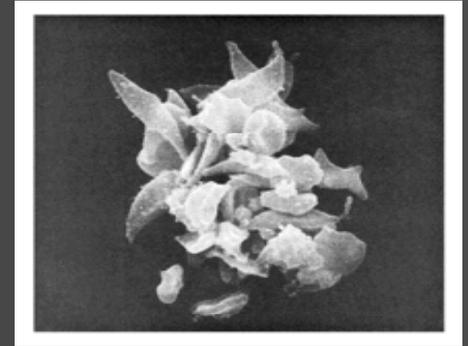
†Includes 2 patients with thalassemia major.

‡Includes 1 patient with thalassemia major.

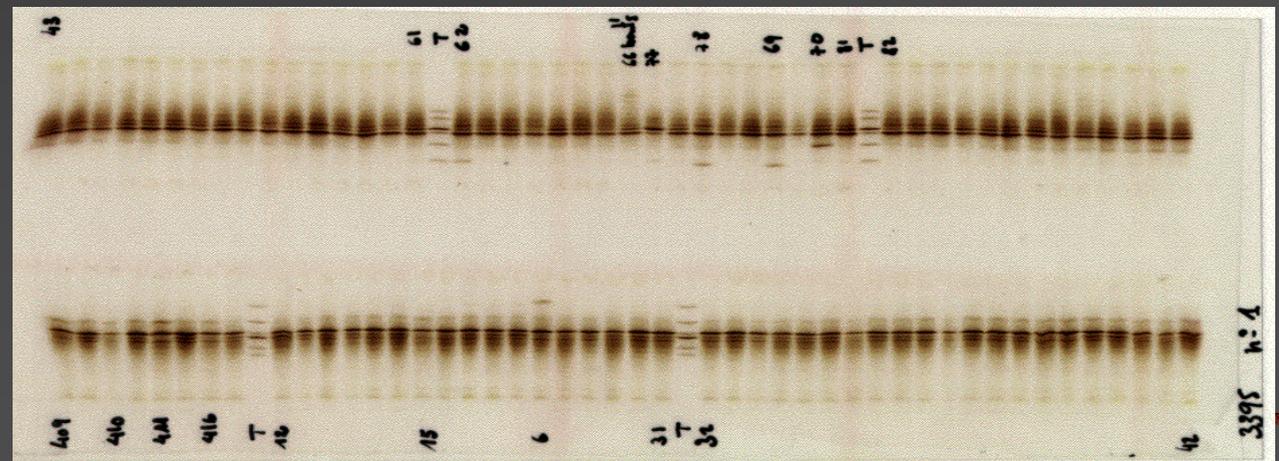
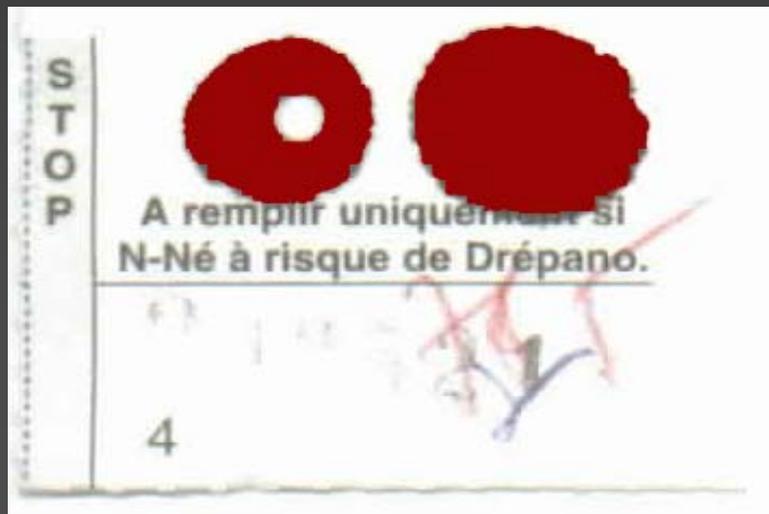
Indications

