

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

La drépanocytose: la maladie et les traitements

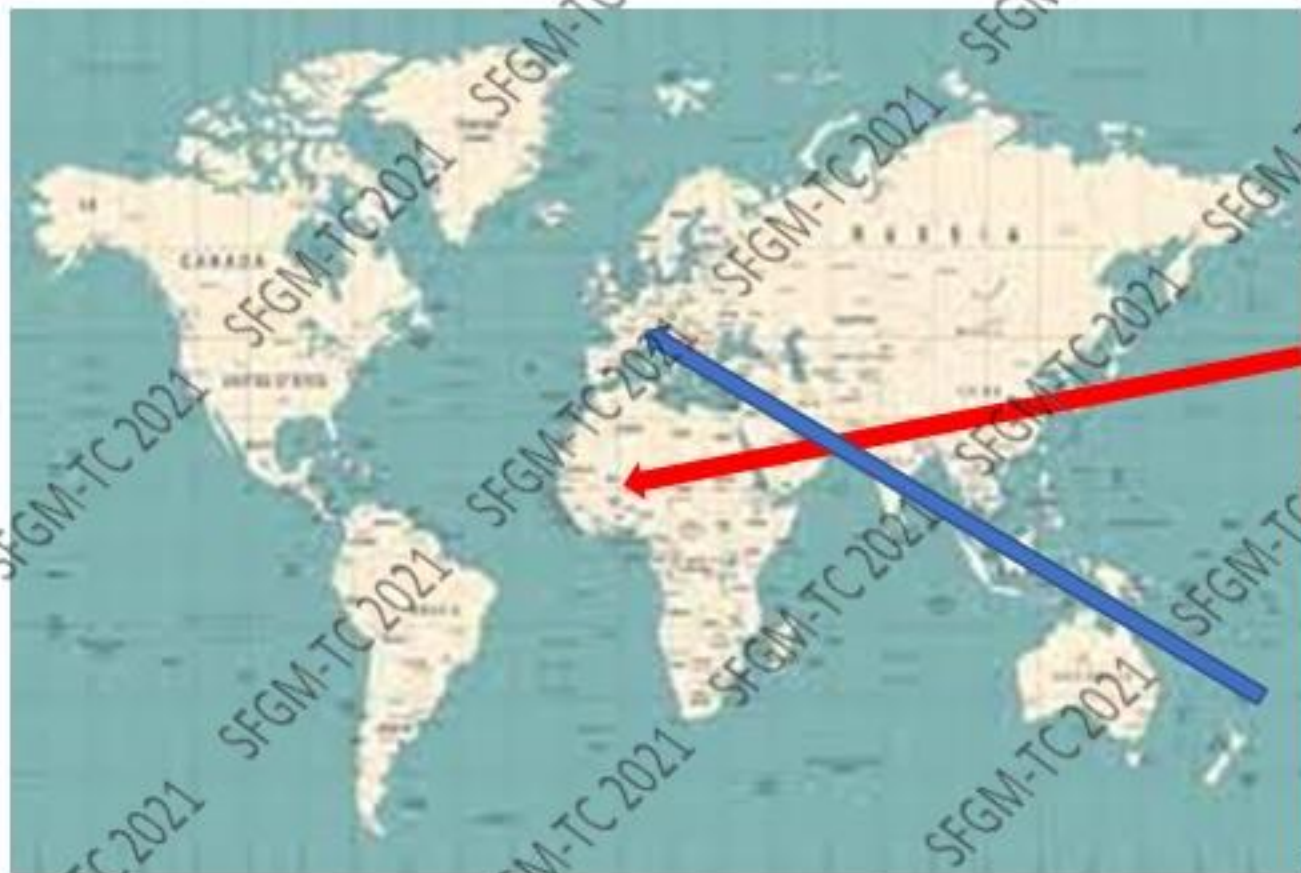
N Dhédin

Hématologie Adolescents Jeunes Adultes
Hôpital Saint Louis. Paris. France

Journée TEC

17 novembre 2021 SFGM-TC Nancy

La drépanocytose : une maladie rare ?



