



**Hôpital
Robert-Debré
AP-HP**



Université de Paris



UNIVERSITÉ PARIS-EST CRÉTEIL



**Hôpital Necker
Enfants malades
AP-HP**

*Comparison of toxicity after HSCT in sickle cell disease
pediatric patients below and over 13 years.
A study on behalf of the SFGM-TC*

M. DELAFOY¹, JH. DALLE^{1,2}, C. PONDARRE³, GP. ANDRIEU^{2,4}, M. FAHD¹,

K. YAKOUBEN¹, B. KOEHL^{1,2}, B. NEVEN^{2,5}, A. GRAIN⁶

¹ Department of Hematology, Robert Debré university hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Cité, Paris, France. ² Université de Paris, Paris, ³ Sickle cell disease referral center, INSERM U955, Centre hospitalier Intercommunal de Créteil, Université Paris XII, Créteil, France. ⁴ Institut Necker Enfants-Malades, Team 2, INSERM Unité1151, Paris, France. ⁵ Department of Immunology and Pediatric Hematology, Necker Enfants Malades university hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Cité, Paris, France. ⁶ Department of pediatric hematology and oncology, Nantes university hospital, Nantes, France

La drépanocytose

- **Epidémiologie :**

La drépanocytose

- **Epidémiologie :**

France :
≈ 20 000 patients drépanocytaires

La drépanocytose

- **Epidémiologie :**

France :

≈ 20 000 patients drépanocytaires

≈ **4000 patients très sévères**

La drépanocytose

- **Epidémiologie :**

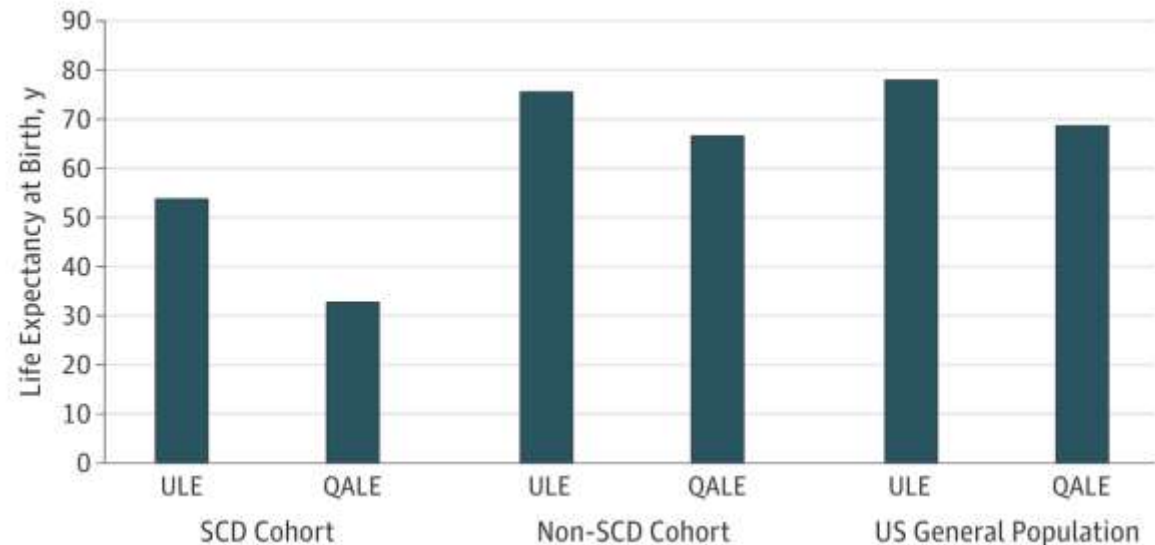
France :

≈ 20 000 patients drépanocytaires

≈ 4000 patients très sévères

↳ **Qualité de vie**

Mise en jeu du pronostic vital



Data shown for the sickle cell disease (SCD), non-SCD, and US general population. QALE indicates quality-adjusted life expectancy; ULE, unadjusted life expectancy.

La drépanocytose

- **Prise en charge** : Multidisciplinaire

La drépanocytose

- **Prise en charge** : Multidisciplinaire
 - Prévention / Traitement de fond

La drépanocytose

- **Prise en charge** : Multidisciplinaire
 - Prévention / Traitement de fond

Non curatifs

La drépanocytose

- **Prise en charge** : Multidisciplinaire

- Prévention / Traitement de fond

Non curatifs

- **Seul traitement curatif** : allogreffe de CSH

La drépanocytose

- **Prise en charge** : Multidisciplinaire

- Prévention / Traitement de fond

Non curatifs

- **Seul traitement curatif** : allogreffe de CSH

Indications dans la drépanocytose

Tableau 4. Indications pour les greffes géno-identiques

Consensus historique (< 16 ans) [66]	2016 Suggestion chez les enfants	2016 Suggestion pour extension aux adultes
AVC clinique	AVC clinique	AVC clinique
Doppler TC anormal malgré transfusions	DTC pathologique	DTC pathologique
Ou sténoses artérielles cérébrales	Sténoses artérielles cérébrales	Sténoses artérielles cérébrales
AVC infracliniques avec atteinte cognitive	AVC infracliniques	AVC infracliniques
CVO fréquentes	CVO ≥ 3 /an avant HU ou présentes malgré HU	CVO fréquentes malgré hydroxyurée
STA ≥ 2	STA ≥ 2 avant HU ou 1 STA malgré HU	STA malgré hydroxyurée
Néphropathie	Microalbuminurie	Microalbuminurie, protéinurie
Ostéonécroses multiples	Ostéonécroses multiples	Ostéonécroses multiples
Priapisme récurrent	Priapisme récurrent	Priapisme récurrent
Allo-immunisation érythroïde ≥ 2 anticorps	Allo-immunisation érythroïde ≥ 2 anticorps	Allo-immunisation érythroïde ≥ 2 anticorps
	Séquestrations spléniques récurrentes	
	$V_{max}T \geq 2,9$ m/s ou $V_{max}T$ 2,5 à 2,8 m/s avec NTpro-BNP > 164,5 pg/mL ou Test de marche 6 min < 333 m	$V_{max}T \geq 2,9$ m/s ou $V_{max}T$ 2,5 à 2,8 m/s avec NTpro-BNP > 164,5 pg/mL ou Test de marche 6 min < 333 m
	Groupe rouge rare (U- par exemple)	Groupe rouge rare (U- par exemple)
	Anémie basale < 7 g/dL	

La drépanocytose

- **Prise en charge** : Multidisciplinaire

- Prévention / Traitement de fond

Non curatifs

- **Seul traitement curatif** : allogreffe de CSH

Tableau 4. Indications pour les greffes géno-identiques

Consensus historique (< 16 ans) [66]	2016 Suggestion chez les enfants	2016 Suggestion pour extension aux adultes
AVC clinique	AVC clinique	AVC clinique
Doppler TC anormal malgré transfusions	DTC pathologique	DTC pathologique
Ou sténoses artérielles cérébrales	Sténoses artérielles cérébrales	Sténoses artérielles cérébrales
AVC infracliniques avec atteinte cognitive	AVC infracliniques	AVC infracliniques
CVO fréquentes	CVO ≥ 3/an avant HU ou présentes malgré HU	CVO fréquentes malgré hydroxyurée
STA ≥ 2	STA ≥ 2 avant HU ou 1 STA malgré HU	STA malgré hydroxyurée
Néphropathie	Microalbuminurie	Microalbuminurie, protéinurie
Ostéonécroses multiples	Ostéonécroses multiples	Ostéonécroses multiples
Priapisme récurrent	Priapisme récurrent	Priapisme récurrent
Allo-immunisation érythroïde ≥ 2 anticorps	Allo-immunisation érythroïde ≥ 2 anticorps	Allo-immunisation érythroïde ≥ 2 anticorps
	Séquestrations spléniques récurrentes	
	V _{max} T ≥ 2,9 m/s ou V _{max} T 2,5 à 2,8 m/s avec NTpro-BNP > 164,5 pg/mL ou Test de marche 6 min < 333 m	V _{max} T ≥ 2,9 m/s ou V _{max} T 2,5 à 2,8 m/s avec NTpro-BNP > 164,5 pg/mL ou Test de marche 6 min < 333 m
	Groupe rouge rare (U- par exemple)	Groupe rouge rare (U- par exemple)
	Anémie basale < 7 g/dL	

Indications dans la drépanocytose

Modalités « historiques » (France / pédiatrie)

Donneur
géno-identique,
HbAA ou AS

CSH
MO ou USP

La drépanocytose

- **Prise en charge** : Multidisciplinaire

- Prévention / Traitement de fond

Non curatifs

- **Seul traitement curatif** : allogreffe de CSH

Tableau 4. Indications pour les greffes géno-identiques

Consensus historique (< 16 ans) [66]	2016 Suggestion chez les enfants	2016 Suggestion pour extension aux adultes
AVC clinique	AVC clinique	AVC clinique
Doppler TC anormal malgré transfusions	DTC pathologique	DTC pathologique
Ou sténoses artérielles cérébrales	Sténoses artérielles cérébrales	Sténoses artérielles cérébrales
AVC infracliniques avec atteinte cognitive	AVC infracliniques	AVC infracliniques
CVO fréquentes	CVO ≥ 3/an avant HU ou présentes malgré HU	CVO fréquentes malgré hydroxyurée
STA ≥ 2	STA ≥ 2 avant HU ou 1 STA malgré HU	STA malgré hydroxyurée
Néphropathie	Microalbuminurie	Microalbuminurie, protéinurie
Ostéonécroses multiples	Ostéonécroses multiples	Ostéonécroses multiples
Priapisme récurrent	Priapisme récurrent	Priapisme récurrent
Allo-immunisation érythroïde > 2 anticorps	Allo-immunisation érythroïde > 2 anticorps	Allo-immunisation érythroïde ≥ 2 anticorps
	Séquestrations spléniques récurrentes	
	V _{max} T ≥ 2,9 m/s ou V _{max} T 2,5 à 2,8 m/s avec NTpro-BNP > 164,5 pg/mL ou Test de marche 6 min < 333 m	V _{max} T ≥ 2,9 m/s ou V _{max} T 2,5 à 2,8 m/s avec NTpro-BNP > 164,5 pg/mL ou Test de marche 6 min < 333 m
	Groupe rouge rare (U- par exemple)	Groupe rouge rare (U- par exemple)
	Anémie basale < 7 g/dL	

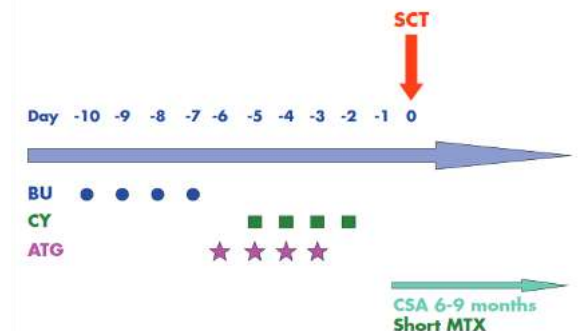
Indications dans la drépanocytose

Modalités « historiques » (France / pédiatrie)

Donneur
géno-identique,
HbAA ou AS

CSH
MO ou USP

Conditionnement myéloablatif



Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

- **Survie globale \approx 90-95%**

Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

- **Survie globale** ≈ 90-95%
- **Toxicités** : Effets secondaires de la chimiothérapie ET allo-réactivité

Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

- **Survie globale ≈ 90-95%**
- **Toxicités** : Effets secondaires de la chimiothérapie ET allo-réactivité

Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)

GvH Aiguë Grade III-IV : ≈ 10 - 15%

GvH Chronique ≈ 12%

Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

- **Survie globale** \approx 90-95% *Impact de l'âge*
- **Toxicités** : Effets secondaires de la chimiothérapie ET allo-réactivité

Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)

GvH Aiguë Grade III-IV : \approx 10 - 15%

GvH Chronique \approx 12%

Impact de l'âge

Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

- **Survie globale** \approx 90-95% *Impact de l'âge*
- **Toxicités** : Effets secondaires de la chimiothérapie ET allo-réactivité

Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)

GvH Aiguë Grade III-IV : \approx 10 - 15%

GvH Chronique \approx 12%

Impact de l'âge

Autres complications

Infectieuses

Toxicité d'organe aiguë
Neurologique,
Maladie veino-occlusive

Toxicité d'organe chronique
Endocrinienne, ...

Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

- **Survie globale \approx 90-95%** *Impact de l'âge*
- **Toxicités** : Effets secondaires de la chimiothérapie ET allo-réactivité

Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)

GvH Aiguë Grade III-IV : \approx 10 - 15%

GvH Chronique \approx 12%

Impact de l'âge

Autres complications

Très peu décrites

Peu ou pas de facteur de risque identifié

Objectifs

- **Au total :**
 - Excellente survie globale mais réticences ...

Objectifs

- **Au total :**
 - Excellente survie globale mais réticences ...
 - Toxicité à court et long terme peu décrite
 - Peu de facteurs de risque identifiés hormis l'âge à la greffe (cut off? *10, 15 et 16 ans?*).

Objectifs

- **Au total :**
 - Excellente survie globale mais réticences ...
 - Toxicité à court et long terme peu décrite
 - Peu de facteurs de risque identifiés hormis l'âge à la greffe (cut off? *10, 15 et 16 ans?*).

Objectif principal

Décrire l'incidence de la toxicité de l'allogreffe de CSH chez l'enfant drépanocytaire

Déterminer les facteurs de risque

Impact de l'âge : < 13 ans et 13 ans à 18 ans.

Méthodes

- **Etude rétrospective bicentrique** (*CHU Robert Debré et Necker Enfants Malades*)

Sd drépanocytaire majeur

< 18 ans à la greffe

Allogreffés entre 2005 et 2019

Méthodes

- **Etude rétrospective bicentrique** (*CHU Robert Debré et Necker Enfants Malades*)

Sd drépanocytaire majeur

< 18 ans à la greffe

Allogreffés entre 2005 et 2019

- **Critère de jugement** : < 13 ans et 13 – 18 ans*

Méthodes

- **Etude rétrospective bicentrique** (*CHU Robert Debré et Necker Enfants Malades*)

Sd drépanocytaire majeur

< 18 ans à la greffe

Allogreffés entre 2005 et 2019

- **Critère de jugement** : < 13 ans et 13 – 18 ans*

Principal : Toxicité aiguë grave

GVH grade III/IV

Classification Glucksberg

**Infection Virale / Bactérienne /
Fongique**

Ayant nécessité un traitement systémique

**Toxicité aiguë d'organes
grade III/IV**

CTCAE v5.0

MVO

Critères EBMT

Dans les 3 mois post greffe

* Brazauskas, R. *et al. Blood* (2020), Eapen, M. *et al. Lancet Haematol.* (2019), Bernaudin *et al. Haematol.* (2020).

Méthodes

- **Etude rétrospective bicentrique** (*CHU Robert Debré et Necker Enfants Malades*)

Sd drépanocytaire majeur

< 18 ans à la greffe

Allogreffés entre 2005 et 2019

- **Critère de jugement** : < 13 ans et 13 – 18 ans*

Principal : Toxicité aiguë grave

GVH grade III/IV

Classification Glucksberg

**Infection Virale / Bactérienne /
Fongique**

Ayant nécessité un traitement systémique

**Toxicité aiguë d'organes
grade III/IV**

CTCAE v5.0

MVO

Critères EBMT

Dans les 3 mois post greffe

Secondaires

Survie à 5 ans

globale (OS), sans maladie (DFS) et sans GvH

**Prise de greffe et reconstitution hémato-
immunologique**

HbS à 3 mois, Chimérisme

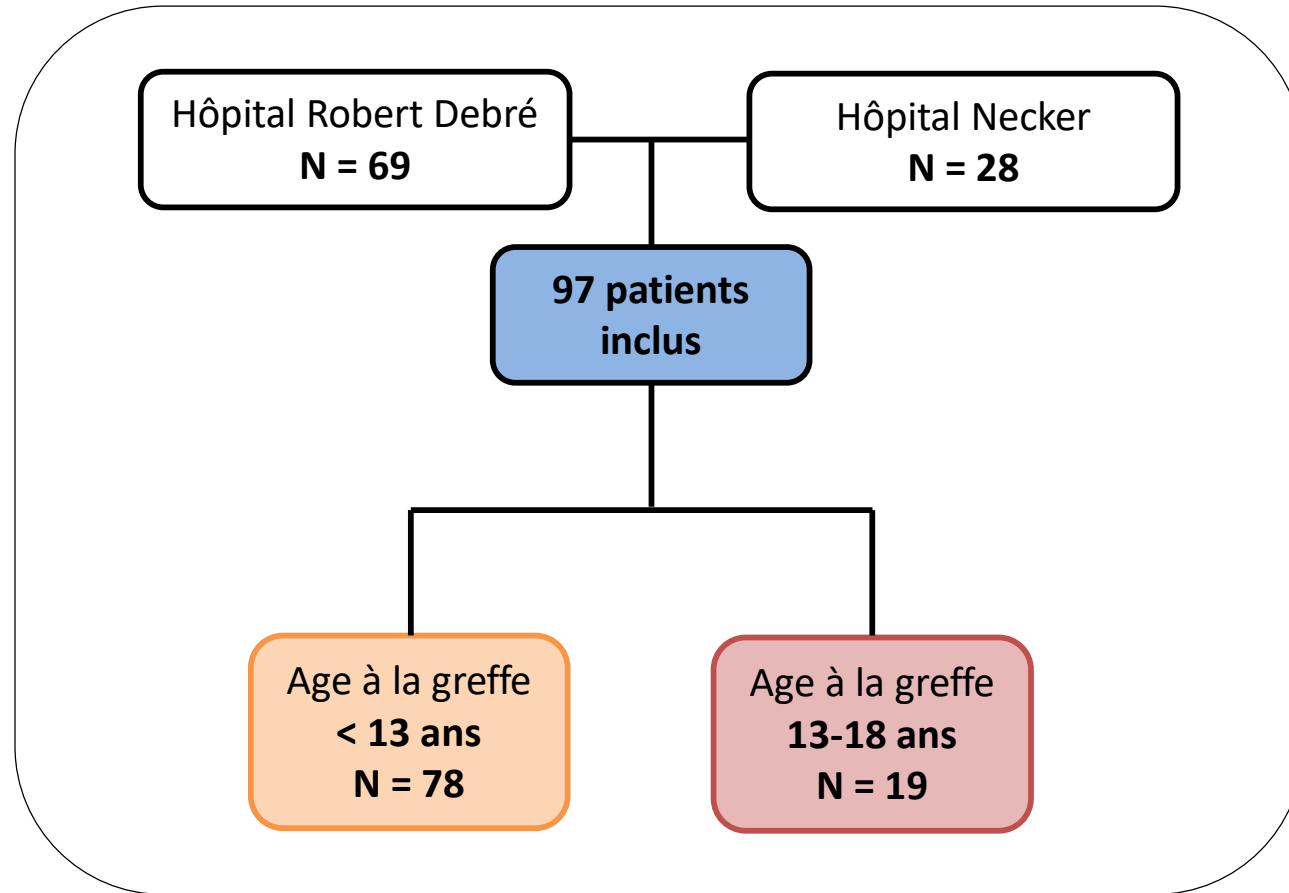
Complications à long terme

GVH chronique

* Brazauskas, R. *et al. Blood* (2020), Eapen, M. *et al. Lancet Haematol.* (2019), Bernaudin *et al. Haematol.* (2020).

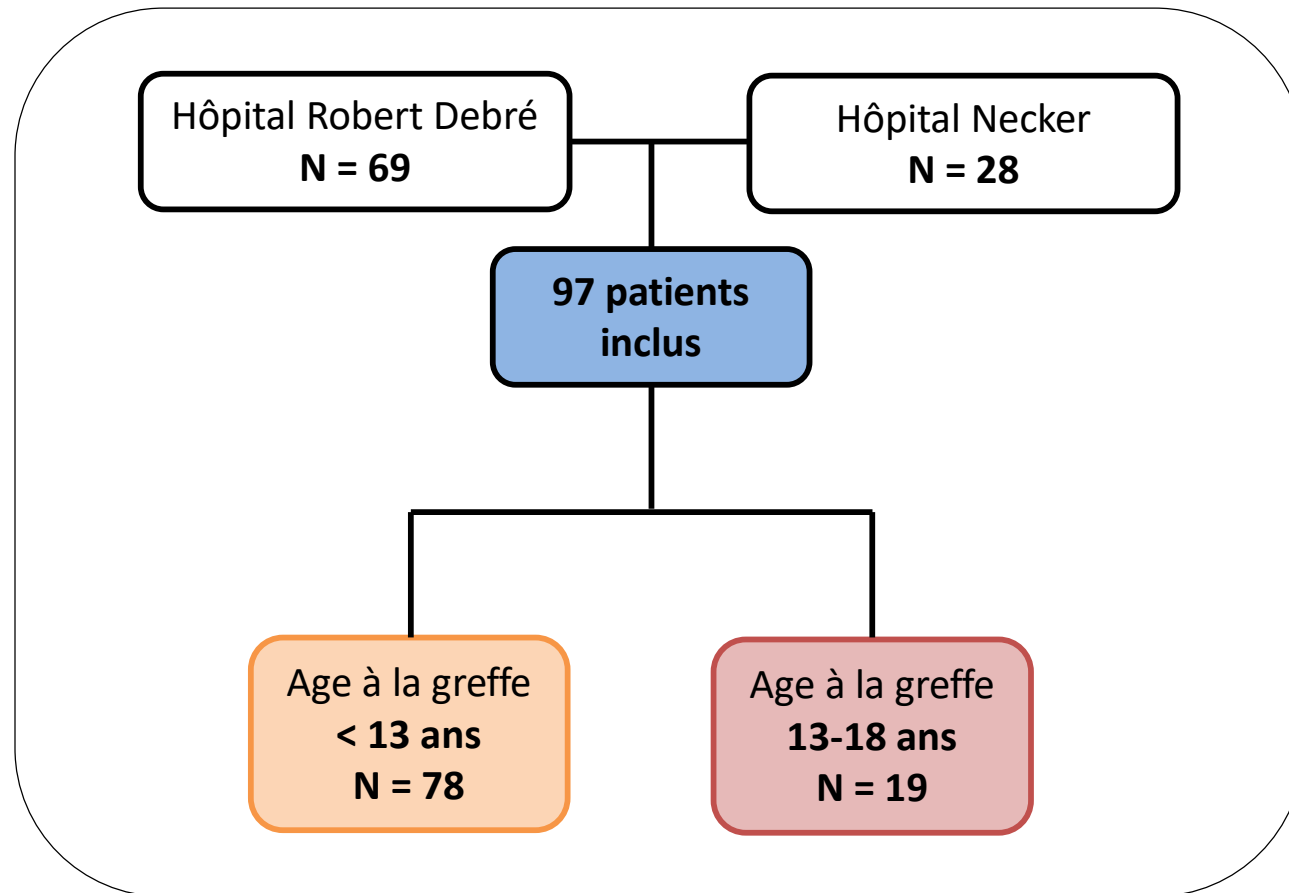
Patient and transplant characteristics (1)