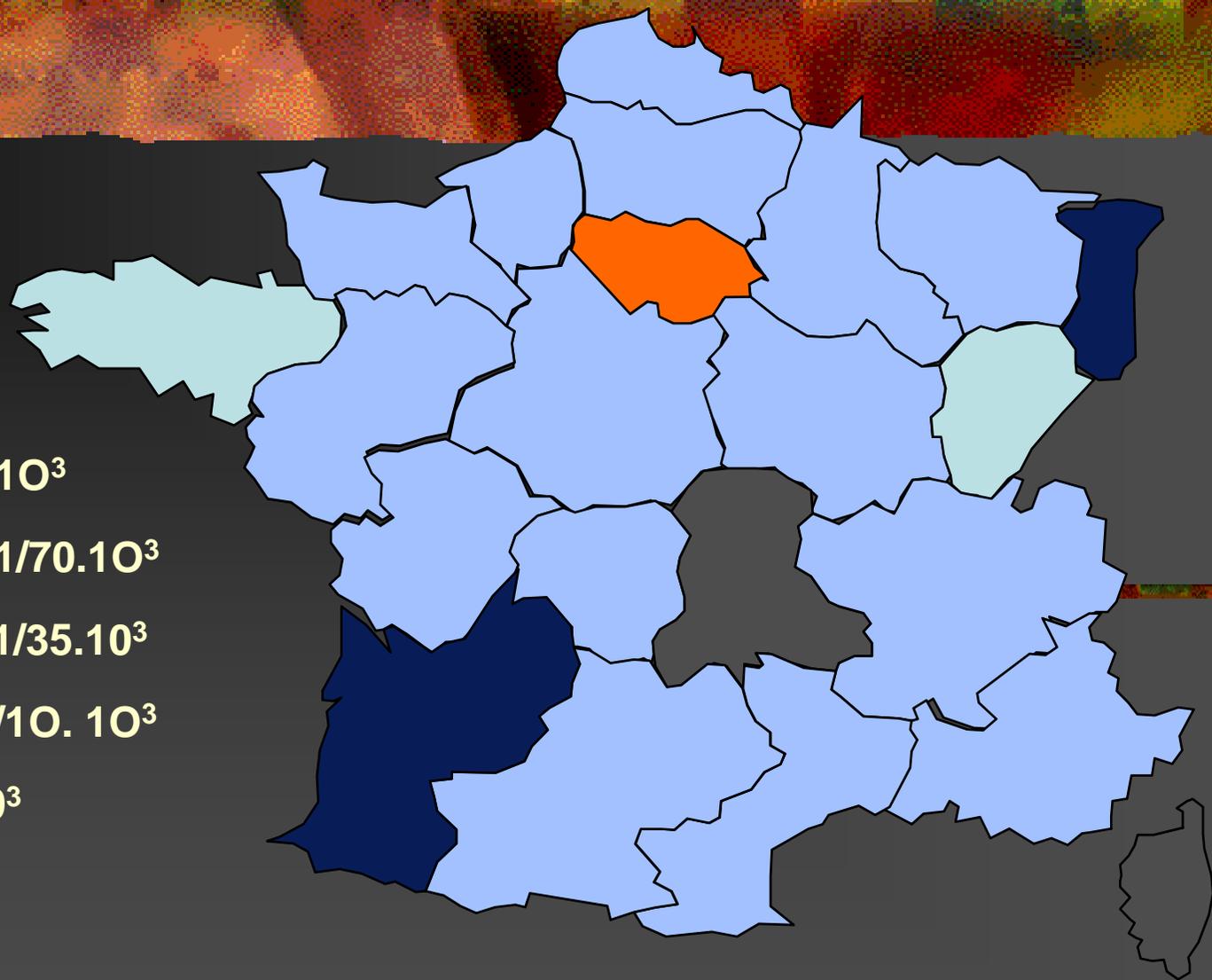
Drépanocytose

Dépistage néonatal



- 2000: Ciblé généralisé à toute la France
- 300 à 350 NN dépistés/an en France avec SDM (SS, SC, Sbthal) dont 170 à 200 en Ile de France

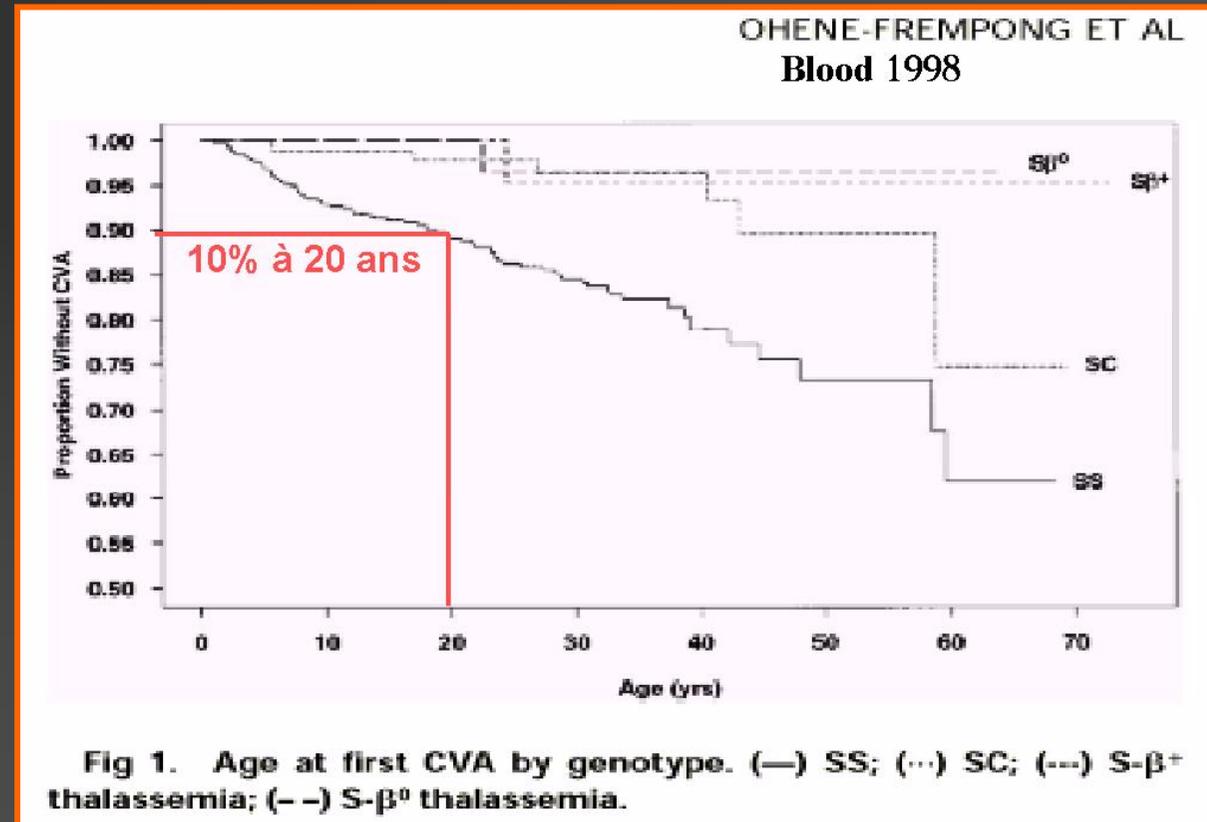




Répartition des enfants atteints
 (Fréquence dans la population totale)

Risque d'AVC clinique en l'absence de prévention par DTC

- Risque d'AVC clinique
 - 17 % à 20 ans
 - Powars 1978
 - 11% à 20 ans
 - Ohene Frempong 1998
 - Quinn 2004
- Age de survenue dans l'enfance
 - 20 % avant 5 ans
 - 37 % de 5 à 10 ans
 - 29 % de 10 à 15 ans
 - 14 % de 15 à 19 ans

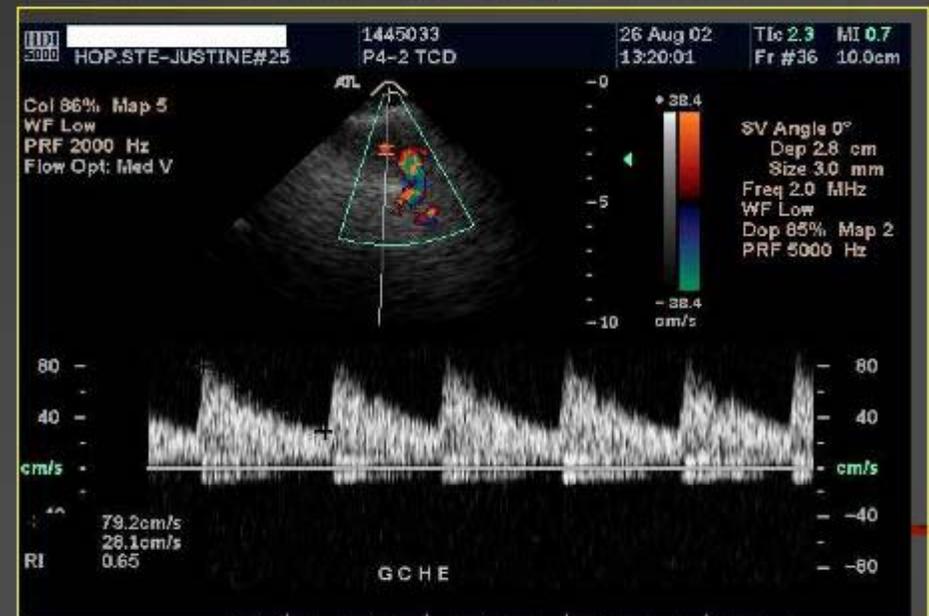


Doppler transcrânien pour tous

- Technique non invasive, bien supportée
- Utilisation de la fenêtre temporale
- Enregistrement de la vitesse des flux

