



**HAL**  
open science

## **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la drépanocytose de l'enfant et de l'adulte : indications et modalités**

Nathalie Dhédin, Catherine Paillard, Jean-Hugues Dalle, Marie Ouachée, Nimrod Buchbinder, Eolia Brissot, Yves Beguin, Stavroula Masouridi-Levrat, Ibrahim Yakoub-Agha, Emmanuelle Bernit, et al.

### ► To cite this version:

Nathalie Dhédin, Catherine Paillard, Jean-Hugues Dalle, Marie Ouachée, Nimrod Buchbinder, et al.. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la drépanocytose de l'enfant et de l'adulte : indications et modalités. Bulletin du Cancer, 2020, 107, pp.925 - 933. 10.1016/j.bulcan.2020.06.003 . hal-03492049

**HAL Id: hal-03492049**

**<https://hal.science/hal-03492049v1>**

Submitted on 21 Sep 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la drépanocytose de l'enfant et de l'adulte : Indications et modalités

---

## *Allogeneic hematopoietic stem cell transplant in children and adults with sickle cell disease: indications and modalities*

N Dhédin<sup>1\*</sup>, C Paillard<sup>2</sup>, JH Dalle<sup>3</sup>, M Ouachée<sup>4</sup>, N Buchbinder<sup>5</sup>, E Brissot<sup>6</sup>, Y Beguin<sup>7</sup>, S Masouridi-Levrat<sup>8</sup>, I Yakoub-Agha<sup>9</sup>, E Bernit<sup>10\*</sup>, C Pondarre<sup>11\*</sup>.

\*EB et CP ont participé à part égale au travail

<sup>1</sup> Service d'hématologie Adolescents Jeunes Adultes. Hôpital Saint Louis. Paris France. nathalie.dhedin@aphp.fr

<sup>2</sup> Service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de **Strasbourg ; Strasbourg. France** catherine.paillard@chru-strasbourg.fr

<sup>3</sup> Service d'hémato-immunologie. Hôpital Robert Debré. Université Paris 7 - Denis Diderot. Paris. France. jean-hugues.dalle@aphp.fr

<sup>4</sup> Service de pédiatrie IHOP. 1, place Joseph Renaut 69373 Lyon Cedex 08. Lyon. France. marie.ouachée-chardin@ihope.fr

<sup>5</sup> Service de pédiatrie. CHU de Rouen. Rouen. France. nimrod.buchbinder@chu-rouen.fr

<sup>6</sup> Sorbonne Université, service d'hématologie et thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, Paris, France. eolia.brissot@gmail.com

<sup>7</sup> Service d'Hématologie, CHU de Liège et Université de Liège, 1 Av de l'Hôpital, 4000 Liège, Belgique. yves.beguin@chu.ulg.ac.be

<sup>8</sup> Service d'hématologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse ; stavroula.masouridi@hcuge.ch

<sup>9</sup> Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, INSERM, Infinite, U1286, F-59000 Lille, France. i-yakoub-gha@orange.fr

<sup>10</sup> Service de médecine interne. Assistance publique des hôpitaux de Marseille. emmanuelle.bernit@ap-hm.fr

<sup>11</sup> Service de pédiatrie, Centre de référence de la Drépanocytose, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, INSERM Unité 955, Paris XII Université, Créteil, France; corinne.pondarre@chicreteil.fr

\* **Auteur correspondant** : Nathalie Dhédin

Service d'hématologie Adolescents Jeunes Adultes. Hôpital Saint Louis. Paris France. nathalie.dhedin@aphp.fr