Study Flowchart :



Patient and transplant characteristics (1)

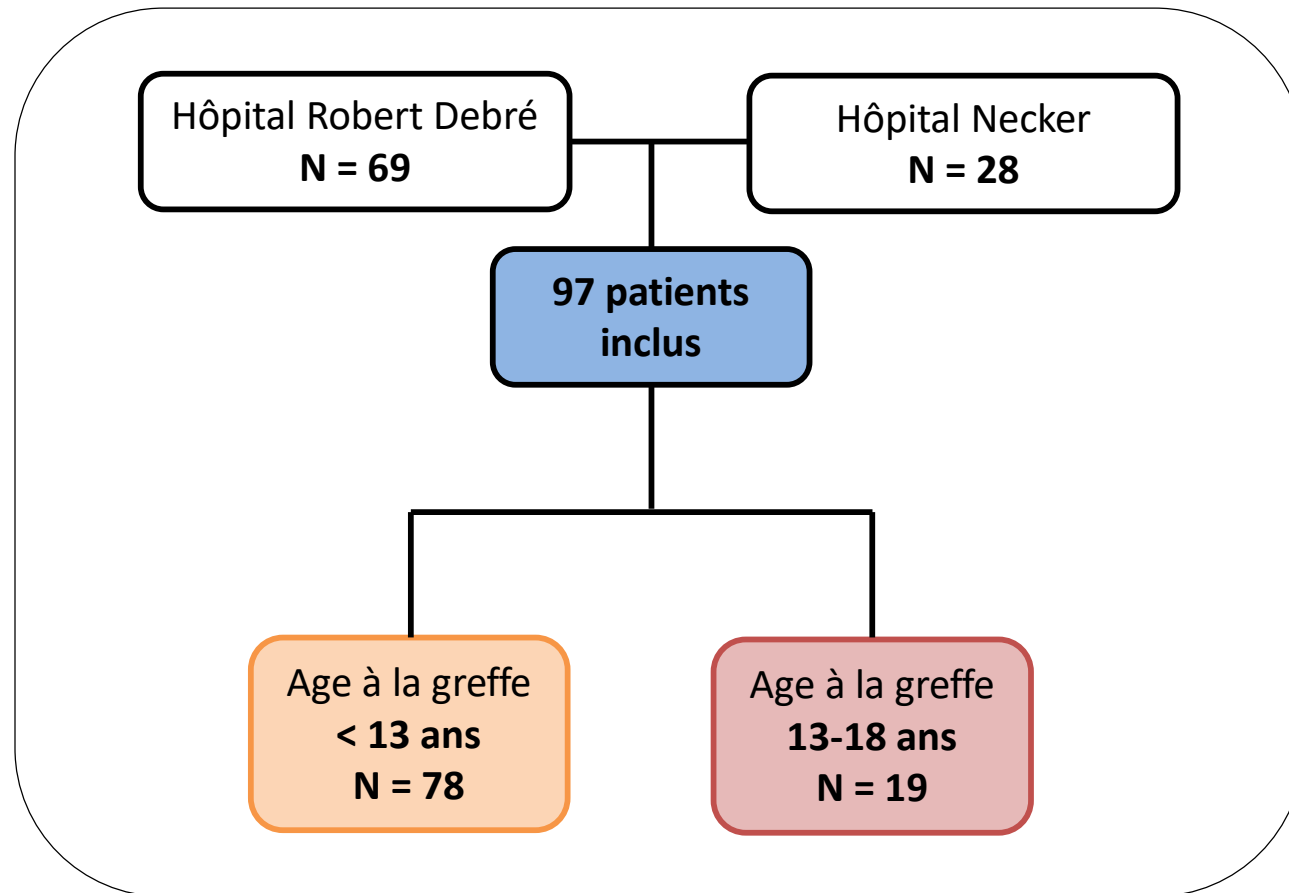
Study Flowchart :



Age médian à la greffe :
8.6 ans [6.5-11.8]

Patient and transplant characteristics (1)

Study Flowchart :

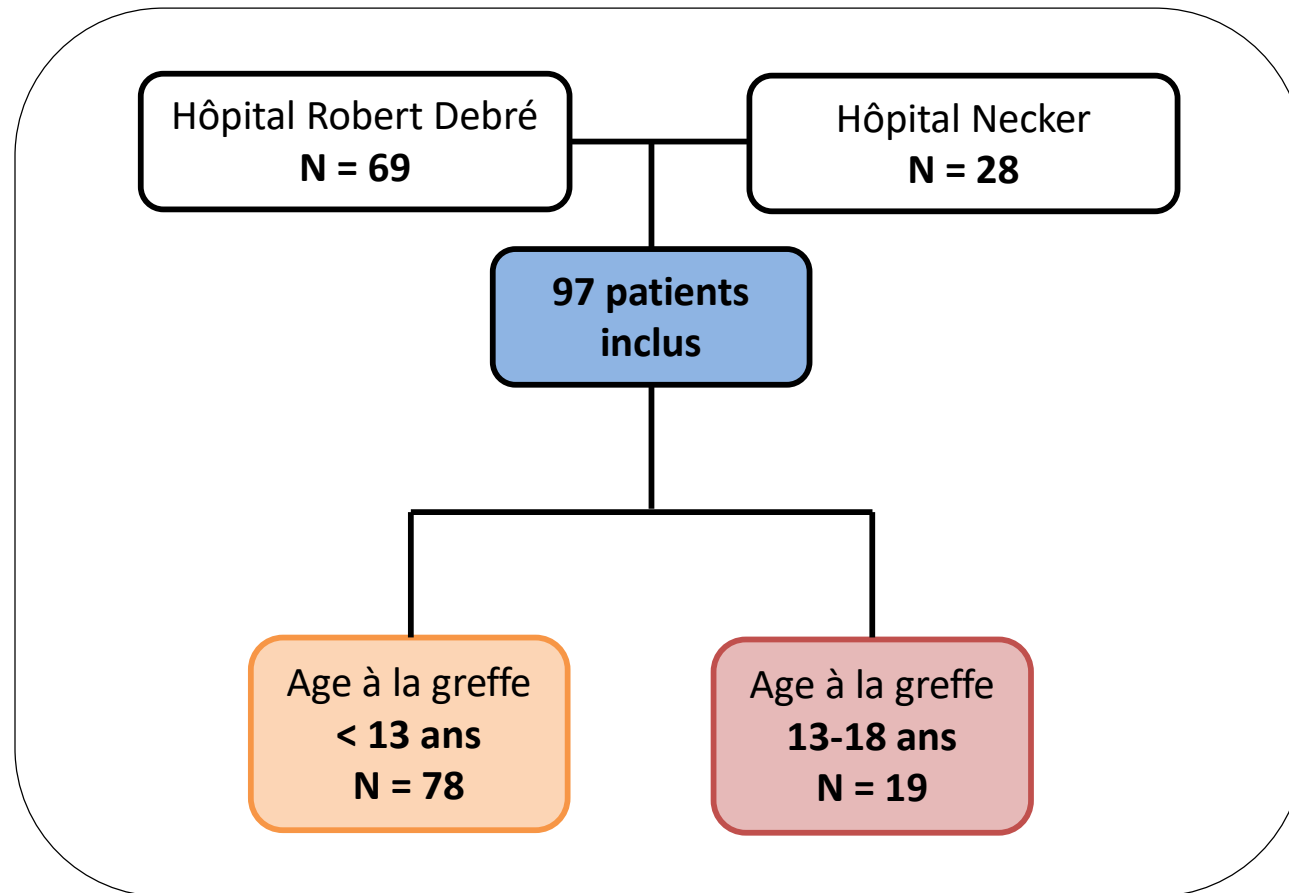


Age médian à la greffe :
8.6 ans [6.5-11.8]

Sexe ratio M/F : 1.02

Patient and transplant characteristics (1)

Study Flowchart :



Age médian à la greffe :
8.6 ans [6.5-11.8]

Sexe ratio M/F : 1.02

Suivi médian:
53.2 mois [36.3-79.3]

Patient and transplant characteristics (1)

	< 13 ans N = 78	13-18 ans N = 19	Total N = 97	p Value
CVO	50 (64.1%)	15 (79%)	65 (67%)	0.28
STA	27 (34.6%)	11 (57.9%)	38 (39.2%)	0.072
AVC	11 (14.1%)	1 (5.3%)	12 (12.4%)	0.45
DTC pathologique	47 (60.3%)	10 (52.6%)	57 (58.8%)	0.61
Allo-immunisation	9 (11.5%)	4 (21%)	13 (13.4%)	0.28
Séquestration splénique	23 (29.5%)	3 (15.8%)	26 (26.8%)	0.27
Splénectomie	18 (23.1%)	4 (21%)	22 (22.7%)	1
Infection bactérienne	27 (34.6%)	13 (68.4%)	40 (41.2)	0.01
HTAP	0 (0%)	1 (5.3%)	1 (1%)	0.2
Néphropathie	4 (5.1%)	2 (10.5%)	6 (6.2%)	0.33
Priapisme	1/40 (2.6%)	2/9 (22.2%)	3/49 (6.25%)	0.083
Traitement par hydroxyurée	36 (46.1%)	15 (78.9%)	51 (52.6%)	0.011
Programme transfusionnel	40 (51.3%)	5 (26.3%)	45 (46.4%)	0.072
Echange transfusionnel	36 (46.1%)	13 (68.4%)	49 (50.5%)	0.12
Ferritinémie (µg/L)	967 [343;1540] n=73	349 [155;878] n=15	853 [275;1446] n=88	0.016

Indications d'allogreffe
CVO / DTC pathologique / STA

Patient and transplant characteristics (1)

	< 13 ans N = 78	13-18 ans N = 19	Total N = 97	p Value
CVO	50 (64.1%)	15 (79%)	65 (67%)	0.28
STA	27 (34.6%)	11 (57.9%)	38 (39.2%)	0.072
AVC	11 (14.1%)	1 (5.3%)	12 (12.4%)	0.45
DTC pathologique	47 (60.3%)	10 (52.6%)	57 (58.8%)	0.61
Allo-immunisation	9 (11.5%)	4 (21%)	13 (13.4%)	0.28
Séquestration splénique	23 (29.5%)	3 (15.8%)	26 (26.8%)	0.27
Splénectomie	18 (23.1%)	4 (21%)	22 (22.7%)	1
Infection bactérienne	27 (34.6%)	13 (68.4%)	40 (41.2)	0.01
HTAP	0 (0%)	1 (5.3%)	1 (1%)	0.2
Néphropathie	4 (5.1%)	2 (10.5%)	6 (6.2%)	0.33
Priapisme	1/40 (2.6%)	2/9 (22.2%)	3/49 (6.25%)	0.083
Traitement par hydroxyurée	36 (46.1%)	15 (78.9%)	51 (52.6%)	0.011
Programme transfusionnel	40 (51.3%)	5 (26.3%)	45 (46.4%)	0.072
Echange transfusionnel	36 (46.1%)	13 (68.4%)	49 (50.5%)	0.12
Ferritinémie (µg/L)	967 [343;1540] n=73	349 [155;878] n=15	853 [275;1446] n=88	0.016