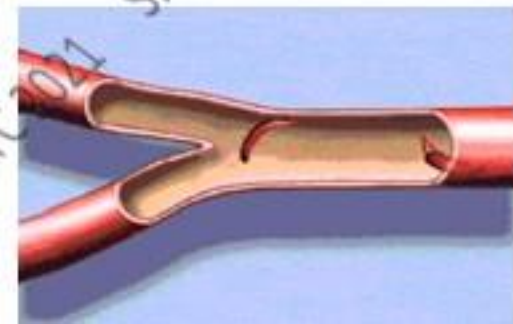
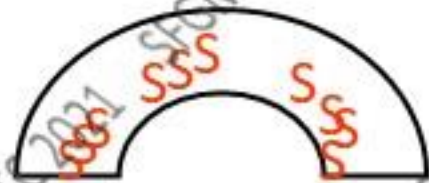
Dans le monde :
25 millions patients
300 000 naissances par an

En Afrique sub-saharienne :
20 millions patients
250 000 naissances par an

En France :
25 000 patients
400 naissances par an,
1/1300 et 1/600 en IDF

La drépanocytose: c'est quoi?

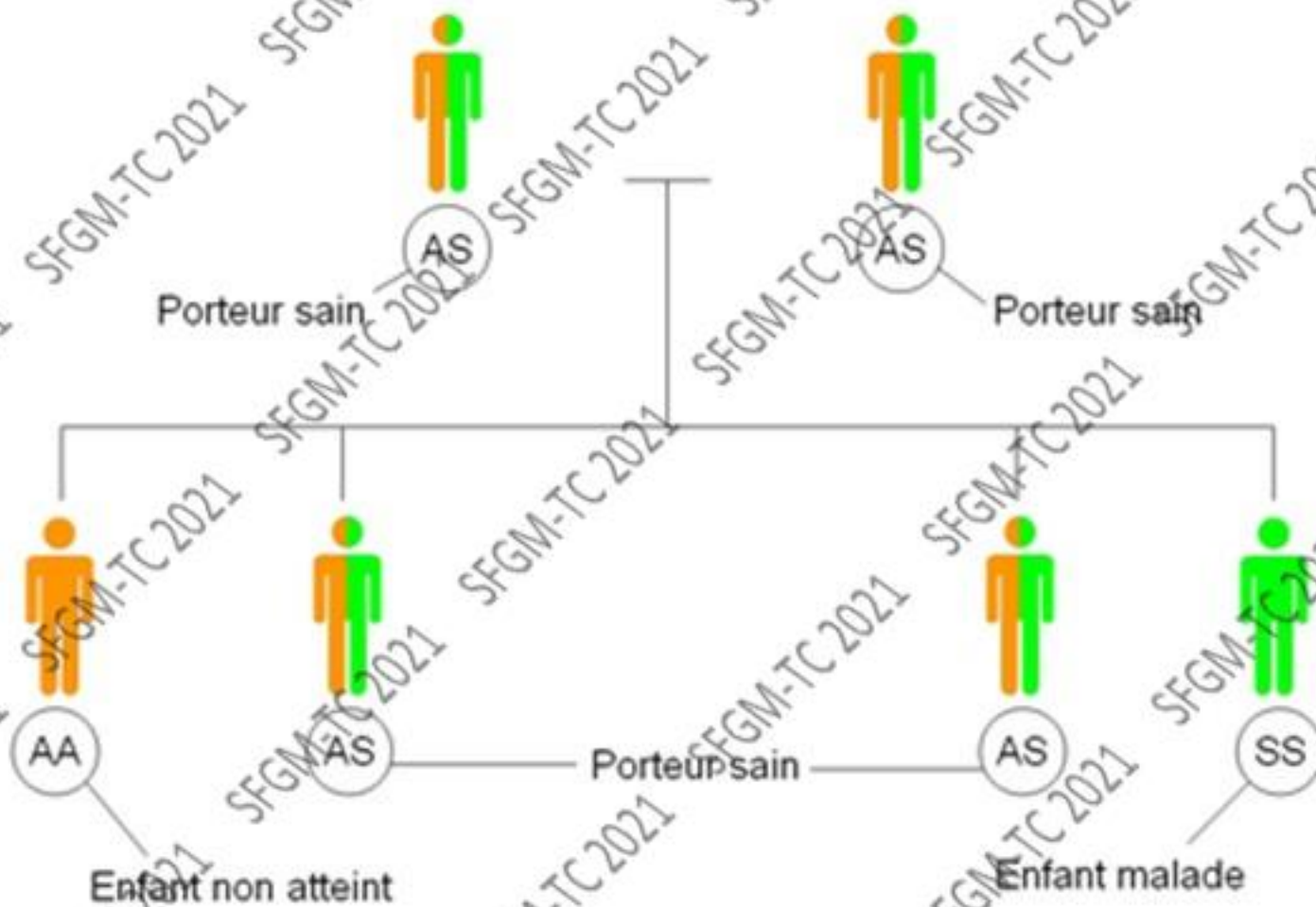
- Anomalie de structure de l'hémoglobine : mutation dans chaîne β . Formation d'une Hb anormale: Hb S
- L'hémoglobine S va polymériser lorsqu'elle est concentrée, et en condition désoxygénée
- Cette polymérisation aboutit à la déformation et la rigidification des GR
 - * Altération de la membrane GR : **Hémolyse avec anémie hémolytique chronique**
 - * **Accidents vaso-occlusifs**



