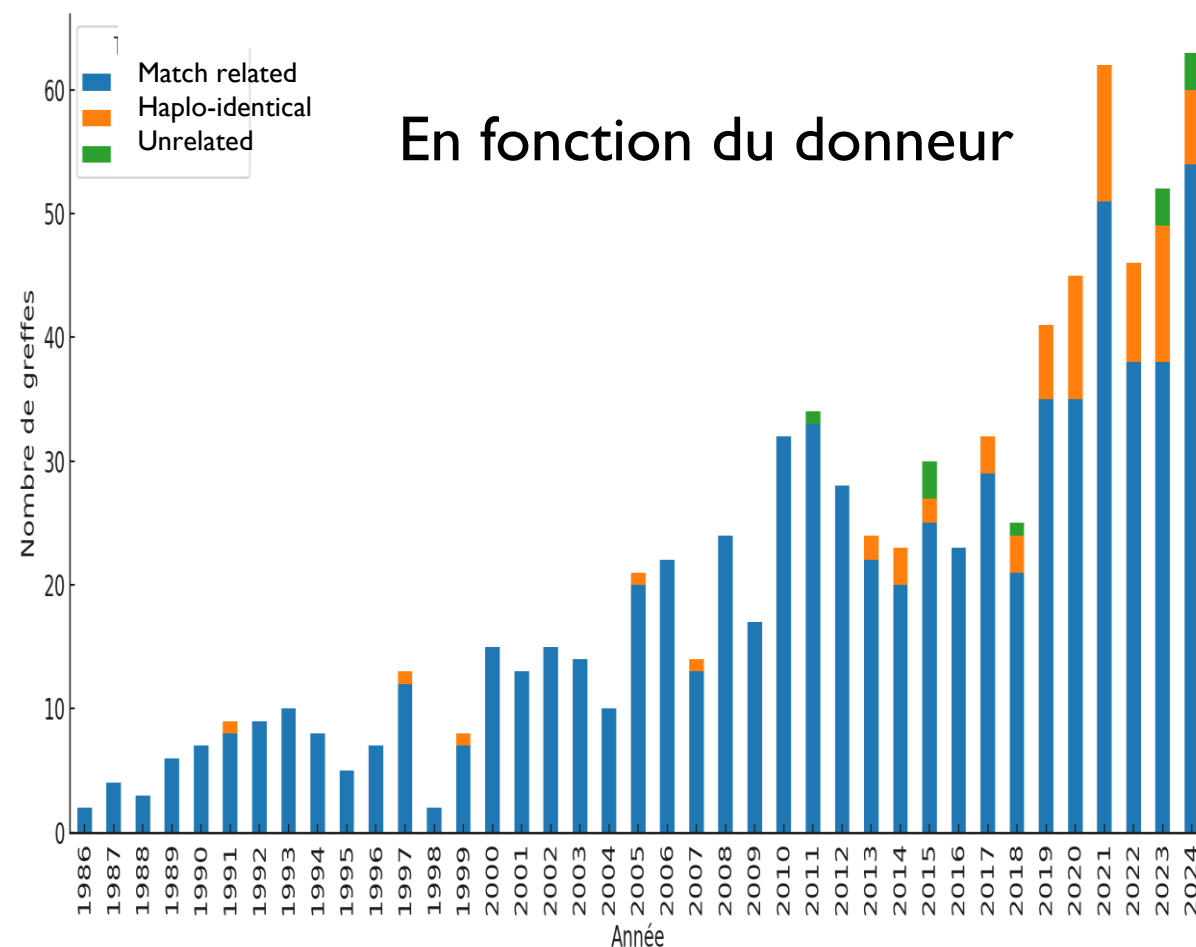
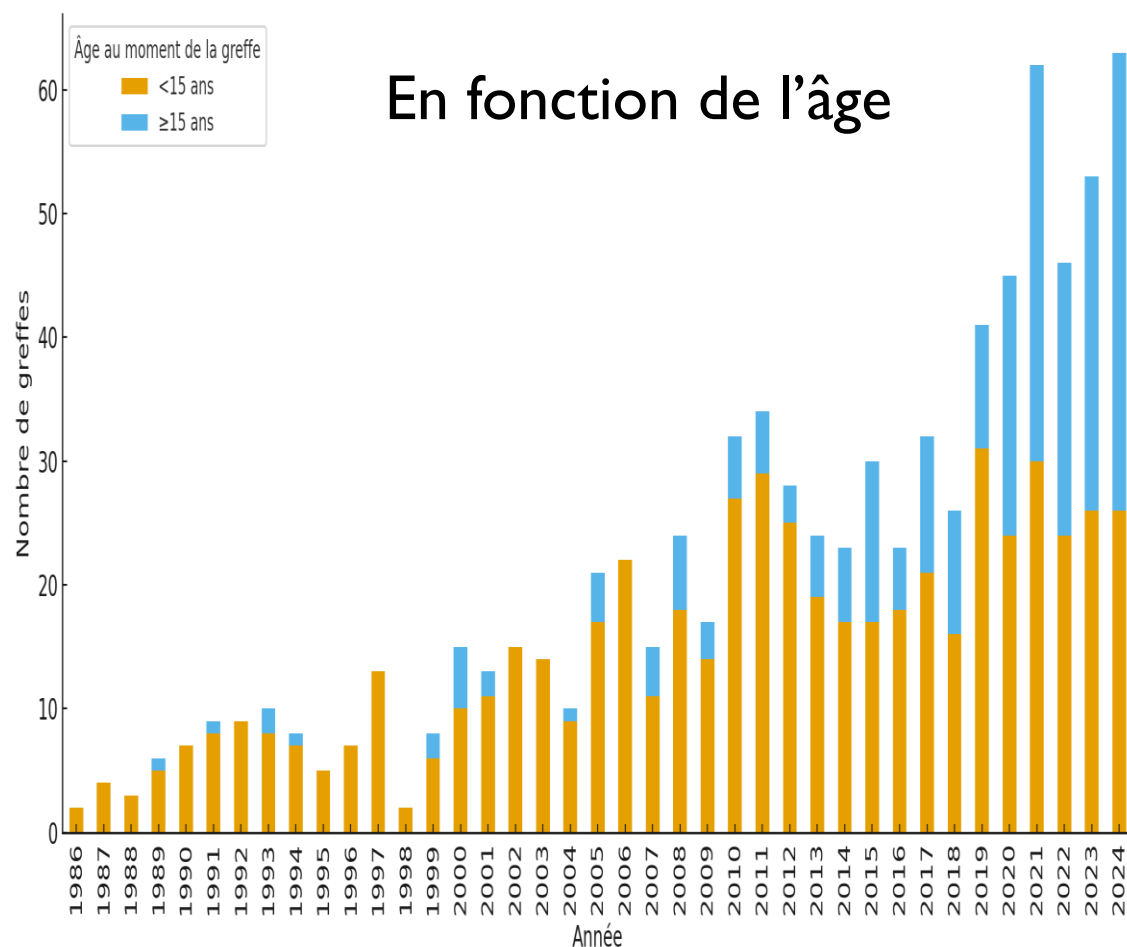