## Résumé

La drépanocytose est une pathologie associée à des complications sévères, et une mortalité précoce chez l'adulte. Chez l'enfant, l'allogreffe familiale HLA-identique de cellules souches hématopoïétiques, permet de stopper la progression de la maladie et ainsi de « guérir » plus de 95 % patients mais cette thérapeutique reste peu proposée chez les adultes, du fait de sa toxicité potentielle. Cet atelier a eu pour objectif de définir les indications et modalités d'allogreffe chez l'enfant et l'adulte atteints de drépanocytose. Les indications d'allogreffe familiale HLA-identique retenues chez l'enfant et l'adulte sont, la vasculopathie cérébrale, la survenue d'événements vaso-occlusifs sous hydroxycarbamide, l'atteinte rénale ou l'hépatopathie chronique secondaire à la drépanocytose, l'anémie chronique < 7 g/dl malgré l'hydroxycarbamide, la nécessité de maintenir plus de six mois un programme d'échange érythrocytaire, les difficultés transfusionnelles majeures par alloimmunisation anti-globules rouges. Chez l'enfant ayant un donneur familial HLA-identique, le conditionnement myéloablatif à base de busulfan, cyclophosphamide et sérum antilymphocytaire reste la référence, compte tenu des excellents résultats obtenus avec cette approche. Chez les patients de plus de 15 ans, nous recommandons l'utilisation d'un conditionnement d'intensité réduite tel que celui rapporté par l'équipe du NIH (association d'alemtuzumab, d'irradiation corporelle totale à 3 Gy) suivie d'un greffon de cellules souches périphériques puis de sirolimus). En l'absence de donneur familial HLA-identique, il n'y a pas d'argument formel pour privilégier une allogreffe à partir d'un donneur non apparenté versus une allogreffe haplo-identique, mais nous recommandons que ces allogreffes alternatives soient évaluées dans le cadre de protocoles prospectifs.

**Mots clés :** Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, drépanocytose, conditionnement, indications

## Abstract

Sickle cell disease is associated with severe complications and early mortality in adults. In children, hematopoietic stem cell transplant from HLA-identical sibling can stop the progression of the disease and leads to more than 95 % long term free survival without sickle cell disease. The aim of this workshop was to define indications and modalities of allogeneic hematopoietic stem cell transplant in children and adults with sickle cell disease. Patient and sibling HLA typing should be proposed, early in the course of the disease, when intensification therapies are required. Indications of transplant from HLA-identical sibling in children and adults are, cerebral vasculopathy, occurrence of vaso-occlusive events despite hydroxycarbamide, renal and hepatic diseases related to SCD, chronic anemia <7 g /dl despite hydroxycarbamide, need to maintain transfusion programs longer than six months, and major transfusion difficulties related to red blood cell alloimmunization. In children with an HLA-identical sibling donor, we recommend a myeloablative conditioning regimen associating high dose busulfan, cyclophosphamide and ATG, considering the excellent results of this approach. In patients over 15 years of age, we recommend the NIH approach consisting of a reduced intensity conditioning regimen by alemtuzumab, and 3Gy total body irradiation, followed by peripheral hematopoietic stem cells and post-transplant immunosuppression by sirolimus. In the absence of HLA-identical sibling donor, there is no definitive data for preferring transplant from unrelated versus haplo-identical donors but we recommend to evaluate these approaches in prospective trials.

**Keywords:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; sickle cell disease, conditioning regimen, indications,

### Questions posées

- Les indications d'allogreffe sont-elles les mêmes chez l'enfant et l'adulte ?
- Quelle est la place des conditionnements myéloablatifs et d'intensité réduite chez les enfants et chez les adultes ?
- Quelle est la place des greffes « alternatives » (à partir d'un donneur non apparenté ou d'unités de sang placentaires non apparentés ou de donneurs haplo-identiques) dans cette pathologie ?
- Quelle sont les spécificités pré et post-greffe de la prise en charge ?

### État actuel de la question

La drépanocytose est une maladie de l'hémoglobine aux conséquences poly-systémiques dont l'expression varie selon le génotype. Les formes SS/S $\beta^0$  (70% des patients), les plus sévères, s'accompagnant d'un état pro inflammatoire chronique doivent être considérées comme une maladie vasculaire diffuse et progressive. Les formes SC/S $\beta^+$  sont en général une forme de gravité atténuée. En France, environ 26 000 personnes sont atteintes de drépanocytose et plus de 8 000 enfants ont été diagnostiqués atteints de drépanocytose depuis la mise en place du dépistage néonatal.