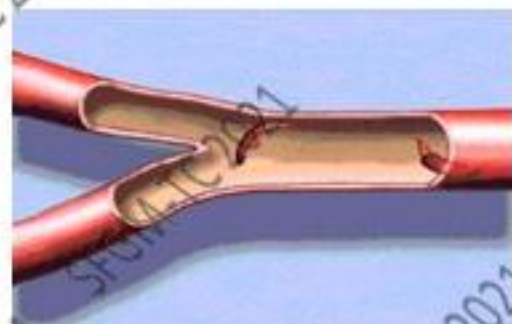
La drépanocytose: c'est quoi?

Une maladie génétique

Transmission:



Quelles sont les manifestations de la drépanocytose ?



- **Des phénomènes vaso-occlusifs**, responsables d'infarctus viscéraux :
 - Douleurs +++aigues (CVO) et chroniques et atteintes pulmonaires (syndromes thoraciques aigus : STA)

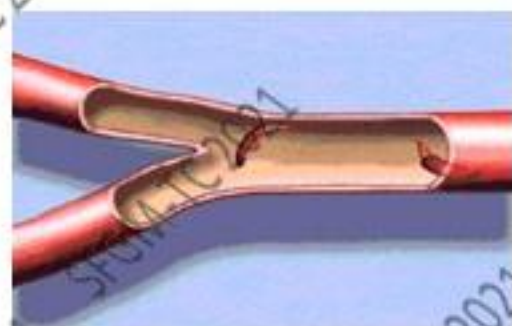
Probabilité de CVO
à 3 ans : 57 %
à 5 ans : 71 %

Probabilité de STA
à 3 ans : 25 %
à 5 ans : 40%

- Atteintes progressives d'organes :



Quelles sont les manifestations de la drépanocytose ?



- **Anémie chronique:** (6-10g/dl) et des épisodes d'accentuation de l'anémie . Asthénie chronique, difficulté d'apprentissage
- **Episodes infectieux sévères :** en relation avec l'asplénisme

Combien de temps vit-on avec la drépanocytose?

➤ **Survie chez l'enfant**

- En Europe et aux USA: Survie à 18 ans > 95%.
- En Afrique subsaharienne: 50-75 % des enfants décèdent avant l'âge de 5 ans

➤ **Survie chez l'adulte en Europe et USA: Âge médian au décès entre 33 et 53 ans**

Bases de la prise en charge

- **Dépistage néonatal** : amélioration de la survie
- **Prévention des complications infectieuses**:
 - vaccinations pneumococciques + autres vaccins (grippe, haemophilus)
 - antibio-prophylaxie par peniv
 - prise en charge précoce de la fièvre (antibiothérapie large)
- **Prévention et prise en charge précoce des complications anémiques**
- **Détection précoce et prise en charge de la vasculopathie cérébrale**

Comment modifier l'évolution naturelle de la maladie ?

Hydroxycarbamide (HC)

Programmes
Transfusionnels

Greffe de CSH

Ralentissent la progression de la maladie

Stoppe les symptômes et
la progression de la maladie

Hydroxycarbamide HC

INDICATIONS CONSENSUELLES

- Diminution des CVO/STA
- Amélioration anémie
- Amélioration de la survie

Et sur les autres atteintes ?

Programmes
Transfusionnels

INDICATIONS CONSENSUELLES

- Complications cérébrales*
- Echec d'hydroxycarbamide*

Greffe de CSH

INDICATIONS CONSENSUELLES

- *Complications cérébrales*
« définitives »
- *Echec d'hydroxycarbamide*

Elargir les indications de l'intensification?