# ALLOGREFFE CHEZ LES ENFANTS ET LES ADULTES ATTEINTS DE DREPANOCYTOSE

Nathalie Dhédin

Unité d'hématologie Adolescents Jeunes Adultes  
Hôpital Saint-Louis, Paris

# Activité de greffe en France: registre SFGM-TC



# Pourquoi cette évolution ?

Développement des greffes à conditionnement réduit (RIC)



Faisabilité de la greffe chez les adultes

Nouvelles modalités de greffe haplo-identique



Greffes chez les patients sans donneur familial HLA-identique

# Paramètres impactant les résultats de la greffe

## **Impact de l'âge**

Résultats meilleurs chez les enfants

## **Impact du donneur**

Moins de GVHD et de rejet avec les donneurs familiaux HLA-identiques

## **Impact du conditionnement**

- Moins de toxicité /GVHD après les RIC (conditionnement d'intensité réduite)
- Plus de rejet après les RIC

---

# Greffes HLA-identiques à conditionnement myéloablatif chez l'enfant

# Expérience SFGM-TC

N=234 patients

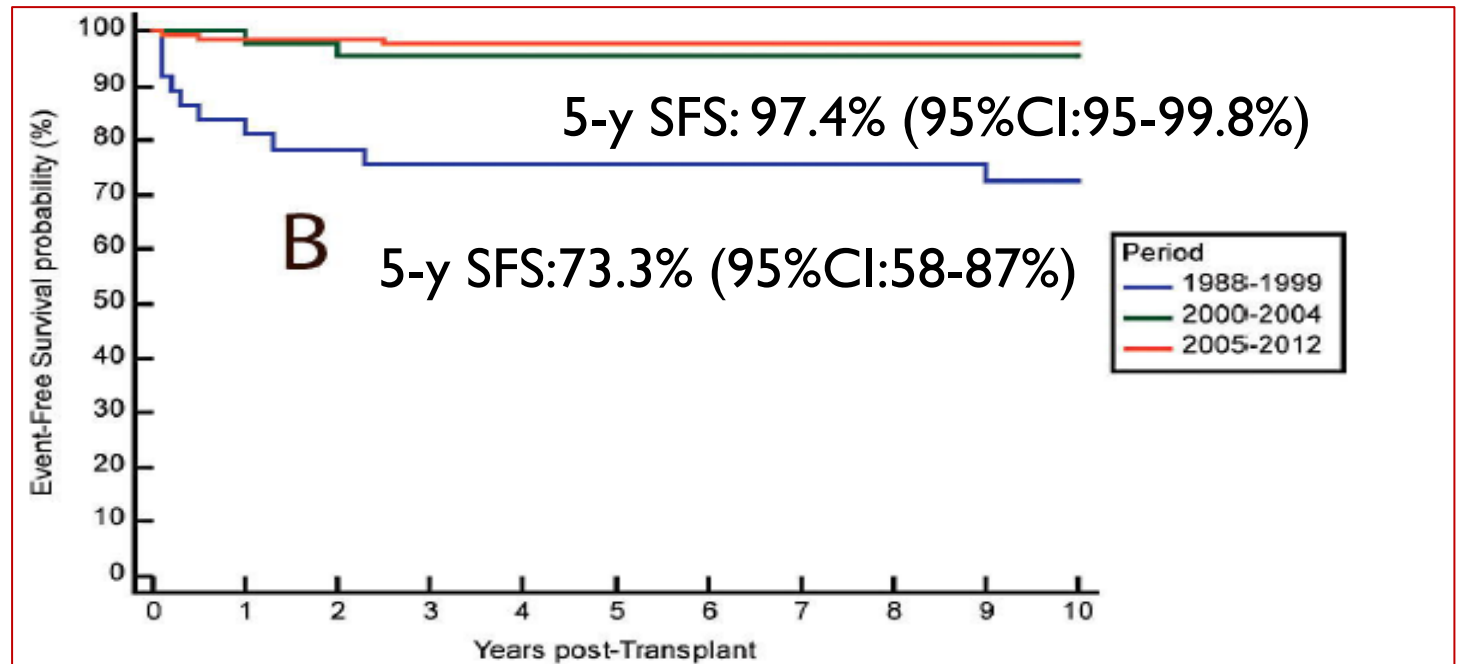
Age : 8.8 ans (range 2.2-22)