*moyenne des vitesses maximales
au cours d'un cycle TAMV*

- artères sylviennes (ACM)
- cérébrales antérieures
- terminaison de la carotide interne
- Vitesse du flux inversement
corrélée au diamètre et
dépend de l'hématocrite
- Permet la détection des sténoses:
vitesse moy. max ≥ 200 cm/sec



Doppler transcrânien (2)

- Adams NEJM 1992 and Ann Neurol 1997
 - DTC pathologique: > 200 cm/sec
 - risque de 40% d'AVC dans les 3 ans versus 2% si DTC normal
-

STOP I

Adams RJ NEJM 98

- Essai randomisé chez 130 drépanos à DTC patho
 - programme transfusionnel pour maintien HbS<30% vs abstention)
- Réduction du risque de 92% (p<0.001)
 - 1 AVC/63 chez transfusés versus 10/67 chez non transfusés

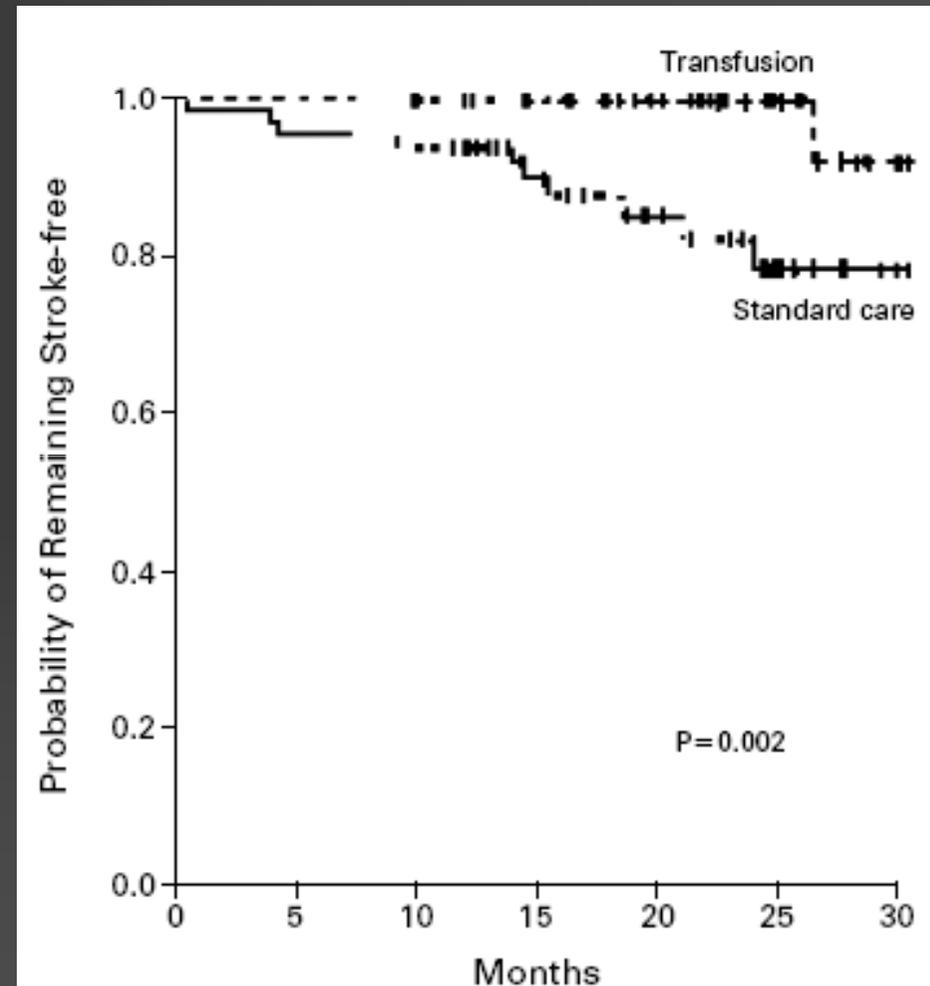


Figure 1. Kaplan-Meier Estimate of the Probability of Not Having a Stroke among Patients Receiving Long-Term Transfusion and Patients Receiving Standard Care.

Expérience de Créteil CHIC : dépistés NN explorés par DTC dès 12-18 mois depuis 1992

■ 2 cas d'AVC

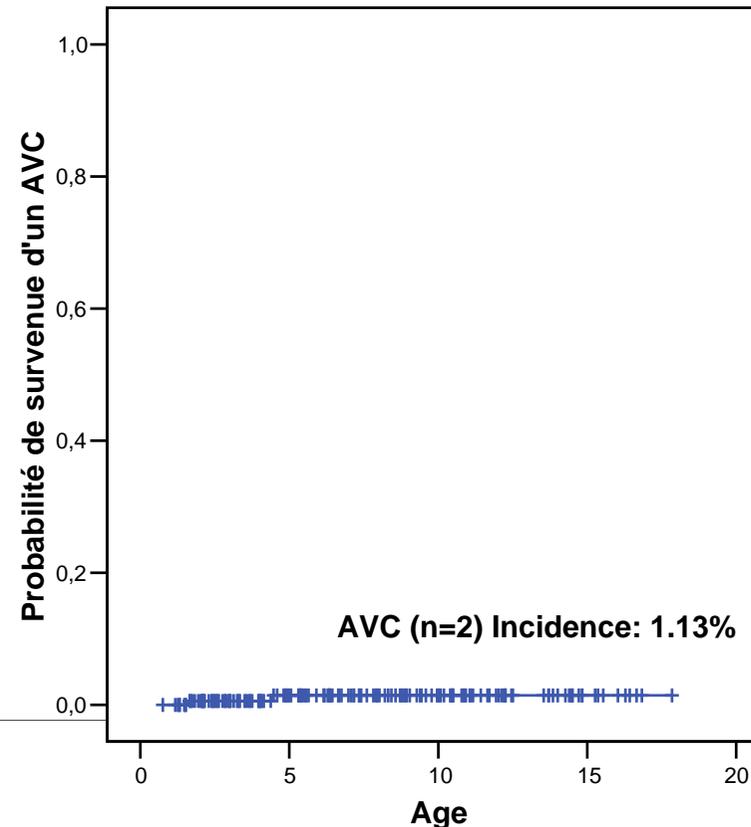
- à 1.6 ans chez fillette SS juste avant le contrôle du 1er DTC patho à 1.5 ans

- à 4.4 ans DTC inexploitable (absence de fenêtre temporelle)

(11.5% encore ds Blood 2004 Quinn Rogers, Buchanan)