Indications d'allogreffe
CVO / DTC pathologique / STA

13-18 ans
Infection bactérienne
Traitement HU

Patient and transplant characteristics (1)

	< 13 ans N = 78	13-18 ans N = 19	Total N = 97	p Value
CVO	50 (64.1%)	15 (79%)	65 (67%)	0.28
STA	27 (34.6%)	11 (57.9%)	38 (39.2%)	0.072
AVC	11 (14.1%)	1 (5.3%)	12 (12.4%)	0.45
DTC pathologique	47 (60.3%)	10 (52.6%)	57 (58.8%)	0.61
Allo-immunisation	9 (11.5%)	4 (21%)	13 (13.4%)	0.28
Séquestration splénique	23 (29.5%)	3 (15.8%)	26 (26.8%)	0.27
Splénectomie	18 (23.1%)	4 (21%)	22 (22.7%)	1
Infection bactérienne	27 (34.6%)	13 (68.4%)	40 (41.2)	0.01
HTAP	0 (0%)	1 (5.3%)	1 (1%)	0.2
Néphropathie	4 (5.1%)	2 (10.5%)	6 (6.2%)	0.33
Priapisme	1/40 (2.6%)	2/9 (22.2%)	3/49 (6.25%)	0.083
Traitement par hydroxyurée	36 (46.1%)	15 (78.9%)	51 (52.6%)	0.011
Programme transfusionnel	40 (51.3%)	5 (26.3%)	45 (46.4%)	0.072
Echange transfusionnel	36 (46.1%)	13 (68.4%)	49 (50.5%)	0.12
Ferritinémie (µg/L)	967 [343;1540] n=73	349 [155;878] n=15	853 [275;1446] n=88	0.016

Indications d'allogreffe
CVO / DTC pathologique / STA

13-18 ans
Infection bactérienne
Traitement HU

< 13 ans
Ferritine plus élevée
Programme transfusionnel

Patient and transplant characteristics (2)

	< 13 ans N = 78	13-18 ans N = 19	Total N = 97	p Value
Conditionnement myélo-ablatif				
Busulfan - Cyclophosphamide	74 (97.4%)	17 (89.5%)	91 (93.8%)	0.33
Busulfan - Fludarabine	4 (5.1%)	2 (10.5%)	6 (6.2%)	
Lymphodéplétion				
ATG	78 (100%)	19 (100%)	97 (100%)	
Prophylaxie GvH				
Ciclosporine - MTX	47 (60.3%)	11 (57.9%)	58 (59.8%)	
Ciclosporine - MMF	21 (26.9%)	7 (36.8%)	28 (28.9%)	
Ciclosporine seule	6 (7.7%)	1 (5.3%)	7 (7.2%)	
Autre	4 (5.1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Origine du donneur				
Géno-identique	77 (98.7%)	19 (100%)	96 (99%)	1
10/10è intra-familial	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (1%)	
Mismatch donneur / receveur				
F/M	16 (20.5%)	4 (21%)	20 (20.6%)	1
Source du greffon				
MO	65 (83.3%)	19 (100%)	84 (86.6%)	0.66
USP	20 (25.6%)	0 (0%)	20 (20.6%)	0.01
Dont MO + USP	7 (9%)	0 (0%)	7 (7.2%)	0.34
CSP	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Richesse du greffon				
CD34 (10.6.kg)	6.0 [3.3;8.2]	4.5 [2.9;5.3]	5.4 [3.2;7.8]	0.034
Boost	0 (0%)	2 (10.5%)	2 (2.1%)	0.037

Conditionnement :
Bu-Cy-ATG
Ciclosporine-MTX ou MMF

Patient and transplant characteristics (2)

	< 13 ans N = 78	13-18 ans N = 19	Total N = 97	p Value
Conditionnement myélo-ablatif				
Busulfan - Cyclophosphamide	74 (97.4%)	17 (89.5%)	91 (93.8%)	0.33
Busulfan - Fludarabine	4 (5.1%)	2 (10.5%)	6 (6.2%)	
Lymphodéplétion				
ATG	78 (100%)	19 (100%)	97 (100%)	
Prophylaxie GvH				
Ciclosporine - MTX	47 (60.3%)	11 (57.9%)	58 (59.8%)	
Ciclosporine - MMF	21 (26.9%)	7 (36.8%)	28 (28.9%)	
Ciclosporine seule	6 (7.7%)	1 (5.3%)	7 (7.2%)	
Autre	4 (5.1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Origine du donneur				
Géno-identique	77 (98.7%)	19 (100%)	96 (99%)	1
10/10è intra-familial	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (1%)	
Mismatch donneur / receveur				
F/M	16 (20.5%)	4 (21%)	20 (20.6%)	1
Source du greffon				
MO	65 (83.3%)	19 (100%)	84 (86.6%)	0.66
USP	20 (25.6%)	0 (0%)	20 (20.6%)	
Dont MO + USP	7 (9%)	0 (0%)	7 (7.2%)	0.34
CSP	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Richesse du greffon				
CD34 (10.6.kg)	6.0 [3.3;8.2]	4.5 [2.9;5.3]	5.4 [3.2;7.8]	0.034
Boost	0 (0%)	2 (10.5%)	2 (2.1%)	0.037

Conditionnement :
Bu-Cy-ATG
Ciclosporine-MTX ou MMF

Source du greffon :
Géno-identique
MO > USP*

Patient and transplant characteristics (2)

	< 13 ans N = 78	13-18 ans N = 19	Total N = 97	p Value
Conditionnement myélo-ablatif				
Busulfan - Cyclophosphamide	74 (97.4%)	17 (89.5%)	91 (93.8%)	0.33
Busulfan - Fludarabine	4 (5.1%)	2 (10.5%)	6 (6.2%)	
Lymphodéplétion				
ATG	78 (100%)	19 (100%)	97 (100%)	
Prophylaxie GvH				
Ciclosporine - MTX	47 (60.3%)	11 (57.9%)	58 (59.8%)	
Ciclosporine - MMF	21 (26.9%)	7 (36.8%)	28 (28.9%)	
Ciclosporine seule	6 (7.7%)	1 (5.3%)	7 (7.2%)	
Autre	4 (5.1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Origine du donneur				
Géno-identique	77 (98.7%)	19 (100%)	96 (99%)	1
10/10è intra-familial	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (1%)	
Mismatch donneur / receveur				
F/M	16 (20.5%)	4 (21%)	20 (20.6%)	1
Source du greffon				
MO	65 (83.3%)	19 (100%)	84 (86.6%)	0.66
USP	20 (25.6%)	0 (0%)	20 (20.6%)	0.01
Dont MO + USP	7 (9%)	0 (0%)	7 (7.2%)	0.34
CSP	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Richesse du greffon				
CD34 (10.6.kg)	6.0 [3.3;8.2]	4.5 [2.9;5.3]	5.4 [3.2;7.8]	0.034
Boost	0 (0%)	2 (10.5%)	2 (2.1%)	0.037

Conditionnement :

Bu-Cy-ATG
Ciclosporine-MTX ou MMF

Source du greffon :

Géno-identique
MO > USP*

13-18 ans :

Pas d'USP
Greffon plus pauvre
Nécessité d'un boost

Engraftment, hematopoietic and immunologic recovery (1)

	< 13 ans N=78	13-18 ans N=19	Total N = 97	p Value
HbS M3 (%)				
Donneur HbAA	0[0;0]	0.45 [0;3.9]	0 [0;0.2]	
Donneur HbAS	33.2 [15.7;38]	36.6 [36;38.4]	34.1 [17.2;38]	0.21
Chimérisme M3				
Complet donneur	61 (78.2%)	15 (79%)	76 (78.4%)	1
Mixte	17 (21.8%)	4 (21%)	21 (21.6%)	1
Reconstitution autologue	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Délai médian (jours) pour				
PNN > 0.5G/L	22 [19;26]	24 [18.5;29]	22 [19;26]	0.54
Plaquettes > 50G/L	30 [19;39]	35 [29;49]	32 [21;39]	0.028
LT CD4 > 0.25 G/L	187 [138;252]	192 [147;288]	187 [138;271]	0.39

Chimérisme M3 :
Aucun rejet aigu
Complet D > mixte

Engraftment, hematopoietic and immunologic recovery (1)

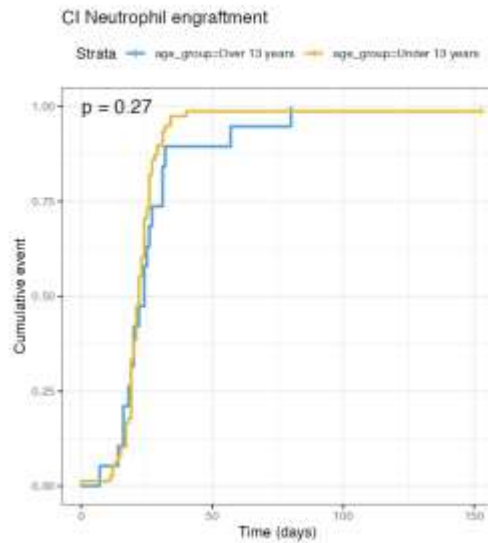
	< 13 ans N=78	13-18 ans N=19	Total N = 97	p Value
HbS M3 (%)				
Donneur HbAA	0[0;0]	0.45 [0;3.9]	0 [0;0.2]	
Donneur HbAS	33.2 [15.7;38]	36.6 [36;38.4]	34.1 [17.2;38]	0.21
Chimérisme M3				
Complet donneur	61 (78.2%)	15 (79%)	76 (78.4%)	1
Mixte	17 (21.8%)	4 (21%)	21 (21.6%)	1
Reconstitution autologue	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Délai médian (jours) pour				
PNN > 0.5G/L	22 [19;26]	24 [18.5;29]	22 [19;26]	0.54
Plaquettes > 50G/L	30 [19;39]	35 [29;49]	32 [21;39]	0.028
LT CD4 > 0.25 G/L	187 [138;252]	192 [147;288]	187 [138;271]	0.39

Chimérisme M3 :
Aucun rejet aigu
Complet D > mixte

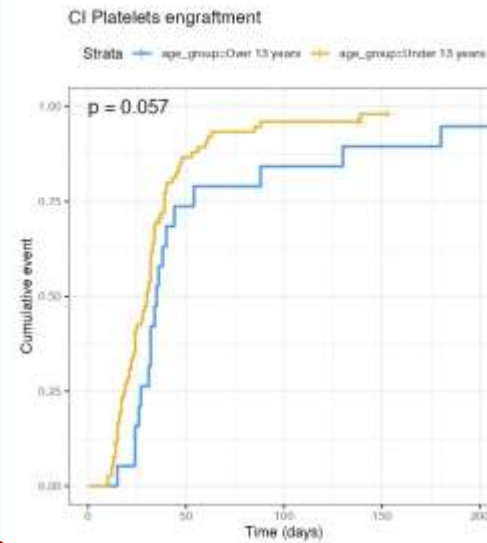
13-18 ans :
Reconstitution
plaquettaire plus longue