Cette maladie se caractérise par une variabilité phénotypique interindividuelle relativement marquée et peu prévisible. Au cours des premières années de vie, surviennent principalement des événements vaso-occlusifs osseux, abdominaux ou thoraciques (syndromes thoraciques aigus (STA), des séquestrations spléniques, et chez certains patients, une vasculopathie cérébrale, pouvant se compliquer d'infarctus artériel cérébral (IAC) (anciennement accident vasculaire cérébral). Au fur et à mesure, vont également apparaître, de multiples atteintes d'organes : néphropathie pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), atteinte pulmonaire, ostéonécroses souvent multifocales, hépatopathie chronique, rétinopathie, épisodes récurrents de priapisme. Ces complications sont

responsables d'une lourde morbidité dès l'enfance : dans l'étude nationale d'enfants nés et dépistés en France de 2006 à 2010, seulement 10 % des enfants atteints des formes de génotype plus sévère (SS/Sβ<sup>0</sup>) sont exempts à l'âge de 5 ans de complication liée à la drépanocytose [1]. Malgré une nette diminution, au cours des dernières décennies, de la mortalité infantile liée à la drépanocytose, cette maladie reste une cause importante de mortalité prématurée à l'âge adulte. Dans des séries récentes européennes ou nord-américaines, ultérieures à l'utilisation possible de l'hydroxycarbamide, la médiane d'âge au décès varie de 36.6 à 53 ans [2-5]. Il n'y a pas chez l'enfant, de données actuelles validées permettant de prédire le profil évolutif de cette pathologie à l'échelle individuelle.

Les moyens thérapeutiques visant à prévenir les différentes complications de la drépanocytose sont les programmes transfusionnels, l'hydroxycarbamide et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La greffe de CSH est actuellement le seul traitement curateur validé de cette pathologie. Elle a initialement été réservée aux patients présentant les formes les plus sévères, notamment ceux avec vasculopathie cérébrale sténosante ou compliquée d'IACet ceux avec de nombreuses manifestations vaso-occlusives résistant aux autres thérapeutiques. Les bons résultats obtenus depuis plus de 20 ans chez des enfants greffés à partir d'un donneur familial HLA-identique et après un conditionnement myéloablatif ont encouragé de nombreuses équipes pédiatriques à élargir les indications d'allogreffe, dès lors que le patient dispose d'un donneur HLA-identique dans sa fratrie. Gluckman *et al.* ont rétrospectivement rapporté en 2017 le devenir de 1 000 patients, dont 845 enfants, greffés entre 1986 et 2013 en Europe et en Amérique du Nord. Le rejet était un événement rare (2.7 % des patients). La survie globale et la survie sans événement à 5 ans étaient respectivement de 92.9 % et 91.4 %. La survie sans maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique était de 86 % pour les patients greffés avant l'âge de 16 ans et de 77 % pour ceux greffés plus tardivement [6].

#### [Greffe HLA-identique à conditionnement myéloablatif](#)

Les principales séries publiées dans le domaine de la greffe familiale HLA-identique après un conditionnement myéloablatif ont utilisé un conditionnement basé sur de busulfan à haute dose, associé à du cyclophosphamide et dans la majorité des cas du sérum anti lymphocytaire. Bernaudin *et al* ont rapporté l'expérience française portant sur 234 patients de moins de 30 ans, greffés à partir d'un donneur familial HLA-identique avec des modalités de greffe homogènes : conditionnement myéloablatif par busulfan (16 mg/kg ou équivalent