- Excellente prévention AVC cliniques par DTC précoce et mise en route PT

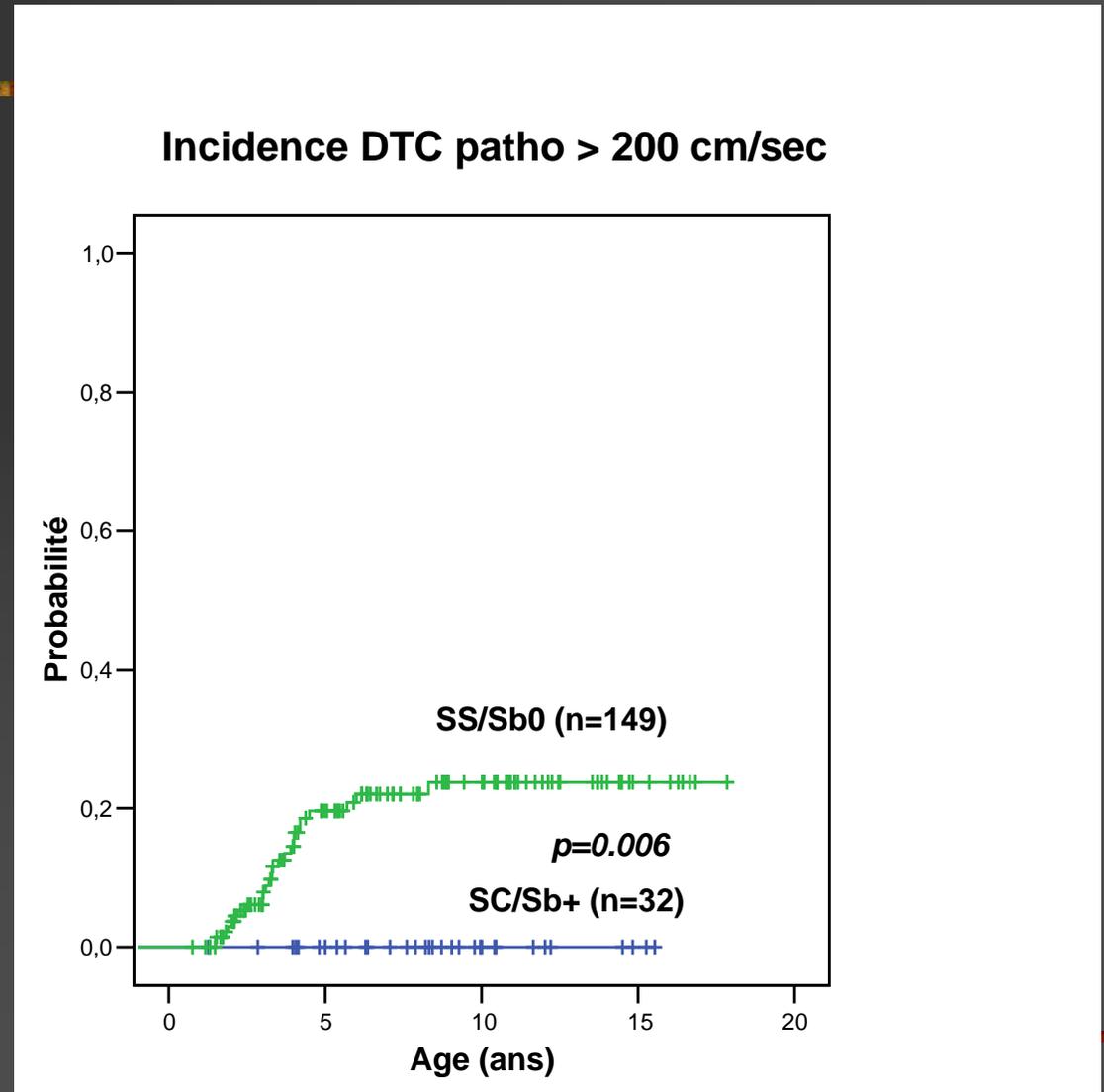
Cohorte des dépistés néonataux SS/Sb0 du CHIC surveillés par DTC (n=176)



Survie sans DTC patho (> 2m/sec)

- Seuls les SS/Sb0 concernés
 - âges 1.5 à 5.7 ans
 - à 3 ans: 7.9%
 - à 5 ans: 19.6%