Conditionnement :

Busulfan+Cyclophosphamide+/- ATG

cGVHD : - Tout grade: 10%

- Extensive: 2.5%



# Greffe HLA-identiques chez l'enfant: état des lieux et perspectives

## Etat des lieux:

- Résultats: survie sans drépanocytose > 95% avec faible incidence de cGVHD
- Conditionnement de référence: myéloablatif
- Indications : vasculopathie cérébrale et réponse insuffisante à l'HU
- Activité en France : 20 à 30 par an (700 naissances par an)

## Perspectives

- Place de greffes à conditionnement réduit
- Fertilité post-greffe (intérêt des techniques de préservation de la fertilité)
- Augmentation de l'accès à la greffe : typage précoce (PNDS 2024) et greffe précoce

---

# Greffes HLA-identiques à conditionnement réduit (RIC) chez les adolescents et adultes

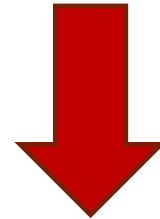


# Allogreffe RIC dans la drépanocytose

## Principe

- Les lymphocytes T du donneur participent à la prise de greffe
- Le conditionnement de greffe n'a pas besoin d'être myéloablatif

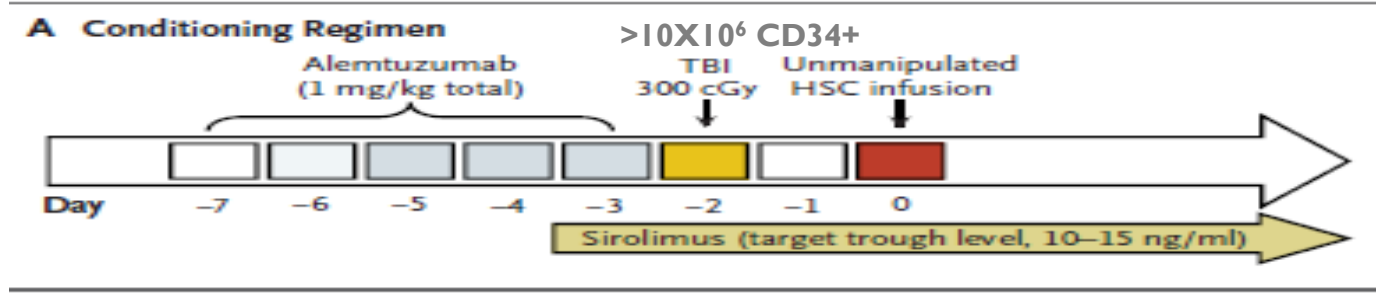
## Défis



- Réduire la morbi/mortalité
- Préserver la fertilité

Assurer la prise de greffe  
(risque plus élevé de rejet)

# Approche du NIH



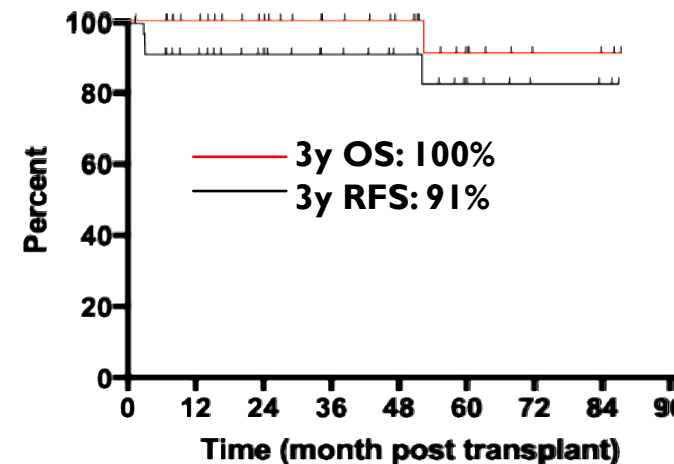
|                              |                                     |
|------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Devenir</b>               | <b>N=122*</b>                       |
| <b>Age : mediane (range)</b> | <b>29y (10-65)</b>                  |
| <b>II-IV GVHD / cGVHD</b>    | <b>0/0</b>                          |
| <b>Rejet</b>                 | <b>16 (13%)</b>                     |
| <b>5-y SFS</b>               | <b>85%</b>                          |
| <b>5-y OS**</b>              | <b>93%</b>                          |
| <b>Fertilité</b>             | <b>21 naissances: ( 7 H / 7 F )</b> |