Engraftment, hematopoietic and immunologic recovery (2)

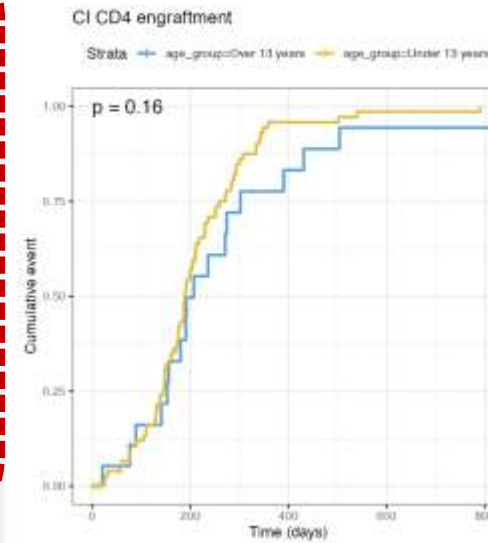
PNN Engraftment



Platelets Engraftment



CD4 Engraftment



Chimérisme M3 :
Aucun rejet aigu
Complet D > mixte

13-18 ans :
Tendance sur la CI

Severe acute toxicity (1)

1. GVH aigue III/IV :

	< 13 ans N=78	13-18 ans N=19	Total N = 97	p Value
Grade	N	N	N	
	78	19	97	
Grade I-II	14 (17.9%)	1 (5.3%)	15 (15.5%)	0.29
Grade III-IV	8 (10.3%)	3 (15.8%)	11 (11.3%)	0.45
Organe	22	4	26	
Peau	20 (90.9%)	3 (75%)	23 (88.5%)	0.41
Tube digestif	4 (18.2%)	1 (25%)	5 (19.2%)	1
Foie	2 (9.1%)	1 (25%)	3 (11.5%)	0.41

GVH grade III-IV :
11 patients (11.3%)
Cutanée

Severe acute toxicity (1)

1. GVH aigue III/IV :

	< 13 ans N=78	13-18 ans N=19	Total N = 97	p Value
Grade	N	N	N	
	78	19	97	
Grade I-II	14 (17.9%)	1 (5.3%)	15 (15.5%)	0.29
Grade III-IV	8 (10.3%)	3 (15.8%)	11 (11.3%)	0.45
Organe	22	4	26	
Peau	20 (90.9%)	3 (75%)	23 (88.5%)	0.41
Tube digestif	4 (18.2%)	1 (25%)	5 (19.2%)	1
Foie	2 (9.1%)	1 (25%)	3 (11.5%)	0.41

GVH grade III-IV :
11 patients (11.3%)
Cutanée

10.3% vs 15.8% mais
différence non
significative

Severe acute toxicity (2)

2. Infections/réplifications virales *nécessitant un traitement systémique* :

Réplication virale :
CMV (27.8%)

	< 13 ans N=78	13-18 ans N=19	Total N = 97	p Value
CMV	22 (28.6%)	5 (26.3%)	27 (27.8%)	1
EBV	13 (16.9%)	3 (15.8%)	16 (16.5%)	1
ADV	3 (3.8%)	1 (5.3%)	4 (4.2%)	1
Cystite à BK virus	6 (7.7%)	5 (26.3%)	11 (11.3%)	0.037
dont hématurie nécessitant un sondage	2/6 (33.3%)	2/5 (40%)	4/11 (36.3%)	1
Infection bactérienne traitée	20 (25.6%)	10 (52.6%)	30 (30.9%)	0.029
Bactérie Gram -	9 (11.5%)	4 (21%)	13 (13.4%)	1
Bactérie Gram +	10 (12.8%)	5 (26.3%)	15 (15.5%)	1
Infection fongique traitée	7 (9%)	3 (15.8%)	10 (9.7%)	0.41
Aspergillus	2 (2.6%)	1 (5.3%)	3 (3.1%)	0.48
Candida	5 (6.4%)	2 (10.5%)	7 (7.2%)	0.62

Infection bactérienne / réplication virale documentées. Infection fongique prouvée ou probable

Severe acute toxicity (2)

2. Infections/réplifications virales *nécessitant un traitement systémique* :

	< 13 ans N=78	13-18 ans N=19	Total N = 97	p Value
CMV	22 (28.6%)	5 (26.3%)	27 (27.8%)	1
EBV	13 (16.9%)	3 (15.8%)	16 (16.5%)	1
ADV	3 (3.8%)	1 (5.3%)	4 (4.2%)	1
Cystite à BK virus	6 (7.7%)	5 (26.3%)	11 (11.3%)	0.037
dont hématurie nécessitant un sondage	2/6 (33.3%)	2/5 (40%)	4/11 (36.3%)	1
Infection bactérienne traitée	20 (25.6%)	10 (52.6%)	30 (30.9%)	0.029
Bactérie Gram -	9 (11.5%)	4 (21%)	13 (13.4%)	1
Bactérie Gram +	10 (12.8%)	5 (26.3%)	15 (15.5%)	1
Infection fongique traitée	7 (9%)	3 (15.8%)	10 (9.7%)	0.41
Aspergillus	2 (2.6%)	1 (5.3%)	3 (3.1%)	0.48
Candida	5 (6.4%)	2 (10.5%)	7 (7.2%)	0.62

Réplication virale :
CMV (27.8%)

Infection bactérienne :
Incidence 30.9%

Infection fongique :
Incidence 9.7%

Infection bactérienne / réplification virale documentées. Infection fongique prouvée ou probable

Severe acute toxicity (2)

2. Infections/réplifications virales *nécessitant un traitement systémique* :

	< 13 ans N=78	13-18 ans N=19	Total N = 97	p Value
CMV	22 (28.6%)	5 (26.3%)	27 (27.8%)	1
EBV	13 (16.9%)	3 (15.8%)	16 (16.5%)	1
ADV	3 (3.8%)	1 (5.3%)	4 (4.2%)	1
Cystite à BK virus	6 (7.7%)	5 (26.3%)	11 (11.3%)	0.037
dont hématurie nécessitant un sondage	2/6 (33.3%)	2/5 (40%)	4/11 (36.3%)	1
Infection bactérienne traitée	20 (25.6%)	10 (52.6%)	30 (30.9%)	0.029
Bactérie Gram -	9 (11.5%)	4 (21%)	13 (13.4%)	1
Bactérie Gram +	10 (12.8%)	5 (26.3%)	15 (15.5%)	1
Infection fongique traitée	7 (9%)	3 (15.8%)	10 (9.7%)	0.41
Aspergillus	2 (2.6%)	1 (5.3%)	3 (3.1%)	0.48
Candida	5 (6.4%)	2 (10.5%)	7 (7.2%)	0.62

Réplication virale :
CMV (27.8%)

Infection bactérienne :
Incidence 30.9%

Infection fongique :
Incidence 9.7%

13-18 ans
Cystite à BK virus /
Infection bactérienne

Infection bactérienne / réplification virale documentées. Infection fongique prouvée ou probable

Severe acute toxicity (3)

3. Toxicité d'organes grade III-IV :

Mucite :
Incidence 52.6%

	< 13 ans N=78	13-18 ans N=19	Total N = 97	p Value
Rénale	4 (6.8%)	2 (14.3%)	6 (8.2%)	0.32
Cardiaque	2 (2.6%)	1 (5.3%)	3 (3.1%)	0.48
Pulmonaire	4 (5.1%)	0 (0%)	4 (4.1%)	0.58
Endothéliale	8 (10.3%)	0 (0%)	8 (8.2%)	0.35
Hépatique	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Neurologique	11 (14.1%)	1 (5.3%)	12 (12.4%)	0.45
Pancréatique	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (1%)	1
Mucite	39 (50%)	12 (63.2%)	51 (52.6%)	0.44
Cutanée	0 (0%)	2 (10.5%)	2 (2.1%)	0.037

Severe acute toxicity (3)

3. Toxicité d'organes grade III-IV :

	< 13 ans N=78	13-18 ans N=19	Total N = 97	p Value
Rénale	4 (6.8%)	2 (14.3%)	6 (8.2%)	0.32
Cardiaque	2 (2.6%)	1 (5.3%)	3 (3.1%)	0.48
Pulmonaire	4 (5.1%)	0 (0%)	4 (4.1%)	0.58
Endothéliale	8 (10.3%)	0 (0%)	8 (8.2%)	0.35
Hépatique	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Neurologique	11 (14.1%)	1 (5.3%)	12 (12.4%)	0.45
Pancréatique	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (1%)	1
Mucite	39 (50%)	12 (63.2%)	51 (52.6%)	0.44
Cutanée	0 (0%)	2 (10.5%)	2 (2.1%)	0.037

Mucite :

Incidence 52.6%

Toxicité cardiaque :

3 patients

Epanchements péricardiques avec retentissement cardiaque (n=2, en contexte infectieux viral ou fongique)

Severe acute toxicity (3)

3. Toxicité d'organes grade III-IV :

	< 13 ans N=78	13-18 ans N=19	Total N = 97	p Value
Rénale	4 (6.8%)	2 (14.3%)	6 (8.2%)	0.32
Cardiaque	2 (2.6%)	1 (5.3%)	3 (3.1%)	0.48
Pulmonaire	4 (5.1%)	0 (0%)	4 (4.1%)	0.58
Endothéliale	8 (10.3%)	0 (0%)	8 (8.2%)	0.35
Hépatique	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Neurologique	11 (14.1%)	1 (5.3%)	12 (12.4%)	0.45
Pancréatique	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (1%)	1
Mucite	39 (50%)	12 (63.2%)	51 (52.6%)	0.44
Cutanée	0 (0%)	2 (10.5%)	2 (2.1%)	0.037

Mucite :

Incidence 52.6%

Toxicité cardiaque :

3 patients

Epanchements péricardiques avec retentissement cardiaque (n=2, en contexte infectieux viral ou fongique)

Toxicité neurologique :

Incidence 12.4%

PRES (n=10) / Encéphalite (n=2)

Severe acute toxicity (3)

3. Toxicité d'organes grade III-IV :

	< 13 ans N=78	13-18 ans N=19	Total N = 97	p Value
Rénale	4 (6.8%)	2 (14.3%)	6 (8.2%)	0.32
Cardiaque	2 (2.6%)	1 (5.3%)	3 (3.1%)	0.48
Pulmonaire	4 (5.1%)	0 (0%)	4 (4.1%)	0.58
Endothéliale	8 (10.3%)	0 (0%)	8 (8.2%)	0.35
Hépatique	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Neurologique	11 (14.1%)	1 (5.3%)	12 (12.4%)	0.45
Pancréatique	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (1%)	1
Mucite	39 (50%)	12 (63.2%)	51 (52.6%)	0.44
Cutanée	0 (0%)	2 (10.5%)	2 (2.1%)	0.037

Mucite :

Incidence 52.6%

Toxicité cardiaque :

3 patients

Epanchements péricardiques avec retentissement cardiaque (n=2, en contexte infectieux viral ou fongique)

Toxicité neurologique :

Incidence 12.4%

PRES (n=10) / Encéphalite (n=2)

Toxicité endothéliale :

Incidence 8.2%

MAT et sd de fuite capillaire

Severe acute toxicity (3)