CHIC 02/2006

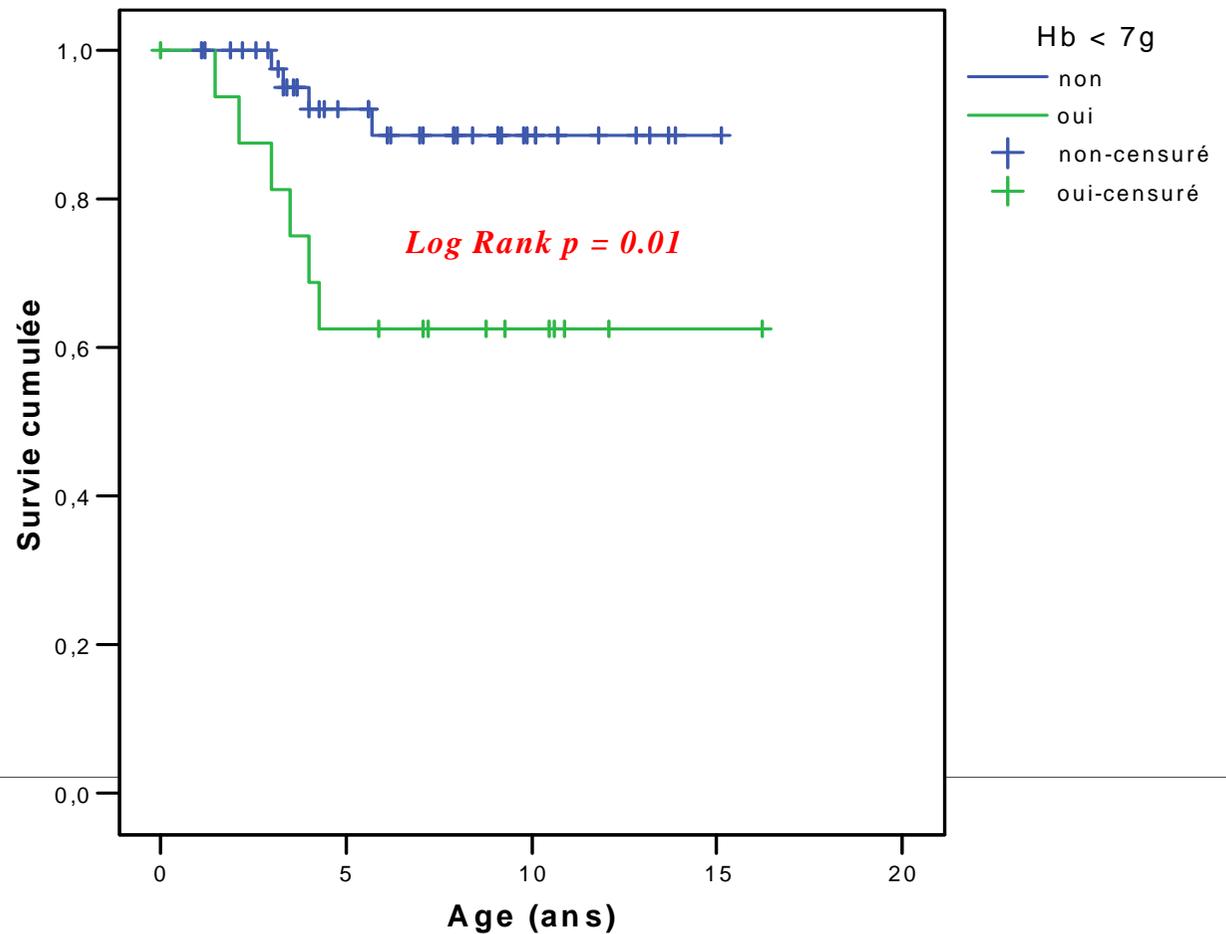


Hb de base et risque de DTC > 2

- Hb > 7g :
 - 7.8% à 5 ans
- Hb < 7g:
 - 37.5% à 5 ans

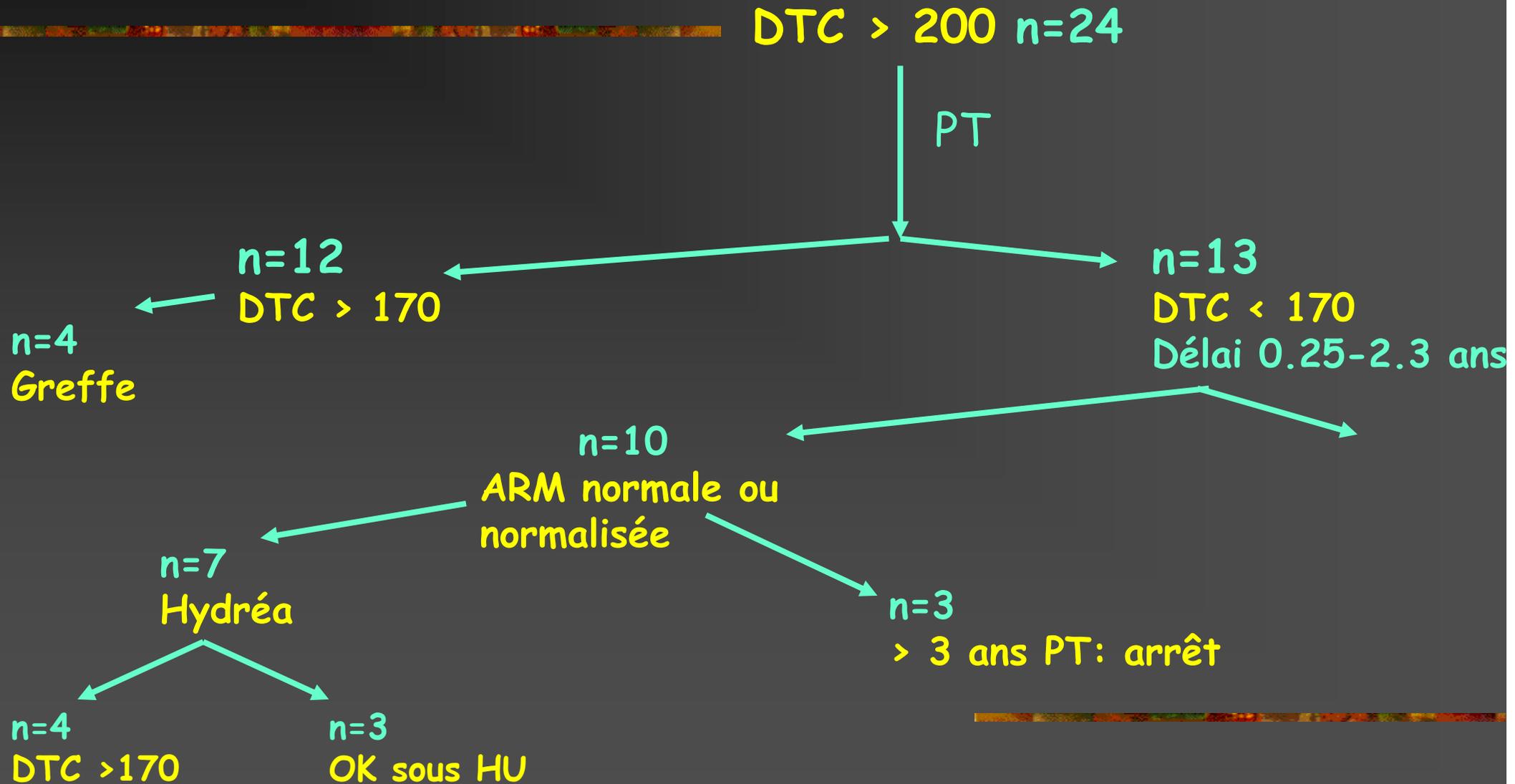
CHIC 03/05

SS: survie sans DTC > 2m/sec selon Hb base < 7g ou non



Expérience CHIC < 1/2004

Ped Radiol 2005



STOP II

Adams NEJM 12-2005

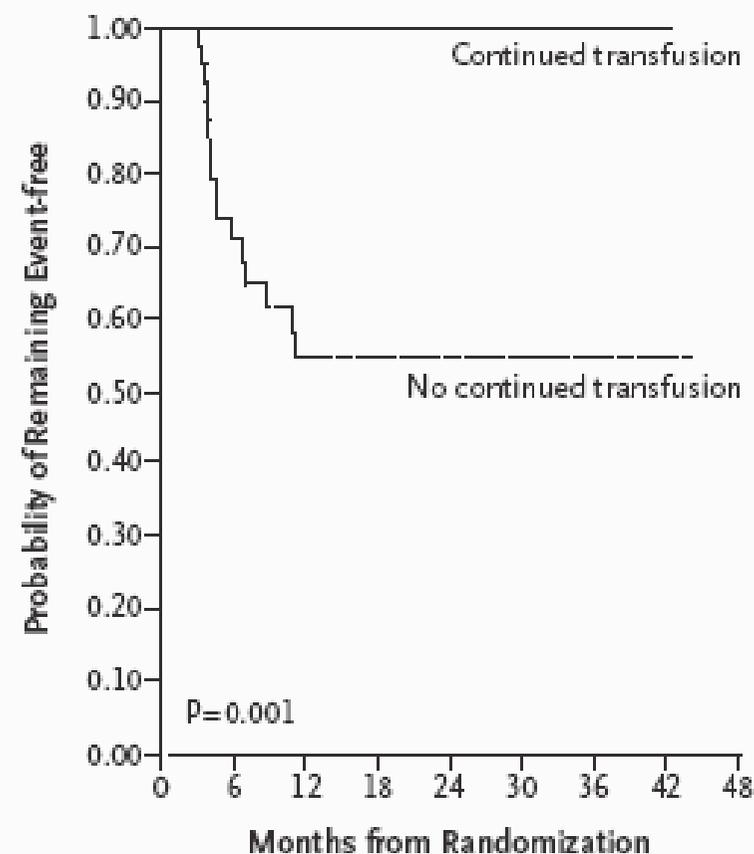
Patients à DTC patho, transfusés 30 mois