REDUCTION DES COMPLICATIONS
« PREVENTION »

Intensification thérapeutique
PRECOCE ET SYSTEMATIQUE

Allogreffe de CSH dans la drépanocytose

Option
curative

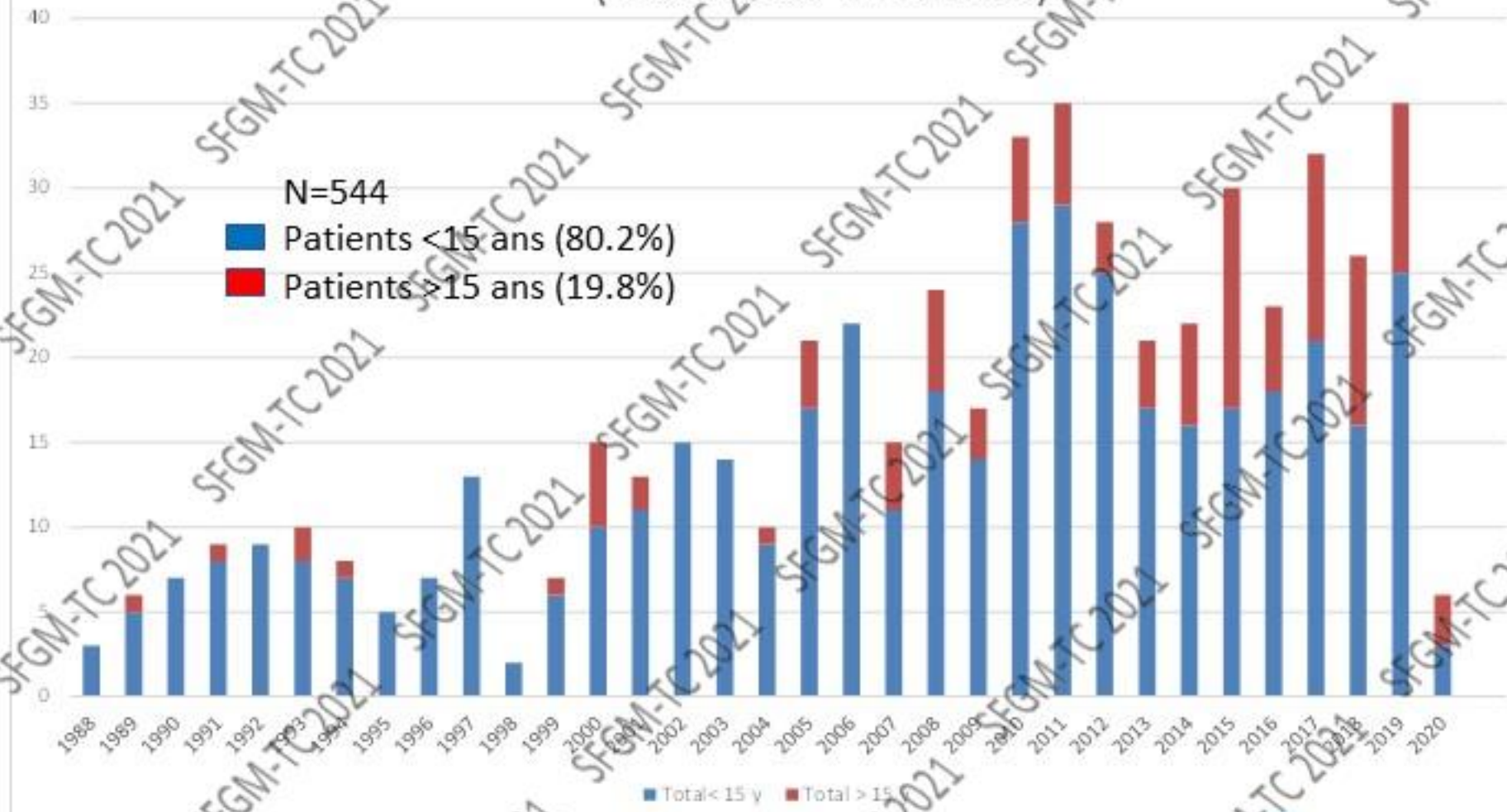
MAIS

- Décès liée à la greffe
- GVHD
- Infertilité

Manque de donneur

En France: \approx 25 000 SCD patients
 \approx 540 allogreffe

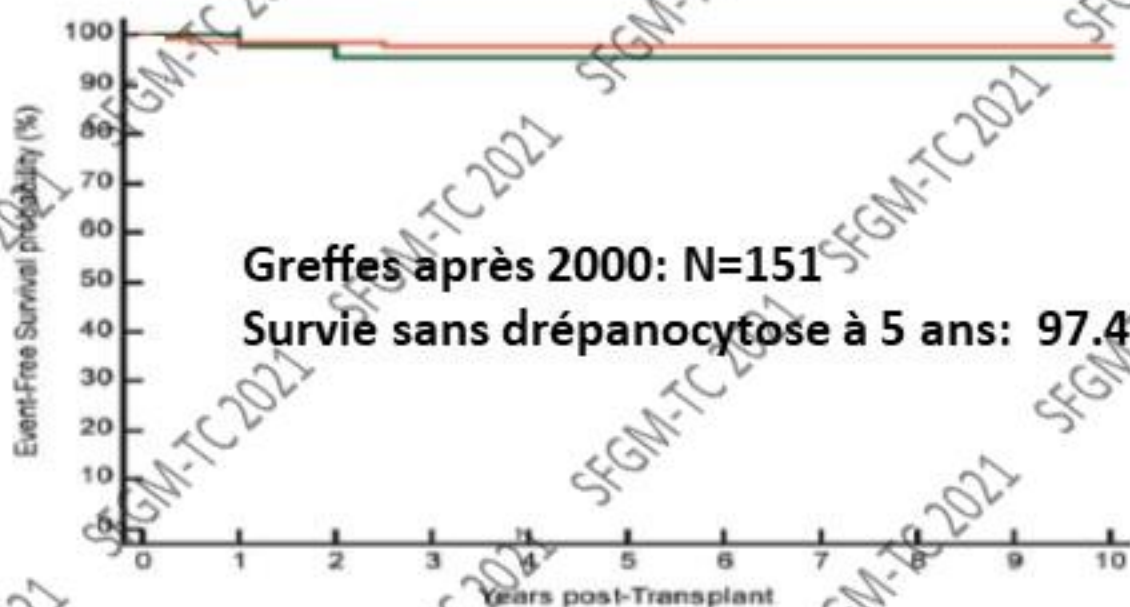
Evolution des greffes de drépanocytose en France en fonction de l'âge (Données Promise)



Spécificités de l'allogreffe dans la drépanocytose

- Risque de rejet plus élevé que dans les hémopathies malignes
- Aucun intérêt de la GVHD
- Peu de donneurs non apparentés 10/10 et 9/10

L'expérience française: greffe familiales HLA identiques après un CDT myéloablatif*