\* 3 centres, \*\* 5/7 DCD avaient réjetés

# Expérience de l'unité AJA de l'hôpital Saint Louis

| Caracteristiques                | N=35             |
|---------------------------------|------------------|
| <b>Sexe:</b> femmes             | 54%              |
| <b>Age:</b> mediane (Q1-Q3) a   | 19.3 (16.7-33.4) |
| <b>Suivi:</b> médian (Q1-Q3) a  | 2.9 (1.2-5)      |
| <b>Complications drépano</b>    |                  |
| - CVO/ STA                      | 94% / 71%        |
| - Vasculopathie cérébrale       | 6%               |
| - Ostéonécrose                  | 23%              |
| - Anémie sévère                 | 23%              |
| - Atteinte rénale:              |                  |
| protéinurie/eGFR<60mn           | 40%/3%           |
| <b>Complication transfusion</b> |                  |
| - ATCD HPTR                     | 8%               |
| - Allo immunisation             |                  |
| complexe anti GR                | 6%               |
| <b>Traitement pré-greffe</b>    |                  |
| - Hydroxyurée                   | 63%              |
| - Echanges transfusionnels      | 31%              |

## Survie et survie sans rejet

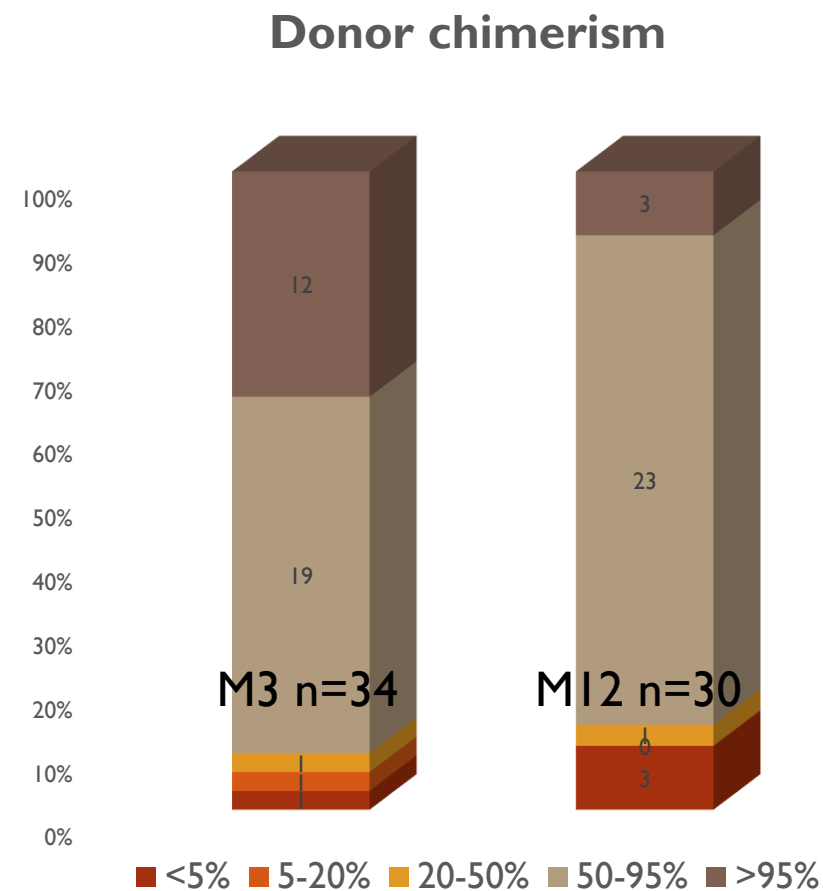


- DC : 1 par sepsis à pneumocoque tardif
- Rejet: 3 (reconstitution autologue). Seconde greffe: 2 (prise sans GVHD)
- Dernier suivi: 94% pts vivants sans rejet
- Cpls drépano post-greffe : persistance des priapismes (n=1), majoration atteinte rénale pré-existante (n=1)

# Expérience de l'unité AJA de l'hôpital Saint Louis

## Evolution des marqueurs biologiques

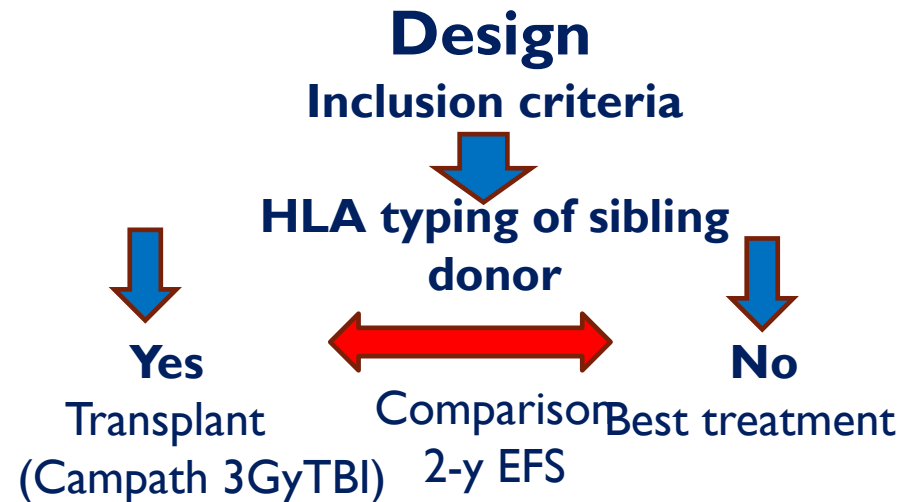
| Marqueurs biologiques à M12    | N=30         |
|--------------------------------|--------------|
| Hb g/dl: m (Q1-Q3)             | 13 (11.8-14) |
| Réticulocytes G/l : m (Q1-Q3)  | 86 (70-120)  |
| Hb S                           |              |
| - AA donneur (n=12): m (Q1-Q3) | 0% (0-2)     |
| - AS donneur (n=18): m (Q1-Q3) | 40 % (32-41) |