3. Toxicité d'organes grade III-IV :

	< 13 ans N=78	13-18 ans N=19	Total N = 97	p Value
Rénale	4 (6.8%)	2 (14.3%)	6 (8.2%)	0.32
Cardiaque	2 (2.6%)	1 (5.3%)	3 (3.1%)	0.48
Pulmonaire	4 (5.1%)	0 (0%)	4 (4.1%)	0.58
Endothéliale	8 (10.3%)	0 (0%)	8 (8.2%)	0.35
Hépatique	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Neurologique	11 (14.1%)	1 (5.3%)	12 (12.4%)	0.45
Pancréatique	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (1%)	1
Mucite	39 (50%)	12 (63.2%)	51 (52.6%)	0.44
Cutanée	0 (0%)	2 (10.5%)	2 (2.1%)	<u>0.037</u>

Mucite :

Incidence 52.6%

Toxicité cardiaque :

3 patients

Epanchements péricardiques avec retentissement cardiaque (n=2, en contexte infectieux viral ou fongique)

Toxicité neurologique :

Incidence 12.4%

PRES (n=10) / Encéphalite (n=2)

Toxicité endothéliale :

Incidence 8.2%

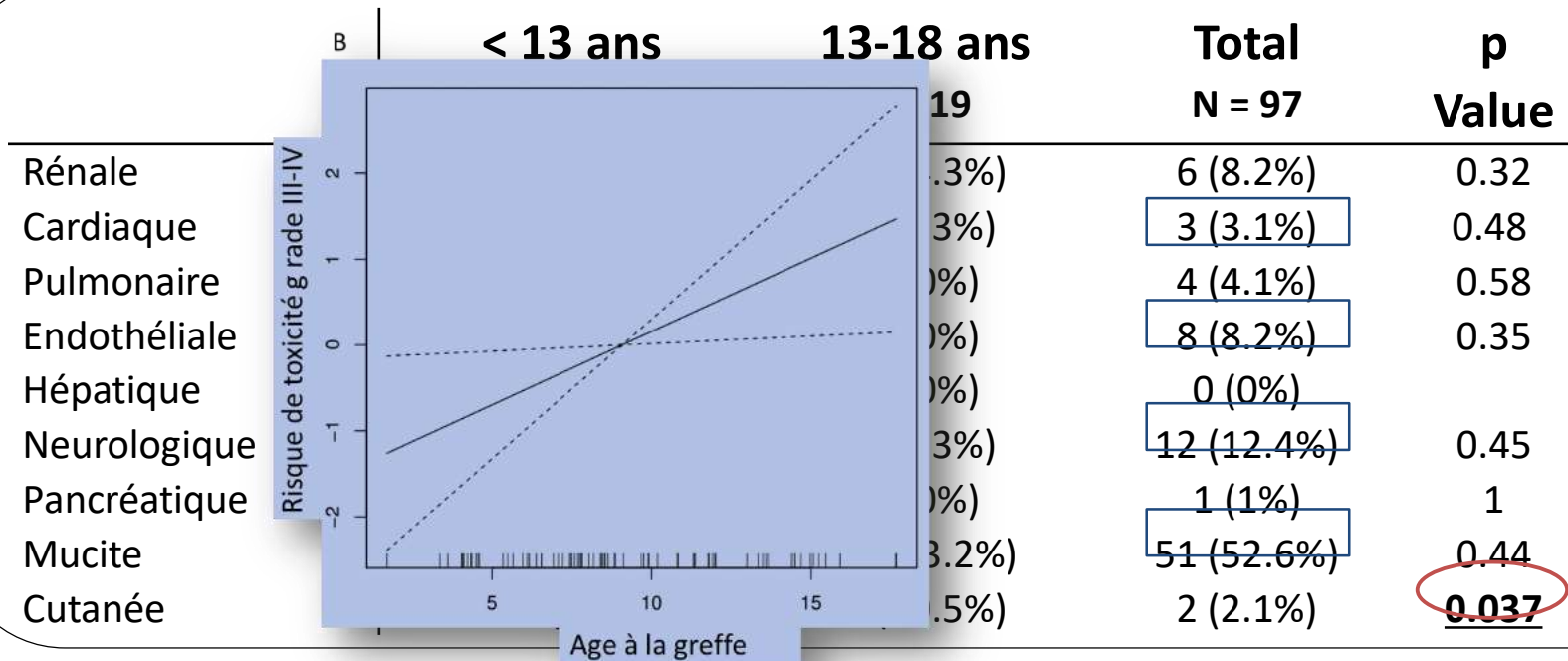
MAT et sd de fuite capillaire

13-18 ans :

Toxicité cutanée

Severe acute toxicity (3)

3. Toxicité d'organes grade III-IV :



Mucite :
Incidence 52.6%

Toxicité cardiaque :
3 patients
Epanchements péricardiques avec retentissement cardiaque (n=2, en contexte infectieux viral ou fongique)

Toxicité neurologique :
Incidence 12.4%
PRES (n=10) / Encéphalite (n=2)

Toxicité endothéliale :
Incidence 8.2%
MAT et sd de fuite capillaire

13-18 ans :
Toxicité cutanée

Severe acute toxicity (4)

4. Maladie Veino-Occlusive (MVO) :

	< 13 ans N=78	13-18 ans N=19	Total N = 97	p Value
Minime	4 (5.1%)	2 (10.5%)	6 (6.2%)	0.33
Modérée	4 (5.1%)	0 (0%)	4 (4.1%)	0.58
Sévère	2 (2.6%)	0 (0%)	2 (2.1%)	1
Très sévère	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Total	10 (12.8%)	2 (10.5%)	12 (12.4%)	1

MVO :
Incidence 12.4% (NS)

Severe acute toxicity (4)

4. Maladie Veino-Occlusive (MVO) :

	< 13 ans N=78	13-18 ans N=19	Total N = 97	p Value
Minime	4 (5.1%)	2 (10.5%)	6 (6.2%)	0.33
Modérée	4 (5.1%)	0 (0%)	4 (4.1%)	0.58
Sévère	2 (2.6%)	0 (0%)	2 (2.1%)	1
Très sévère	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Total	10 (12.8%)	2 (10.5%)	12 (12.4%)	1

MVO :
Incidence 12.4% (NS)

Aucune MVO très sévère

Severe acute toxicity (4)

4. Maladie Veino-Occlusive (MVO) :

	< 13 ans N=78	13-18 ans N=19	Total N = 97	p Value
Minime	4 (5.1%)	2 (10.5%)	6 (6.2%)	0.33
Modérée	4 (5.1%)	0 (0%)	4 (4.1%)	0.58
Sévère	2 (2.6%)	0 (0%)	2 (2.1%)	1
Très sévère	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Total	10 (12.8%)	2 (10.5%)	12 (12.4%)	1

MVO :
Incidence 12.4% (NS)

Aucune MVO très sévère

MVO minime chez 13-18 ans

Severe acute toxicity (5)

Patients	Acute GvHd grade III-IV			Infection			Organ toxicity grade III-IV		
	Yes	No	P value	Yes	No	P value	Yes	No	P value
	11	86		65	32		62	35	
Patients' characteristics									
Age at transplant	11.7	8.5	0.17	9.8	7.6	0.008	9.3	8.4	0.25
	[8.2;12.4]	[6.4;11.3]		[7.5;12]	[5.1;9.1]		[7.1;11.9]	[5.8;11.1]	
Sex			0.76			0.83			0.83
Female	54.5%	48.8%		50.7%	46.9%		48.4%	51.4%	
Male	45.5%	51.2%		49.3%	53.1%		51.6%	48.6%	
Pre HSCT characteristics									
Stroke	9.1%	13%	1	14%	9.4%	0.75	9.7%	17%	0.34
Acute Chest Syndrome	27%	41%	0.52	34%	50%	0.18	45%	29%	0.13
Bacterial infection	45%	41%	0.76	40%	44%	0.83	40%	43%	0.83
Pulmonary arterial hypertension	0%	1.2%	1	0%	3.1%	0.33	1.6%	0%	1
Nephropathy	0%	7%	1	4.6%	9.4%	0.39	9.7%	0%	0.084
Performance status > 80%	100%	94%	1	94%	97%	1	95%	94%	1
Transplant characteristics									
CB	18%	21%	1	22%	19%	1	19%	23%	0.79
BM	82%	87%	0.64	85%	91%	0.54	87%	86%	1
Graft quantity CD34 10 ⁶ /kg [IQR]	4.5	5.6	0.33	4.5	7.3	<0.001	5.3	5.5	0.77
	[2.8;5.9]	[3.3;7.8]		[2.9;6.3]	[5.2;9.2]		[3.1;8]	[4.1;7.2]	
Mismatch Female/Male	45%	56%	0.54	58%	47%	0.39	53%	57%	0.83
GvHD prophylaxis									
CSA alone	9.1%	7%	0.58	9%	3%	0.42	8%	0%	1
CSA-MTX	55%	60%	0.75	63%	53%	0.38	60%	60%	1
CSA-MMF	36%	28%	0.72	25%	38%	0.24	31%	26%	0.65

Severe acute toxicity (5)

Acute GvHd grade III-IV

Infection

Organ toxicity grade III-IV

	Yes	No	P value	Yes	No	P value	Yes	No	P value
Patients	11	86		65	32		62	35	
Patients' characteristics									
Age at transplant	11.7	8.5	0.17	9.8	7.6	0.008	9.3	8.4	0.25
	[8.2;12.4]	[6.4;11.3]		[7.5;12]	[5.1;9.1]		[7.1;11.9]	[5.8;11.1]	
Sex			0.76			0.83			0.83
Female	54.5%	48.8%		50.7%	46.9%		48.4%	51.4%	
Male	45.5%	51.2%		49.3%	53.1%		51.6%	48.6%	
Pre HSCT characteristics									
Stroke	9.1%	13%	1	14%	9.4%	0.75	9.7%	17%	0.34
Acute Chest Syndrome	27%	41%	0.52	34%	50%	0.18	45%	29%	0.13
Bacterial infection	45%	41%	0.76	40%	44%	0.83	40%	43%	0.83
Pulmonary arterial hypertension	0%	1.2%	1	0%	3.1%	0.33	1.6%	0%	1
Nephropathy	0%	7%	1	4.6%	9.4%	0.39	9.7%	0%	0.084
Performance status > 80%	100%	94%	1	94%	97%	1	95%	94%	1
Transplant characteristics									
CB	18%	21%	1	22%	19%	1	19%	23%	0.79
BM	82%	87%	0.64	85%	91%	0.54	87%	86%	1
Graft quantity CD34 $\times 10^6$ /kg [IQR]	4.5	5.6	0.33	4.5	7.3	<0.001	5.3	5.5	0.77
	[2.8-5.9]	[3.3-7.8]		[2.9-6.3]	[5.2-9.2]		[3.1-8]	[4.1-7.2]	
Mismatch Female/Male									3
Facteur de risque d'infection									
CSA alone									
CSA-MTX									
CSA-MMF									

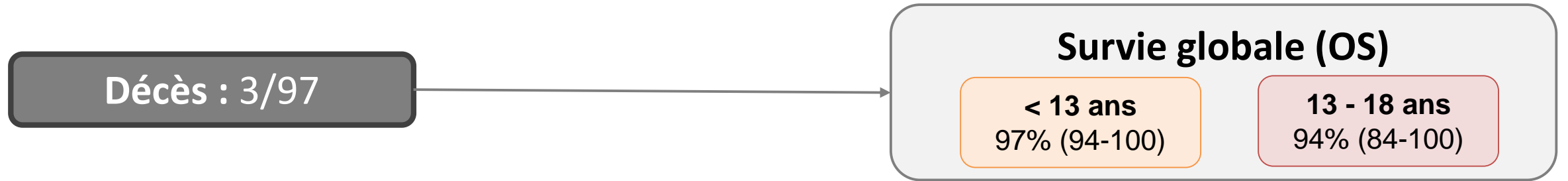
Age plus élevé (9.7 ans vs 7.5 ans)