- ayant normalisé leurs vitesses et
- n'ayant pas de sténoses à l'ARM

• survenue de

- 2 AVC et

- 14 récurrences de DTC pathologiques chez les 41 patients dont le programme transfusionnel avait été stoppé



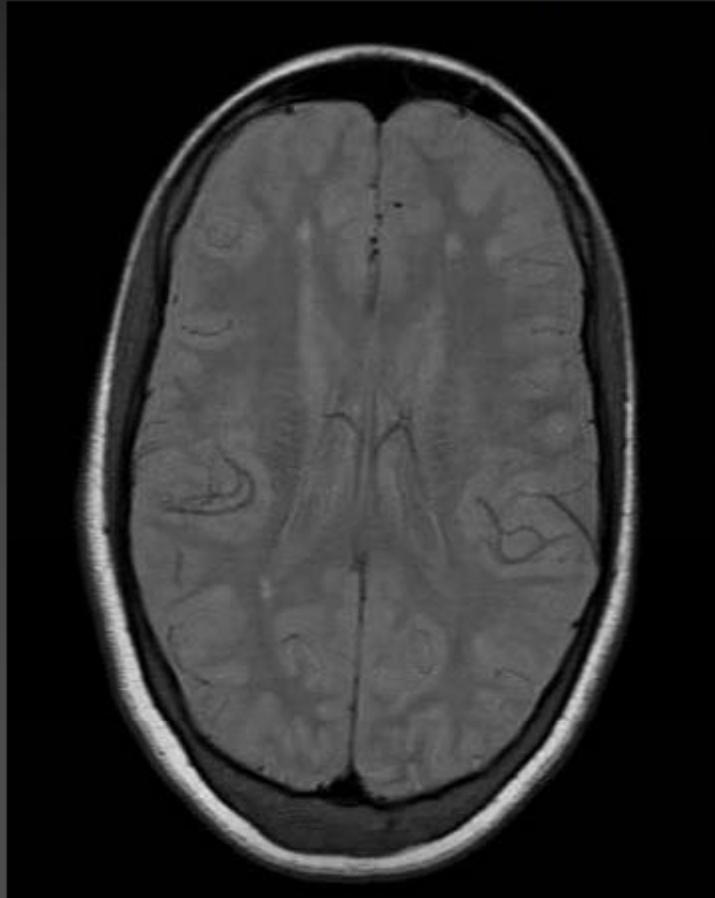
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Continued transfusion	31	28	24	21	18	9	0		
No continued transfusion	21	13	11	10	8	5	1		

Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of the Probability of No End-Point Event among Patients Assigned to Continued Transfusion or No Continued Transfusion.

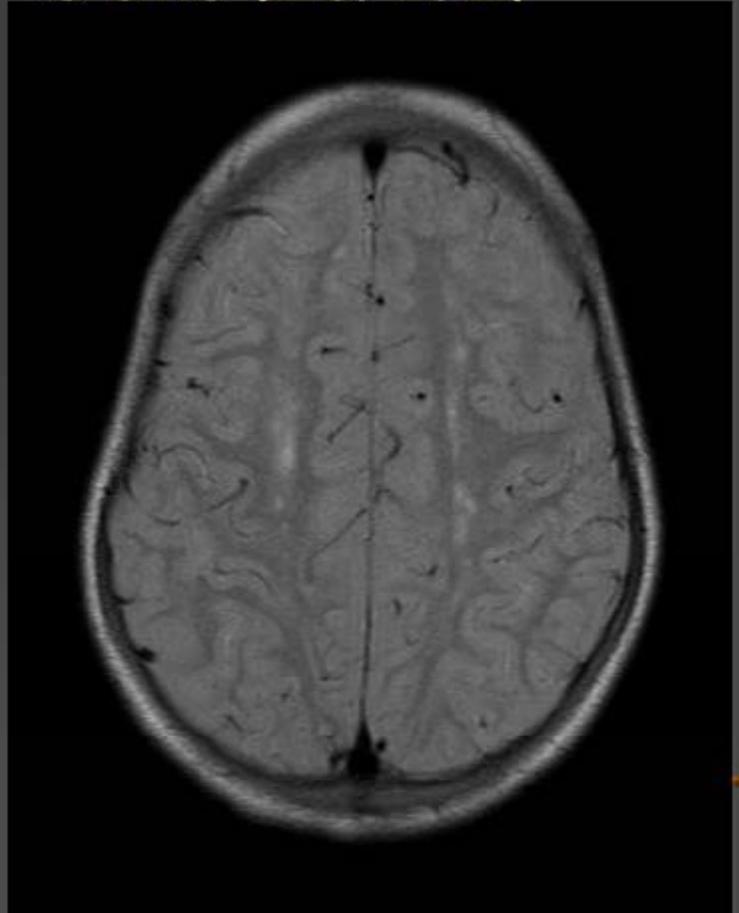
P values were determined by the log-rank test.

AVC Infracliniques

- Lésions ischémiques à l'IRM en Absence d'AVC
- PHRC 95: 15% chez enfants de 5-15 ans (20/132)