# DREPA-RIC: comparaison greffe HLA identique à CDT réduit versus le meilleur traitement

Coordinating investigator: N Dhedin

ClinicalTrials.gov identifier NCT04046705



**Update:**

Inclusion: 47/78

Bras greffe  
N=31  
(25 greffés)

Bras contrôle  
N=12

Typage en attente  
N=4

# Greffe HLA-identiques à CDT RIC chez l'adulte

## état des lieux et perspectives

### Etat des lieux:

- Faible toxicité en absence de rejet (faisabilité chez les patients avec co-morbidités )
- Peu (pas) de GVHD
- Activité en France : 20 à 30 par an chez les pts de plus de 15 ans

### Perspectives

- Améliorer la prise de greffe : traitements pré-CDT
- Evaluer la fonction gonadique et la fertilité post-greffe
- Evaluer la fonction des organes cibles de la drépanocytose
- Elargir le typage HLA des fratries et la communication sur la greffe

---

# Greffes haplo-identiques à conditionnement réduit

# Spécificités de la greffe haplo-identique ( semi-identique)

## Avantage

Donneur: >90% des patients

## Risques

Plus grand risque de rejet

Plus grand risque de GVHD



- Modalités spécifiques de greffe
- Conditionnement réduit chez l'adulte



- J Hopkin's approach (Endoxan post-greffe)
- Expérience initiale: 50% de rejet
- Intensification du conditionnement



# Résultats avec intensification par thiotepa:

## 3 études de phase 2: 134 patients

|                                                                                              | International Consortium<br>Phase 2 trial<br>Kassim Blood 2024 | Multicenter US<br>Phase 2 trial<br>Kassim NEJM Evid 2025 | Multicenter French<br>Phase 2 trial (Drep-haplo)<br>Dhedin Haematologica 2025 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Nb DE PATIENTS GREFFÉS                                                                       | 70                                                             | 42                                                       | 22                                                                            |
| Age: med (IQR or range)                                                                      | 19 a (IQR 14-25)                                               | 23 a (range, 15-43)                                      | 17 a (range 12-40)                                                            |
| Indications<br>- Vasculopathie cérébrale<br>- CVO et STA<br>- Complications des transfusions | 53%<br>ND / 51%<br>Alloimmunisation: 23%                       | 21%<br>50%/ 21%<br>ND                                    | 32%<br>86% / 52%<br>HPTR: 19%                                                 |
| Survie à 2 ans *                                                                             | 94% (95% CI, 85-98)                                            | 95% (95% CI, 81-99)                                      | 95.5% (95%CI, 87-100)                                                         |
| Survie sans rejet à 2 ans                                                                    | 83% (95% CI, 71-90)                                            | 88% (95% CI, 73-95);                                     | 91% (95%CI, 80-100)                                                           |
| Rejet                                                                                        | 11%                                                            | 7 %                                                      | 4 %                                                                           |
| cGVHD: modérée à sévère                                                                      | 10.0% (95% CI, 4.6-18.6),                                      | 14%                                                      | 28% (10% au dernier suivi)                                                    |

\*10/134 décès. Cause: GVHD=1, infection=9

# Greffe haplo-identiques : état des lieux et perspectives

## Etat des lieux

- Approches actuelles avec EDX post-greffe et conditionnement réduit: environ 85% de survie sans rejet
- Disparition de l'hémolyse et chimérisme complet donneur : guérison de la maladie

## Perspectives

- Diminution des infections et de la GVHDc
- Définir la place de la greffe haplo-identique versus la thérapie génique