Greffon plus pauvre (4,5 vs 7.3 CD34 $\times 10^6$ /kg)

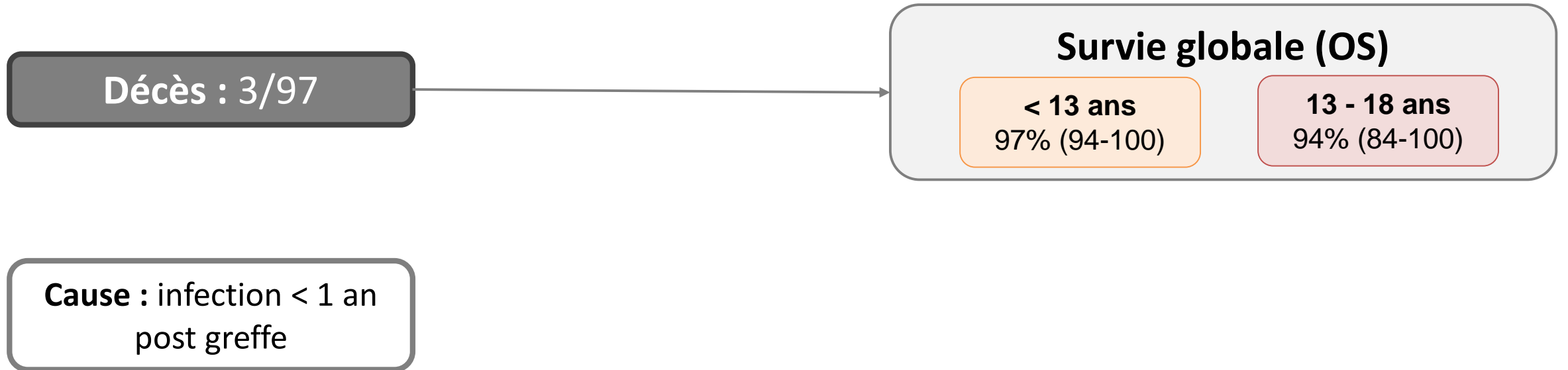
Survival and treatment related mortality

Décès : 3/97

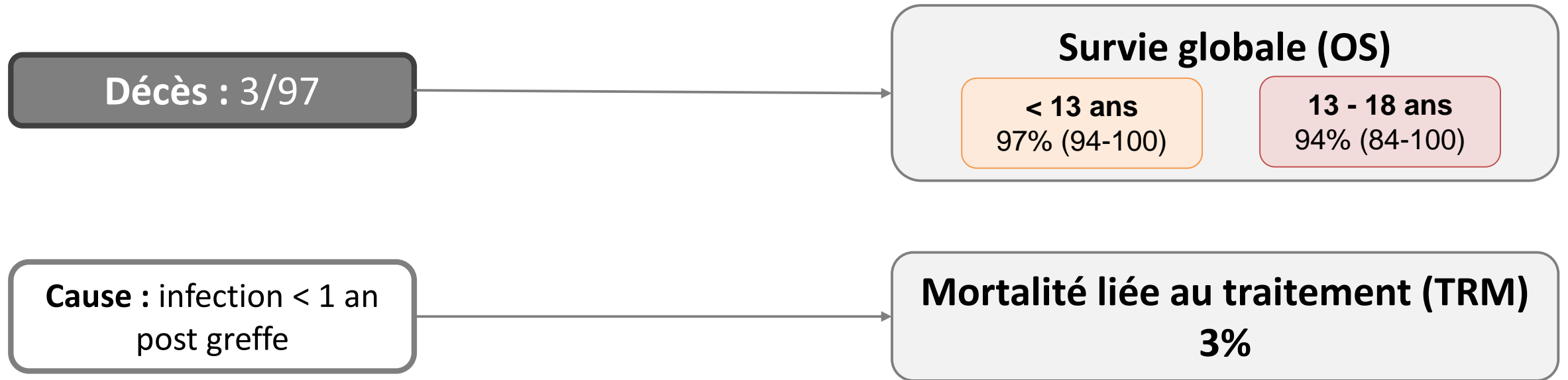
Survival and treatment related mortality



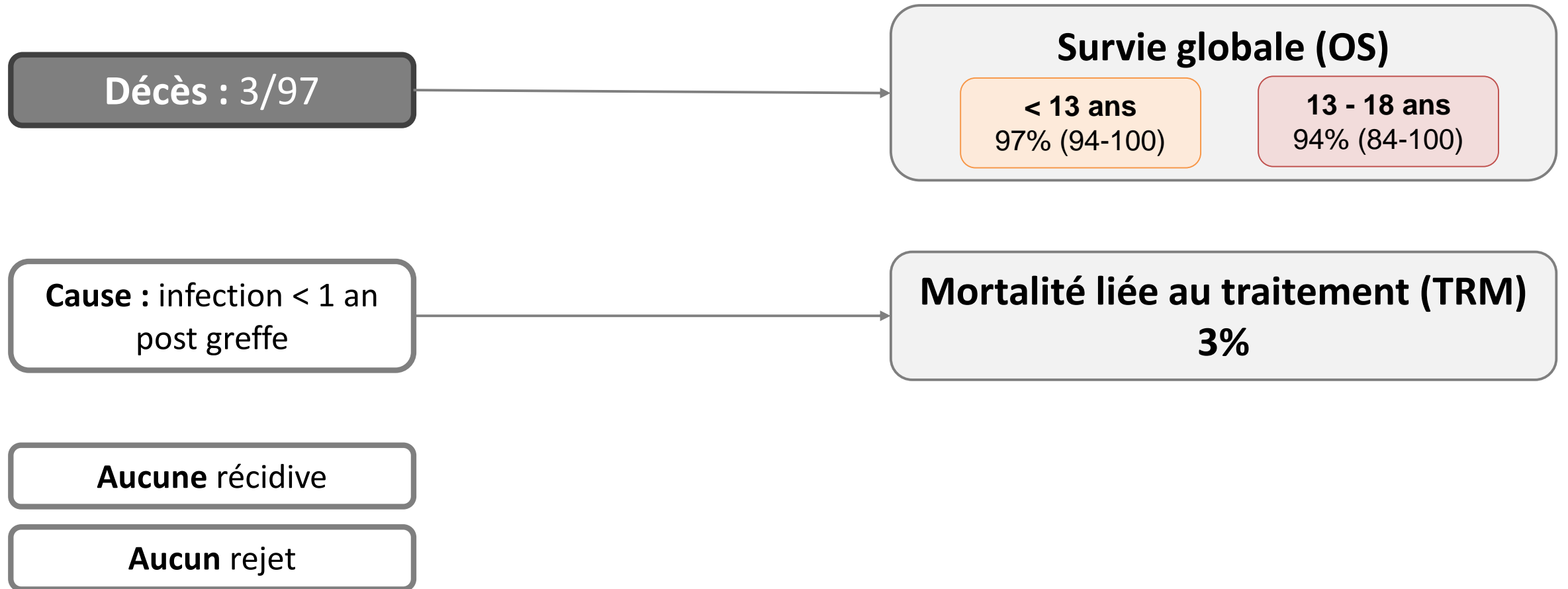
Survival and treatment related mortality



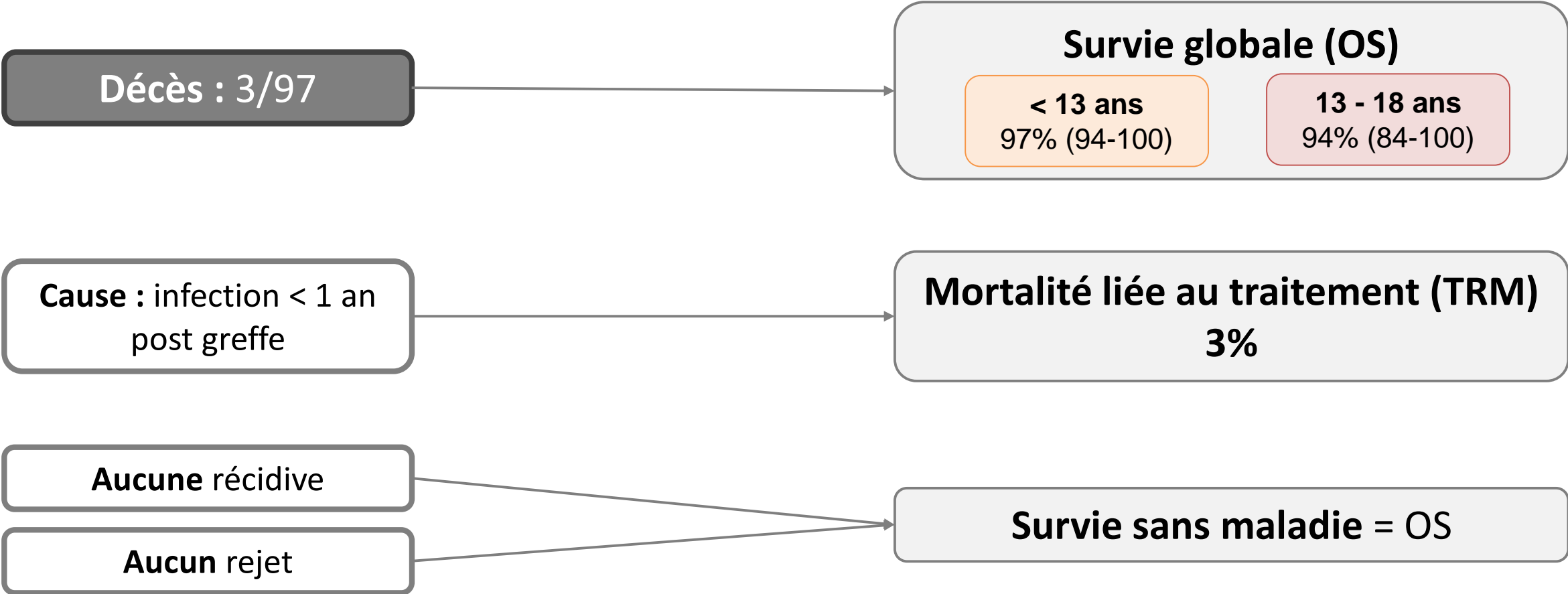
Survival and treatment related mortality



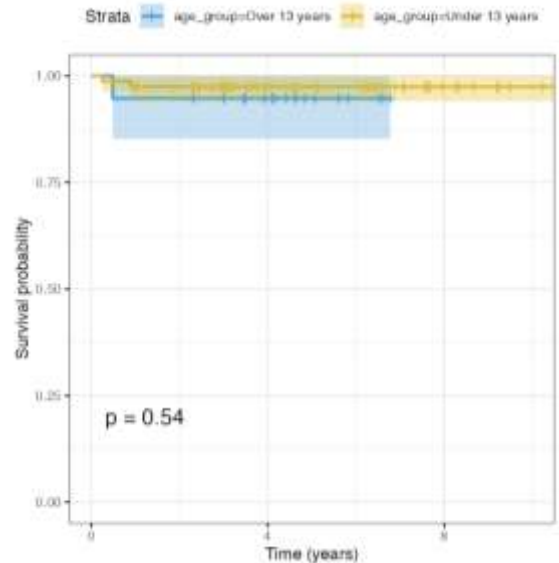
Survival and treatment related mortality