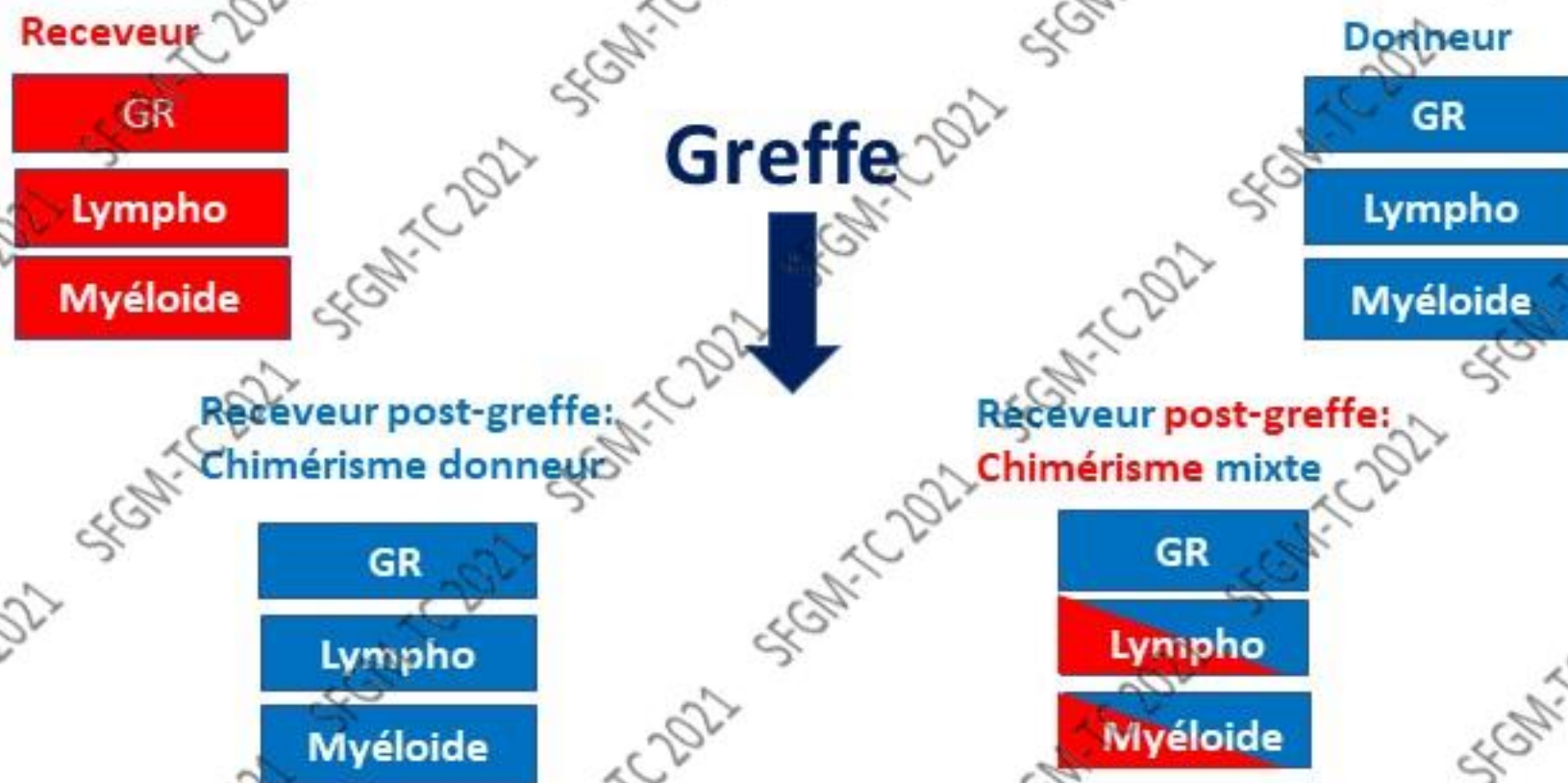


*Conditionnement: Busulfan+Cyclophosphamide+/- ATG

Décès liés à la greffe 1.4%

cGVHD à 5 ans 10%

Chimérisme post-greffe



Le chimérisme donneur mixte

- > 50% absence d'hémolyse et Hb S receveur = donneur

Impact de l'âge dans la greffe familiale HLA-identique

- La majorité des greffes sont réalisées chez l'enfant : <20% patients ont plus de 15 ans à la greffe.
- La GvHD chronique augmente avec l'âge: 20-30% après 15 ans
- Survie sans drépanocytose inférieure chez les patients > 15 ans: 80%



Intérêt des greffes à CDT réduit chez l'adulte ?

Principe de l'allogreffe à conditionnement d'intensité réduite

- Pas nécessaire de détruire la moelle du receveur par le CDT
- Nécessité d'un CDT IS pour prévenir le rejet du greffon
- Participation du système immunitaire du greffon à la prise de greffe



Avantages

- Diminuer mortalité et morbidité liées à la greffe (fertilité)

Inconvénients

Augmentation du risque de rejet

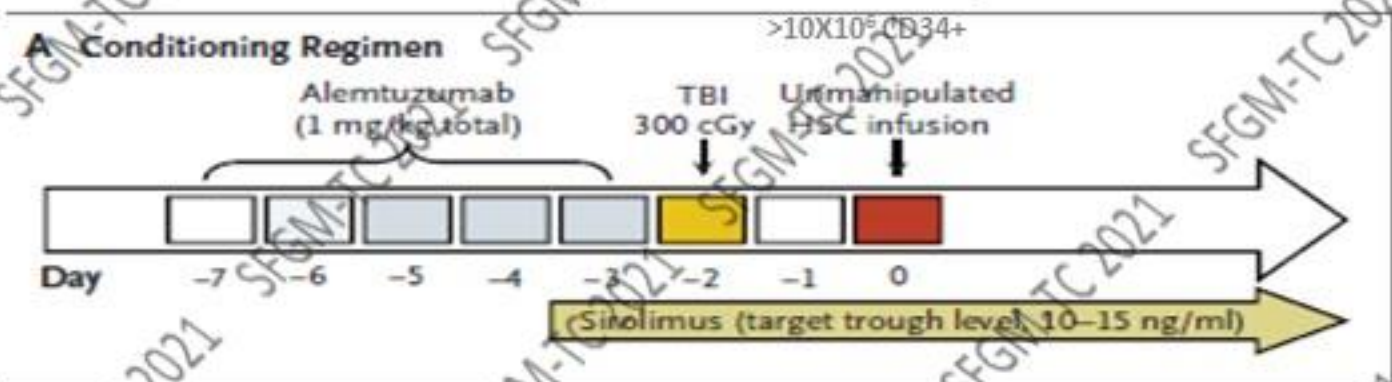
Allogreffe non myéloablative: L'approche du NIH chez les adultes