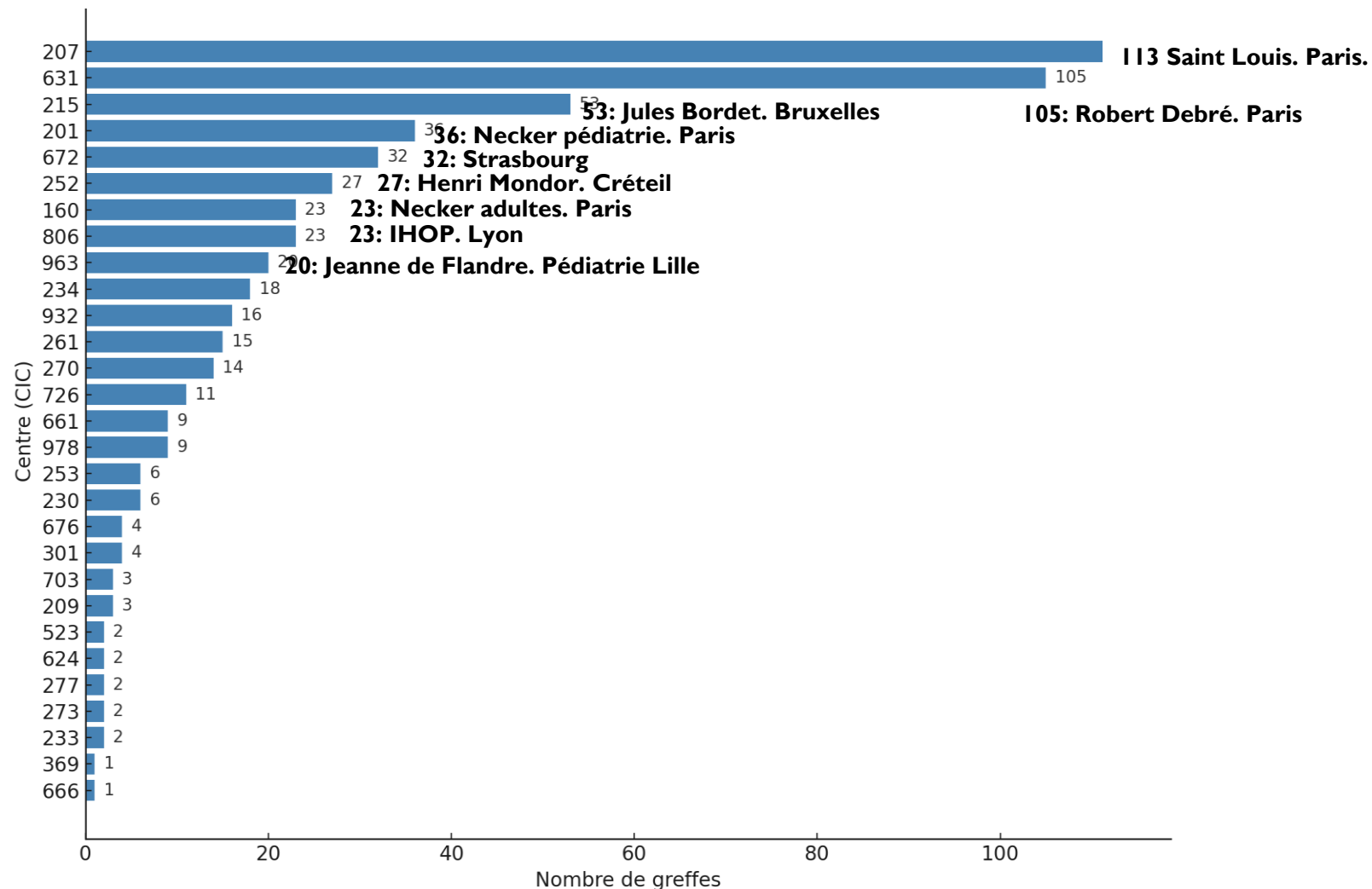
---

# Greffe et drépanocytose : spécificités

# Peu de patients greffés dans peu de centres de greffe: activité SFGM-TC de 2010-2025

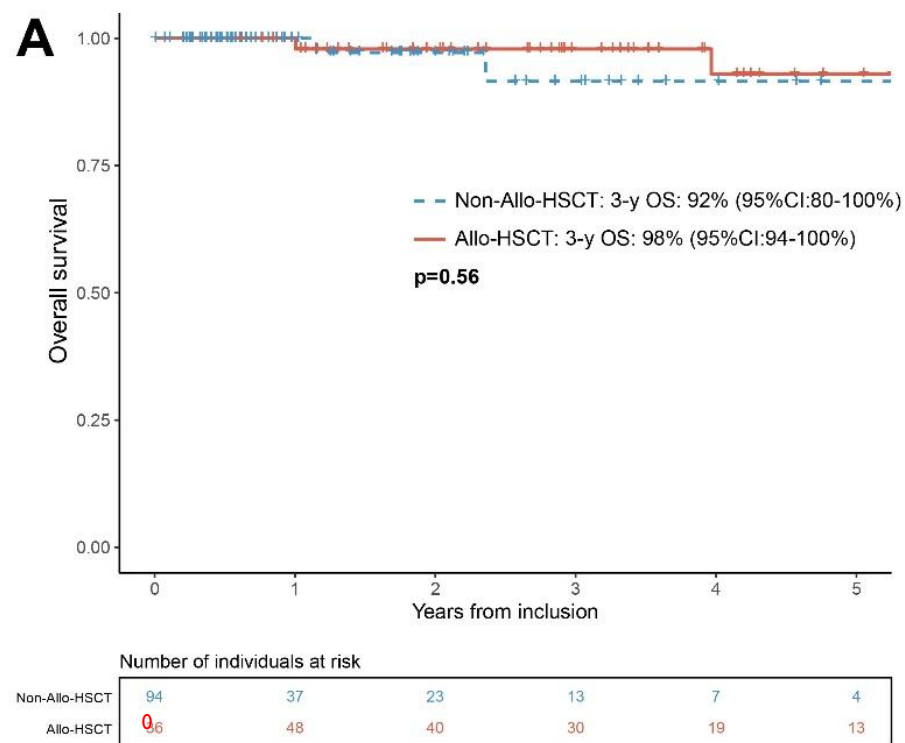
## Greffe et drépanocytose en France

- 40 à 60 greffes/an
- 700 nouveaux nés/an