Survival and treatment related mortality



Survival and treatment related mortality



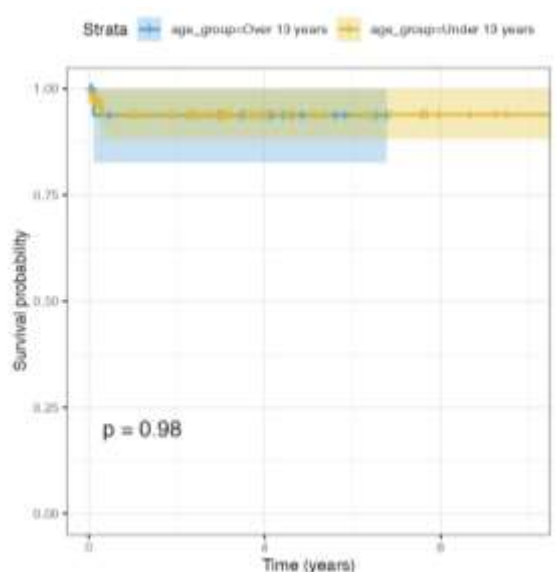
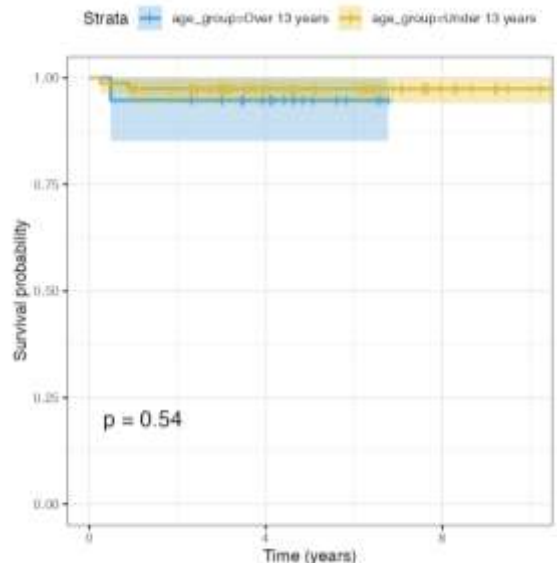
Survie globale (OS)

< 13 ans
97% (94-100)

13 - 18 ans
94% (84-100)

différence non significative

Survival and treatment related mortality



Survie globale (OS)

< 13 ans
97% (94-100)

13 - 18 ans
94% (84-100)

différence non significative

GvHD-free survival*

< 13 ans
94% (88-100)

13 - 18 ans
94% (83-100)

différence non significative

*GvHD-free survival : extensive chronic GvHD, relapse or death

Chronic complications

- **GVH chronique :**
 - Incidence : 12.3% (NS)

Chronic complications

- **GVH chronique :**
 - Incidence : 12.3% (NS)
 - Forme extensive :
 - 3 patients,
 - < 13 ans (NS)

Discussion

- **Excellent pronostic à 5 ans (\approx littérature)**

Discussion

- **Excellent pronostic à 5 ans (\approx littérature)**
- **Toxicité aiguë grave :**
 - **13-18 ans :**

Discussion

- **Excellent pronostic à 5 ans (≈ littérature)**
- **Toxicité aiguë grave :**
 - **13-18 ans :**

Cystite à BK

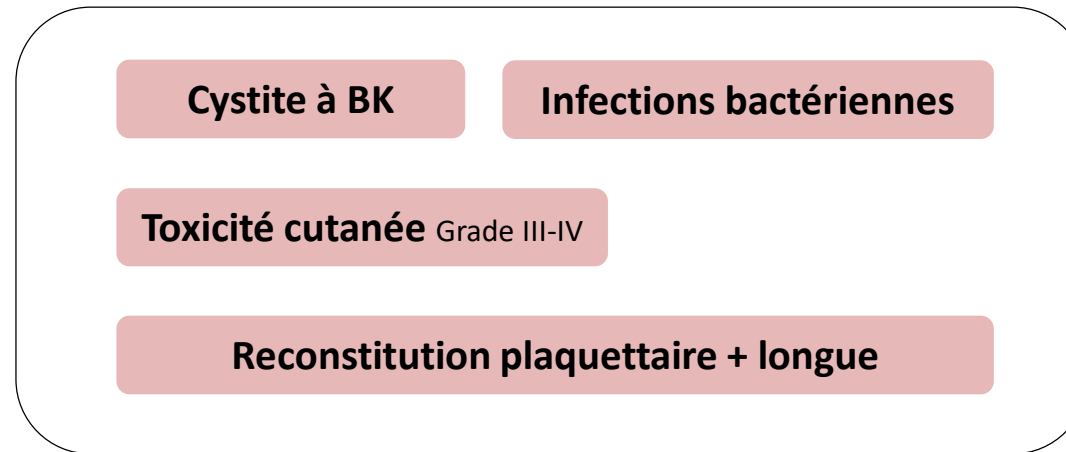
Infections bactériennes

Toxicité cutanée Grade III-IV

Reconstitution plaquettaire + longue

Discussion

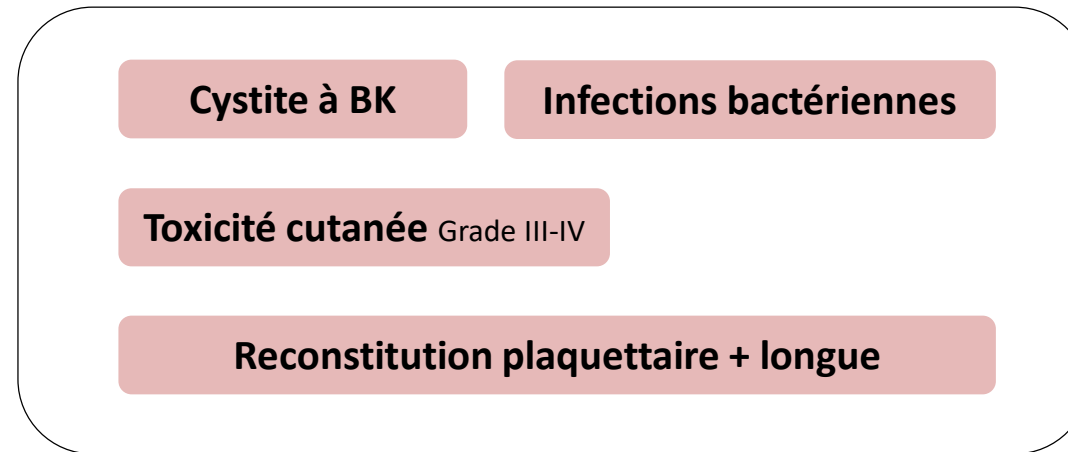
- **Excellent pronostic à 5 ans (≈ littérature)**
- **Toxicité aiguë grave :**
 - **13-18 ans :**



- **2 facteurs de risque de survenue d'infection identifiés**

Discussion

- **Excellent pronostic à 5 ans** (\approx littérature)
- **Toxicité aiguë grave :**
 - **13-18 ans :**



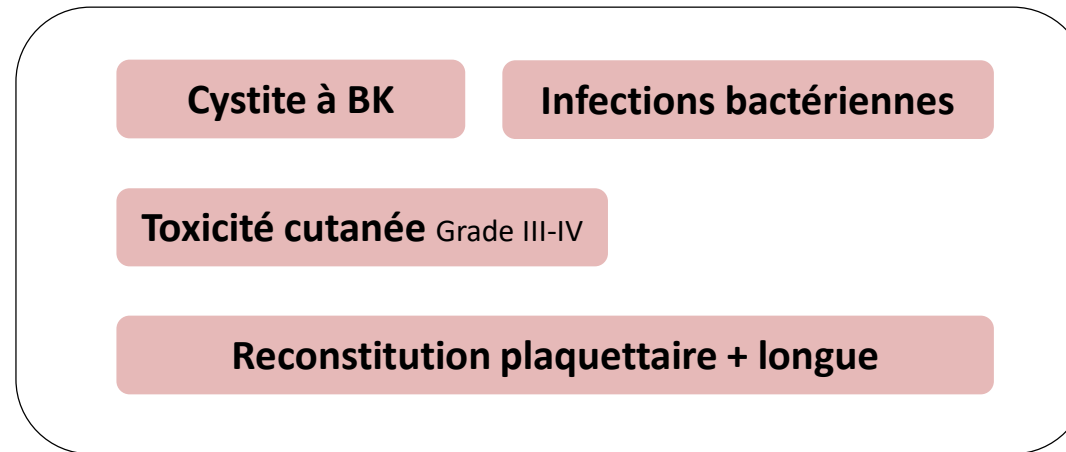
- **2 facteurs de risque de survenue d'infection identifiés**

Age à la greffe plus élevé

Richesse du greffon plus faible

Discussion

- **Excellent pronostic à 5 ans** (\approx littérature)
- **Toxicité aiguë grave :**
 - **13-18 ans :**



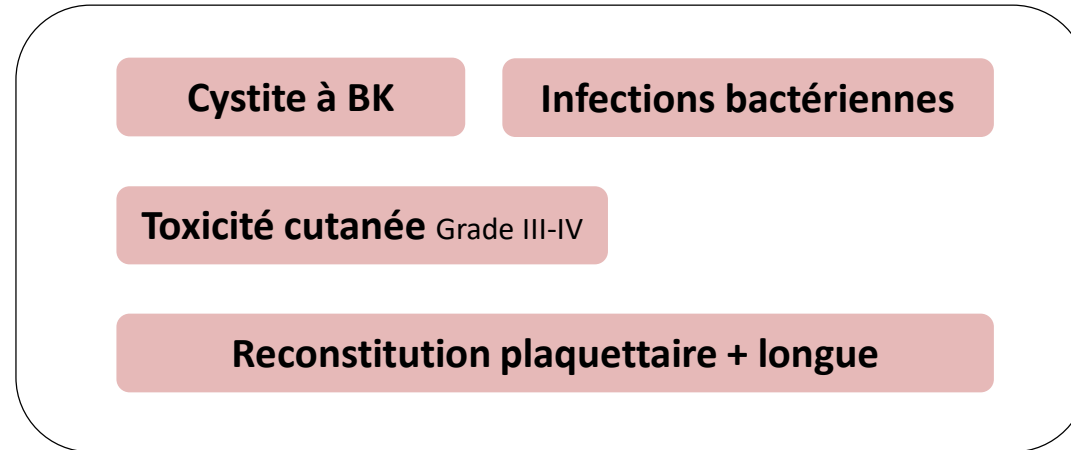
- **2 facteurs de risque de survenue d'infection identifiés**

Pas de cut off d'âge

**Pas de facteur de
risque GvH / Survie**

Discussion

- **Excellent pronostic à 5 ans** (\approx littérature)
- **Toxicité aiguë grave :**
 - **13-18 ans :**



- **2 facteurs de risque de survenue d'infection identifiés**

Pas de
Mais étude uniquement pédiatrique

Pas de
Conditionnement et donneurs homogènes / survie

Merci pour votre attention.