Research

Original Investigation

Nonmyeloablative HLA-Matched Sibling Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Sickle Cell Phenotype

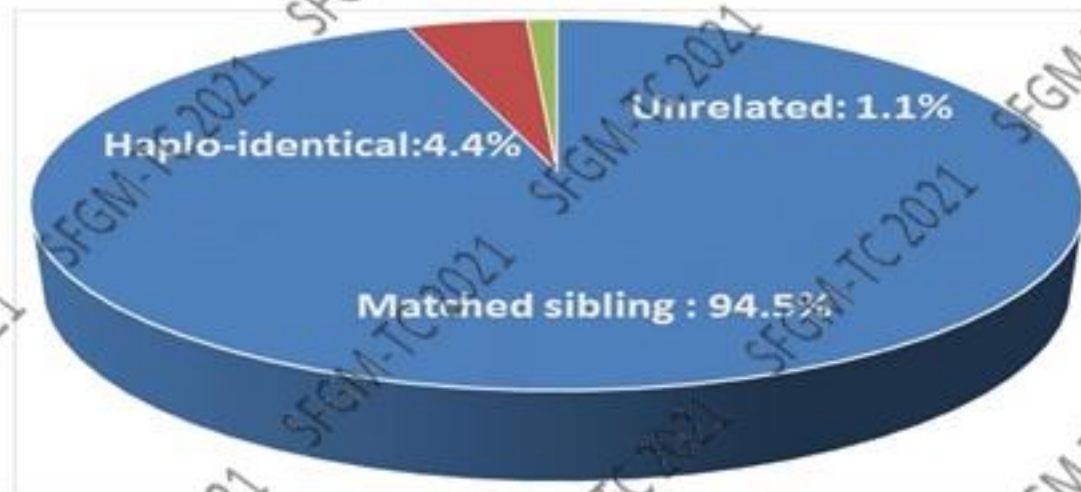
Matthew M. Hsieh, MD; Courtney D. Fitzhugh, MD; R. Patrick Weitzel, MD; Mary E. Link, BSN; Wynona A. Coles, MPH; Xiongce Zhao, PhD; Griffin P. Rodgers, MD; Jonathan D. Powell, MD; John F. Tisdale, MD



Résultats

	N=122
Age : médiane (range)	29 (10-65)
Rejet I+II	16 (13%)
GVHD III-IV/ cGVHD	0/0
Survie sans drépanocytose à 5 ans	85%
Survie à 5 ans	93%
Fertilité	- 21 grossesses: 7 hommes et 7 femmes

Quid des patients sans fratrie HLA identique?

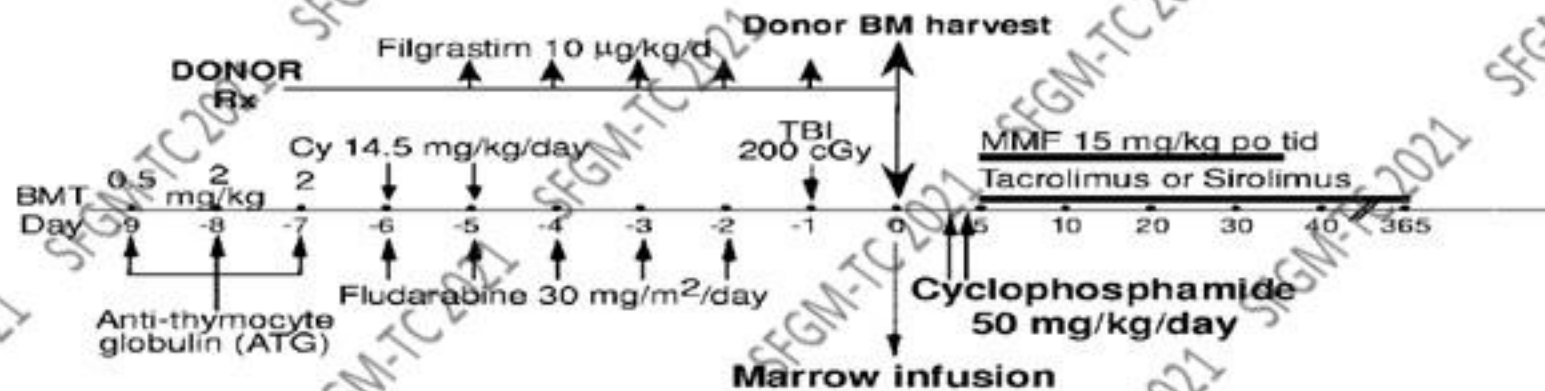


N=544

Données françaises de SFGM-TC

Greffes non apparentés et sang placentaires non apparentés:
Résultats décevants dans les protocoles prospectifs USA