Exemples



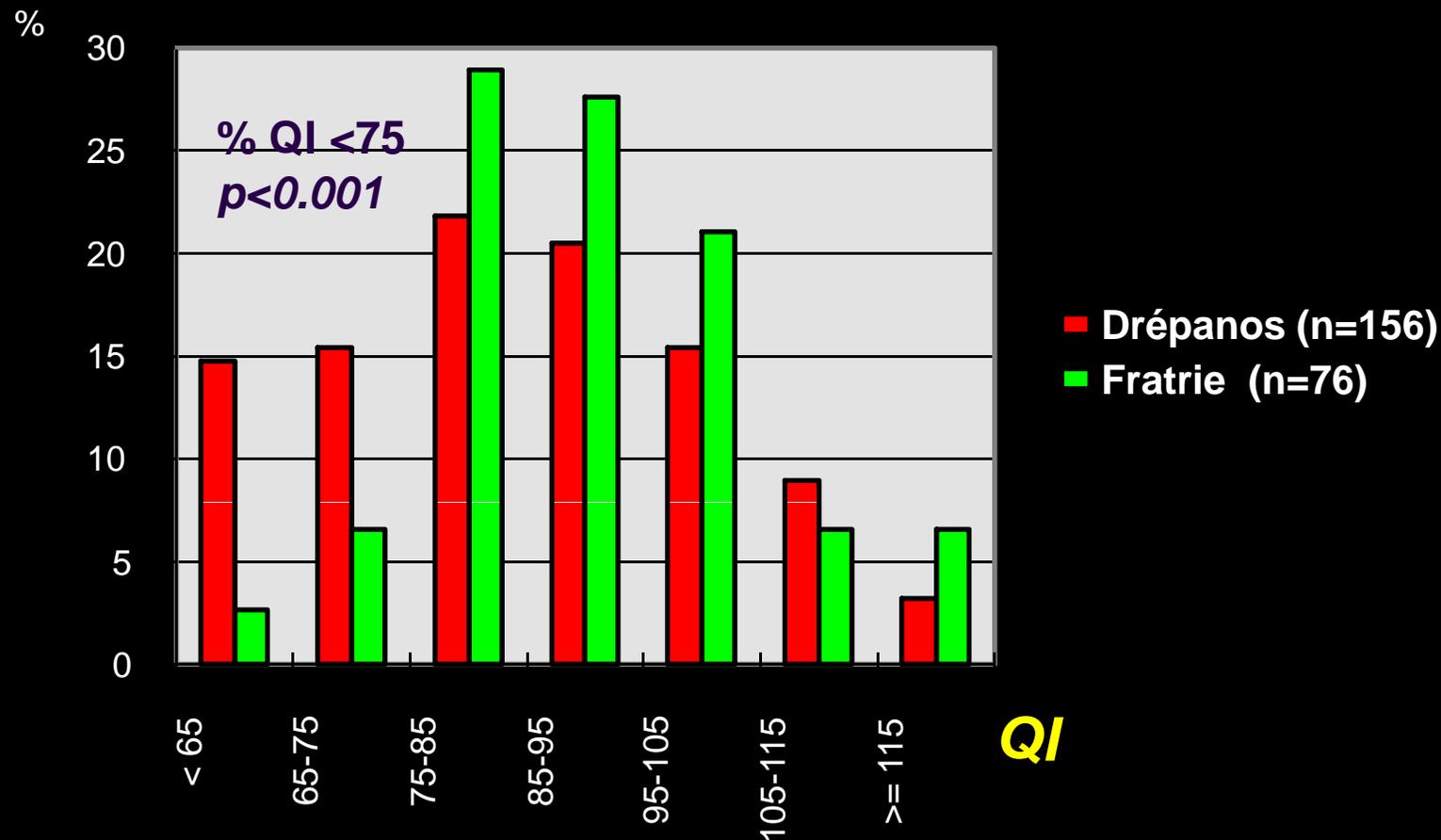
Fréquence des QI < 75 : relation avec l'Ht, les plaquettes et l'IRM

	% QI <75	<i>p</i>
Ht <= 20% vs > 20%	64.2 vs 24.8%	0.002
Plaq. > 500000 vs <=	44.8 vs 22.8%	0.04
IRM patho vs nale	48.1 vs 20.2%	0.03

	Multivariate Logistic Regression		
	Odds ratio	95% C I	<i>p value</i>
Ht <= 20% vs > 20%	5.85	1.49 - 23	0.005
Plaq. > 500000 vs <=	3.99	1.42 - 11.2	0.004
IRM patho vs nale	2.76	1.01 - 7.54	0.047

PHRC 95, ASH 2000 (J Child Neurol 2000)

Comparaison patients SS vs fratrie : répartition des QI totaux observés



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

Conclusion

- Continuer CR myéloablatifs chez l'enfant
- Congélation systématique cordons fratrie
- Considérer DPI avec parents
- Proposer la greffe avant l'âge de 15 ans
 - AVC Mais aussi
 - AVC infracliniques
 - DTC pathos
 - Résultats partiels Hydréa ou dès que ≥ 3 CVO/STA/an ?
 - Ostéonécroses
 - Alloimmunisations > 2 Ag
 - Anémies sévères $< 7g$

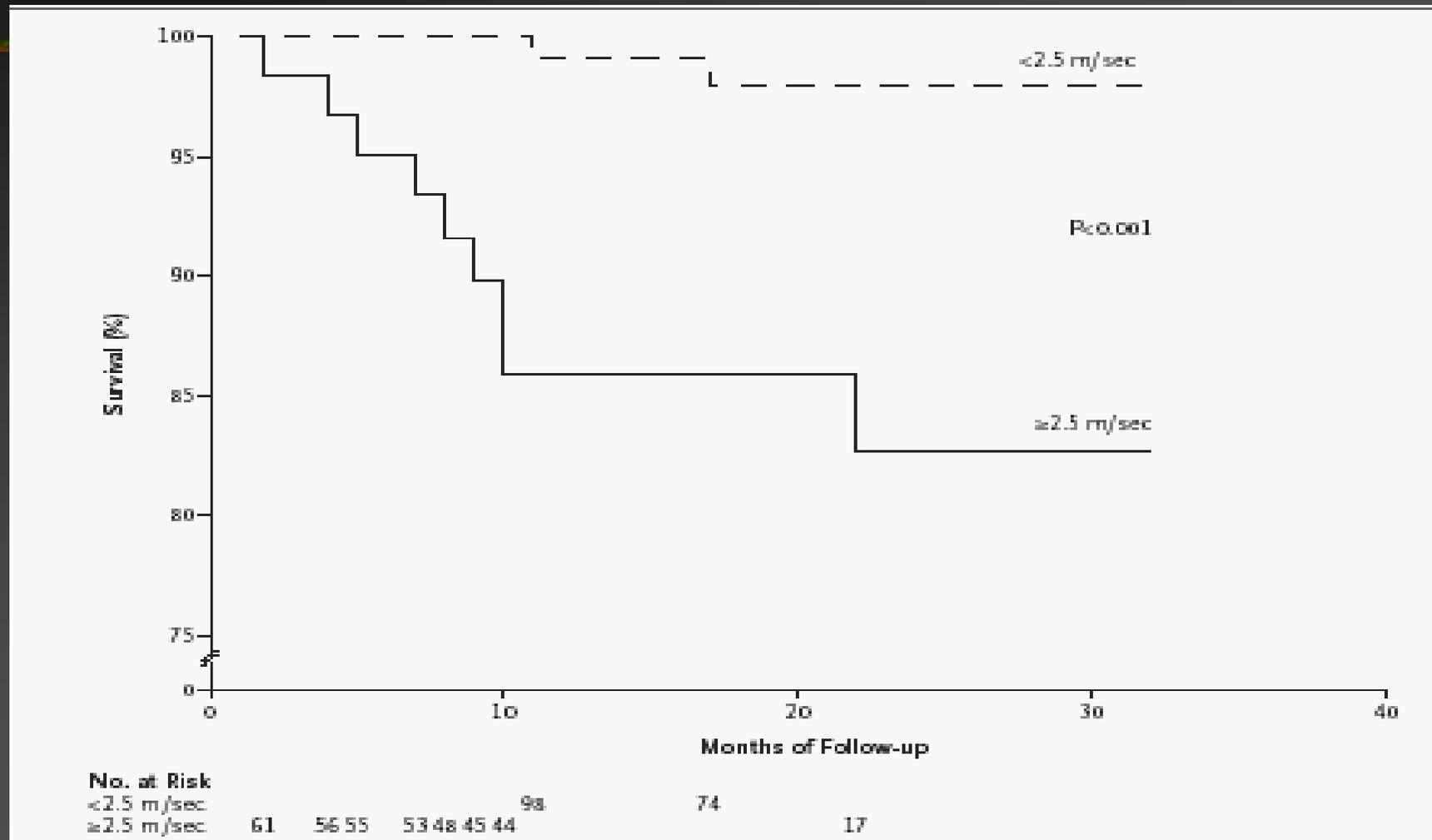
Perspectives

- **Cordons non apparentés ?**
 - À condition $< 2/6$ différences
 - Développer recueil ds ethnies concernées
 - **Greffes Haplos ?**
 - Expérience St-Jude (n=5)
 - **Thérapie génique**
 - **Extension greffes géno= aux jeunes adultes ?**
 - Vitesses régurgitation tricuspide > 2.5 m/sec
 - Condit non myéloablatif ? Avec CSP T déplétées ?
 - Réduction dose SAL ?
-