- 25 000-30 000 pts

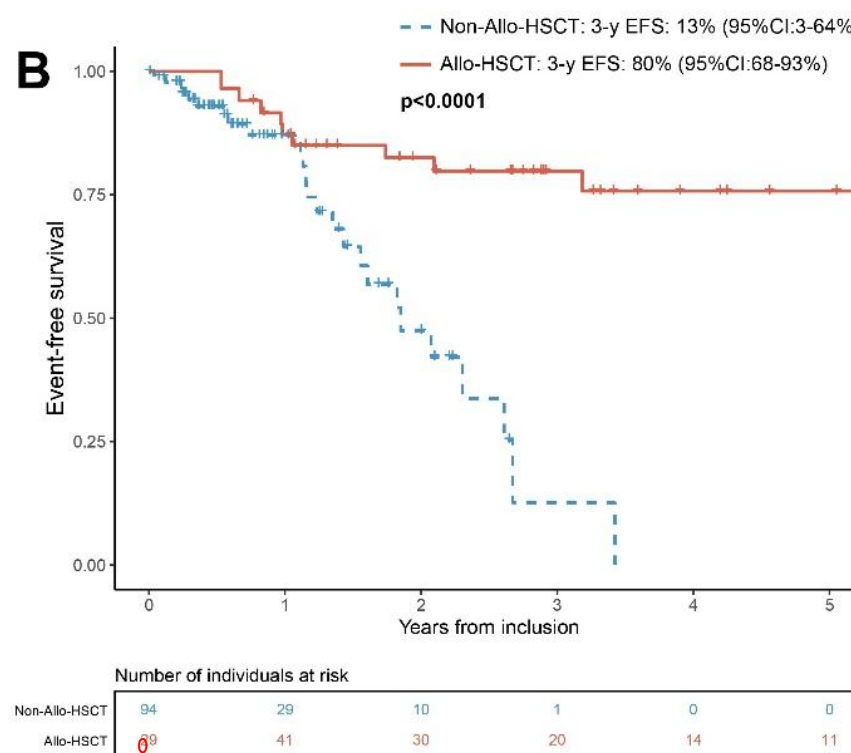


# Le risque de la greffe versus le risque de la maladie: comparaison greffe\* versus pas de greffe chez les AJA

## Survie



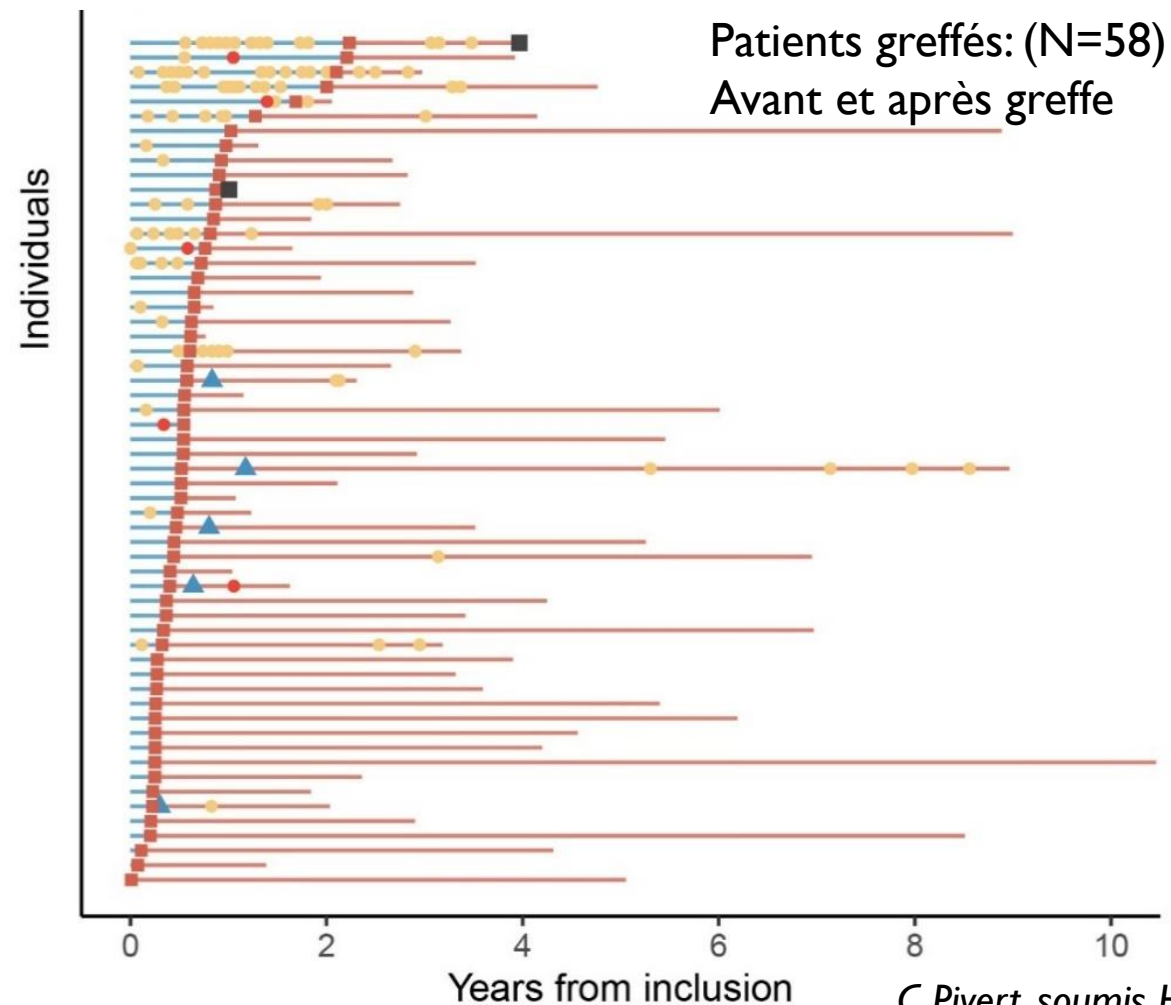
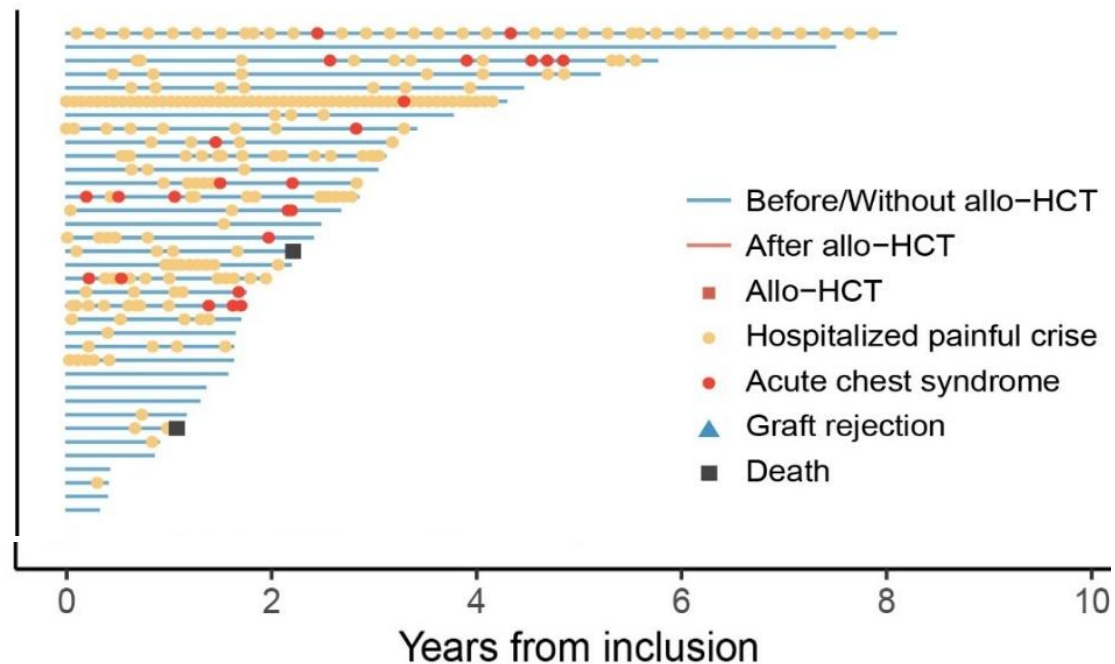
## Survie sans évènement \*\*