Greffe haplo-identique : approche du Hopkins avec conditionnement réduit et endoxan post-greffe



Greffe haplo-identique selon l'approche du Hopkins : résultats

	Hopkins protocole initial N=14	Hopkins modifié (+Thiotepa+TBI dose+ PBSCT) N=35
Etude	Bolanos Blood 2012	De la Fuente BBMT 2018 Bolanos, Lancet Haematol 2019 Saraf BBMT 2018
Age median (range)	23 a (15 -42)	Majorité d'adulte
TRM	0%	3%
aGvHD	0%	II-IV:22%
cGvHD	0%	Légère+Mod: 11%
Rejet	50%	8 %
Survie	100%	97%
Survie sans SCD	50%	88%

Expérience de l'unité d'hématologie
pour adolescents et jeunes adultes
de l'hôpital Saint Louis. Paris.

N=48
de plus de 14 ans

Greffe **HLA identique**
N=30

Greffe **haploidentique**
N=18

MAC: Bu+Cy+ATG
N=14

NMA: Campath+ 3GyTBI
N=16

RIC: Flu+Cy+TT+ATG+ 2Gy TBI
N=18

Rejet	7%	12%	11%
aGVHD II-IV	14%	0	17%
cGVHD modérée à severe	0	0	6%
Survie	100%	100%	94%
Survie sans drepano	93%	88%	83%

NMA versus MAC dans les greffes HLA-identiques

NMA:

- Moins de neutropénie, thrombopénie
- Moins de transfusion en GR et plaquettes
- Moins de mucite

A prospective multicenter trial comparing allogeneic matched related hematopoietic stem cell transplantation after a reduced intensity conditioning regimen, with standard of care in adolescents and adults with severe sickle cell disease
DREPA-RIC

Coordinating investigator:	Dr N Dhedin
Adult Scientific director:	Pr JB Arlet
Pediatric Scientific director:	Pr C Pondarre
ClinicalTrials.gov identifier NCT04046705	

Design
Critère d'inclusion



Recherche frère ou sœur HLA-identique



Oui

Grefe
(campath/TBI3GY)



Non

Autre traitement



Comparaison

Allogreffe de moelle HLA haplo-identique après un conditionnement d'intensité réduite et avec une prévention de la GvHD basée sur l'administration post-greffe de cyclophosphamide chez des patients atteints de drépanocytose sévère

(Etude DREP-HAPLO)

Version v2-0 du 01/12/2016

N°ID-RCB : 2016-A00300-51

PI: N Dhedin

- Phase II multicentrique (France et suisse)
- Critères d'inclusion: patients 7-40 ans avec drépanocytose sévère
- CDT: Flu/Thiotepa/Cyclo/ATG/2Gy TB1
- Prophylaxie GVHD : Cyclophosphamide + MMF+ rapamune
- Objectif principal: survie sans drépanocytose à 2 ans
- Résultats préliminaires: 15 greffes. 14 vivants. 13 sans SCD

Spécificités de la prise en charge

- Avant :

- Indications et modalités de greffe discutées en RCP nationale greffe/ drépano.
- Implication des patients dans la décision de greffe

- Pendant :

- Prise en charge de la douleur ++
- Formation du personnel médical et soignant à la maladie

- Après:

- Accompagner la « guérison »

Conclusion

- Recommandation : typage HLA devant drépanocytose sévère
- Greffe familiale HLA identique :
 - A discuter précocement chez les enfants
 - Chez adolescents et adultes : intérêt des conditionnements d'intensité réduite
 - Nécessité de suivi à plus long terme pour évaluer la prise de greffe à long terme et de la fertilité
- Greffe HLA haplo-identique :
 - Alternative avec toxicité acceptable, chez les patients présentant une forme sévère
- Les indications évoluent en fonction des résultats de la greffe: Importance de prise de décision impliquant les patients /famille

Merci de votre attention

Equipe Hématologie AJA. Hôpital Saint Louis

F Chevillon. N Boissel.

R Chamoux

Coordination de greffe : Isabelle Hascoet le Berre, Catherine Chadelat

Equipe CHIC

Centre de référence de la drépanocytose C Pondarre

HEGP. Centre de référence de la drépanocytose. JB Arlet

SFGM-TC: N Raus

Patients et familles