POUR DRAVABIL



Survie Kaplan-Meier selon existence HTAP

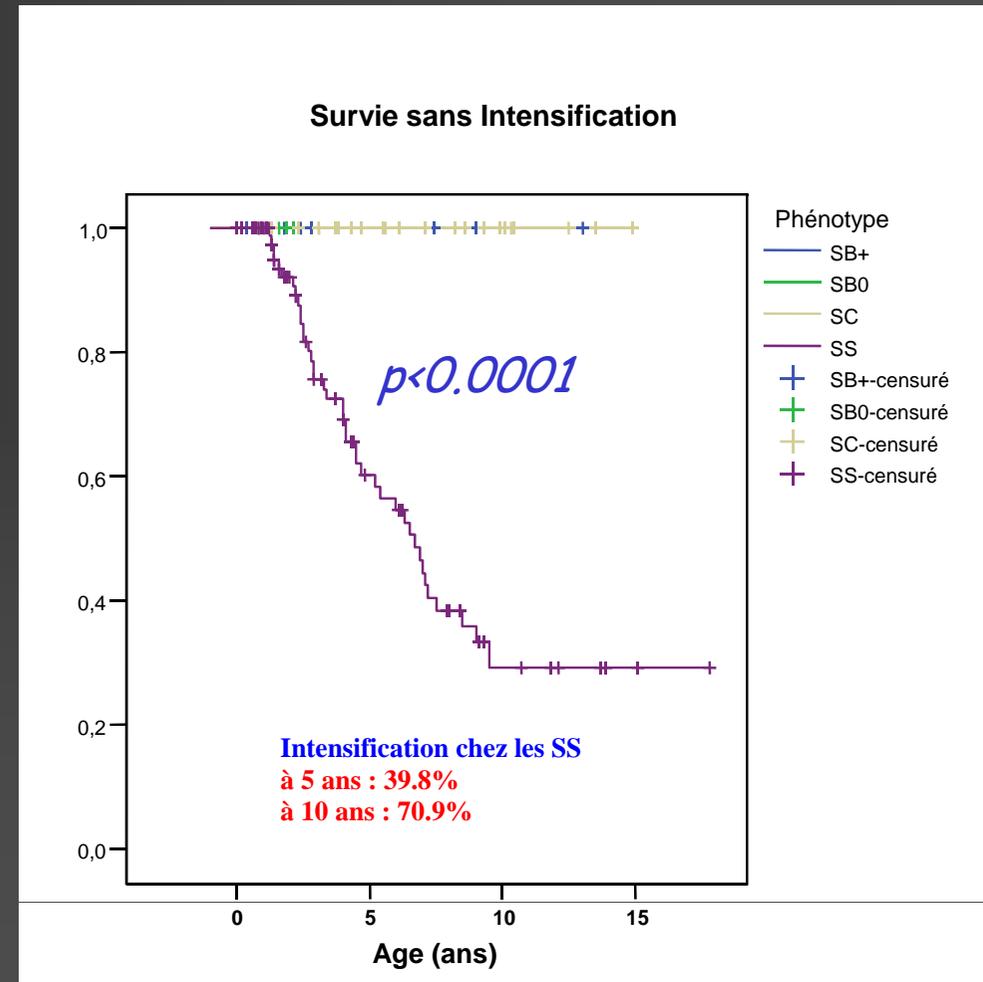


Incidence: 32%

Gladwin MT NEJM 2004

Intensifications de Traitement chez les SS dépistés NN à Créteil

- Prog. Transfu. > 4 mois
 - à 5 ans : 31.6%
 - à 10 ans: 43.1%
- Hydréa (> 3 CVO/an ou 2 STA)
 - à 5 ans 19.9%
 - à 10 ans 53.1%
- Greffe (5/6 sangs plac.) n = 6
 - âges: 2.8 à 6.5 ans
 - à 5 ans 7.1%
 - à 10 ans 12.1%
 - Vascul. Céréb n = 3
 - CVO/STA n = 3



Résultats globaux de l'Hydréa (Créteil)

Intolérance

2,3%

Echec

23,3%

Succès moyen

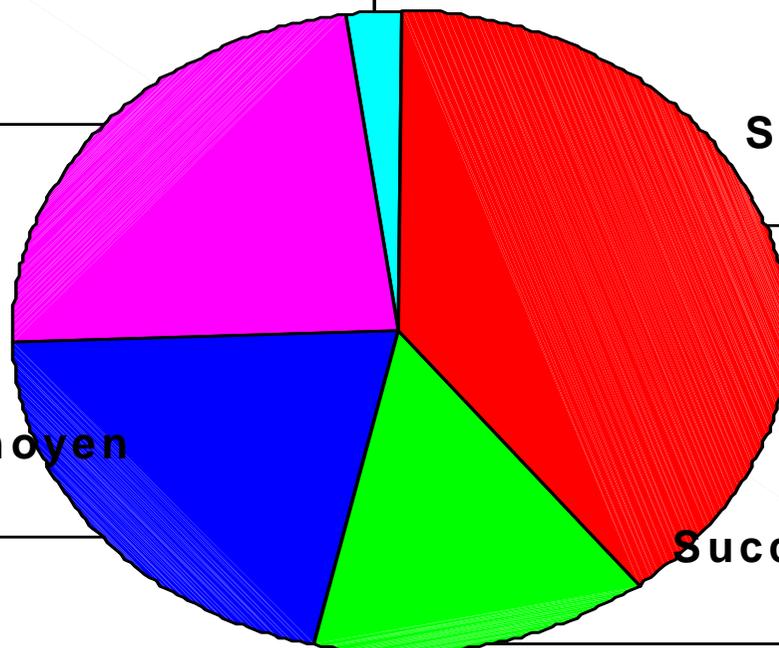
20,9%

Succès total

39,5%

Succ transitoire

14,0%



**Le seul critère prédictif de succès retrouvé est :
le % d 'HbF initial ($p=0.04$)**