\* Greffe : n=58 (34 HLA-identique, 24 haplo). \*\*Evènement: DC, aGVHD III-IV, moderate-to-severe cGVHD, 3ème crise en 2 ans, STA, HPTR, nouveau traitement de la drépanocytose

# Comparaison greffes versus pas de greffe : CVO et STA

Patients non greffés (N=36)



# Le parcours de greffe : indications de greffe

- Recommandations internationales: ASH guidelines, EBMT
- Nécessité d'une évaluation précise des atteintes organes pré-greffe (cérébrales, cardiaques..) et de la faisabilité des transfusions
- Nécessité d'évaluation du bénéfice/risque en terme de mortalité et morbidité, incluant la qualité de vie (RCP nationale greffe-drépanocytose , F Missud, JH Dalle)
- Nécessité d'une collaboration très étroite entre les spécialistes de la maladie, de la greffe et des transfusions.

# Le parcours de greffe : prise en compte du vécu du patient (adolescent et adulte)

- Poids de la maladie et son impact sur la santé psychique: expériences traumatiques, de la maladie, découragement, défiance, mauvaise compliance
- La greffe : une épreuve de plus (parfois de trop)
- Enjeux culturels
- Impliquer les patients dans la décision de greffe
- Accompagnement dans le parcours de greffe
- Spécificité de la transition (nécessité de garder du lien avec l'équipe pédiatrique)



# Vers où aller?

- Proposer plus largement et précocement la greffe si donneur HLA-identique:
  - Limiter les atteintes irréversibles de la maladie et complications graves des transfusions : dans notre expérience ostéonécrose chez 23%, insuffisance rénale sévère: 3%, persistance de priapismes 3%, HPTR 8% des greffes HLA –identiques
  - Limiter l'impact psychique de la maladie : persistance du vécu traumatique de la maladie, persistance des CVO après la « guérison »: (40% des 85 AJA de notre service, travail soignants/soignés Prix SFGM-TC 2024 et Agence biomédecine 2025)
  - PNDS 2024 : typage HLA des fratries des patients SS et SB0
  - Etendre le nombre de centres de greffes (Ateliers harmonisations SFGM-TC S Morin, Projet SFGM-TC RCP prise en charge complexes)

# Vers où aller ?

- Prise en charge psychique et culturelle des patients
  - Enjeux culturels (médiation transculturelle en santé, Pr C Pondarré, centre Babel)
  - Expérience paradoxale de la guérison : problèmes identitaires (Etude Revivre; E Ricadat)
  - Apport des patients experts/ressources

Patient  
Maladie



Patientte experte  
Maladie

Equipe médicale

# Merci

## **Unité AJA hématologie**

### **Saint Louis Hospital. Paris**

M Jestin, F Chevillon. L Vasseur. N Boissel.

IDE: M Franco. L Azema. L Gros

Patiente experte ressources: L Kuseke

### **Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil C. Pondarré**

## **HEGP**

JB Arlet, E Flamarion

## **Fédération SOS Globi: AAP MCGRE**

## **SFGM-TC :**

Data manager: N Raus

## **Investigateurs:**

Drép-haplo et Drépa-RIC