intraveineux) et cyclophosphamide (200 mg/kg) associé dans la grande majorité de cas à du sérum anti-lymphocytaire : Thymoglobulin® (ATG) -Sanofi-Genzyme, (Gentilly, France), utilisé à la dose de 5 à 20 mg/kg. La source de CSH était de la moelle ou des unités de sang placentaires (USP) HLA-identiques, et le traitement immunosuppresseur post-greffe était basé sur la ciclosporine associée à du méthotrexate en cas de greffon médullaire [7]. Les indications de greffe étaient principalement une vasculopathie cérébrale et les syndromes thoraciques aigus. Dans cette cohorte, ayant un suivi médian de 8 ans, la survie globale et la survie sans maladie étaient supérieures à 93.9 %. Les résultats étaient identiques en termes de survie sans maladie, que la source de cellules souches hématopoïétiques soit de la moelle osseuse ou du sang placentaire. Parmi les 190 patients greffés après 2000 et ayant reçu de l'ATG, la survie sans maladie à 5 ans était de 97.8 % [95 % CI: 95.6-100%]. L'incidence de GVHD chronique à 5 ans était de 10.5 % [95 % CI: 6.5-14.5%] ; en analyse multivariée, les deux variables associées à une incidence plus élevée de GVHD chronique étaient l'âge élevé du receveur et une dose plus faible d'ATG. Dans cette série, 208 patients ont eu une évaluation du chimérisme : à un an post-greffe, 112 patients (54 %), avaient un chimérisme totalement donneur ( $\geq 95\%$ ), 92 (44%) avaient un chimérisme mixte (5-95 % donneur) incluant 9 (4.3 %) avec un chimérisme mixte bas (5-50 % donneur). Quatre patients (2 %) avaient moins de 5 % de cellules donneur et ont rejeté le greffon. Chez les patients avec un chimérisme mixte compris entre 50 et 95 % donneur ou complet persistant au dernier suivi, les globules rouges sont ceux du donneur exclusivement, et aucune manifestation drépanocytaire n'est observée. Quelques patients (N=5) avec chimérisme donneur mixte bas (5-50 % donneur) présentent des stigmates d'hémolyse, en rapport avec la réapparition de globules rouges drépanocytaires. Chez ces patients, il n'y a pas eu de manifestations vaso-occlusives. A noter que l'incidence de GVHD chronique était significativement plus élevée chez les patients présentant un chimérisme donneur complet : 18/112; (16.1%) versus 5/92 (5.5 %), chez les patients avec un chimérisme mixte,  $p=0.018$ . Quand on s'intéresse au sous-groupe des 135 enfants de moins de 15 ans, greffés à partir des années 2000 et ayant reçu une dose de SAL de 20 mg/kg, la survie sans maladie à 5 ans était de 97.7 %, l'incidence de GVHD chronique à 5 ans était de 3,7 %  $\pm$  3.2, et l'incidence de chimérisme mixte  $<50\%$  à 1 an de 5.6 %.

Dans l'étude européenne de registre portant sur 736 patients greffés en situation familiale HLA-identique, majoritairement après des conditionnements myéloablatifs, 16.9 % seulement des patients avaient plus de 15 ans à la greffe [8]. Dans cette série, l'âge plus élevé à la greffe

est associé à une moins bonne survie globale et survie sans maladie et une incidence plus élevée de GVHD chronique.

Afin de réduire la toxicité précoce liée au conditionnement, des approches consistant à remplacer le cyclophosphamide du conditionnement par la fludarabine, sont en cours d'évaluation. [9]

### Grefe HLA-identique à conditionnement d'intensité réduite

Différentes équipes ont développé des conditionnements d'intensité réduite avec l'objectif de diminuer la toxicité liée à la greffe et de pouvoir greffer, sans toxicité limitante, des adultes présentant des comorbidités dues à la drépanocytose. Les résultats sont assez variables en termes de survie sans maladie et portent en général sur un petit nombre de patients. Deux types d'approches nous paraissent intéressants à rapporter.

Dans une série unicentrique, il a été évalué, chez 20 patients adultes, un conditionnement comportant une association de fludarabine (150 mg/m<sup>2</sup>), de busulfan intraveineux (3,2 mg/kg), de cyclophosphamide (29 mg/kg), d'une irradiation corporelle totale (ICT) à 2GY et du sérum antilymphocytaire Grafalon®, Frésenius, 15 mg/kg) ; la source de CSH était des cellules souches périphériques et la prophylaxie de la GvH reposait sur du cyclophosphamide haute dose post-greffe (66 mg/kg) et du sirolimus. Dans cette série, la survie sans drépanocytose et la survie globale étaient de 100 % ; 1 seul cas de cGVHD était rapporté [10].

Une autre approche développée initialement par l'équipe du NIH chez l'adulte, paraît particulièrement attractive et les bons résultats initiaux ont été reproduits par plusieurs équipes. Le conditionnement associe de l'alemtuzumab (1 mg / kg dose totale), une ICT à 3 Gy, un greffon de CSP très riche en CD34+ (10 millions/kg de receveur) et une immunosuppression post-greffe par sirolimus poursuivie pendant une période d'au moins un an [11]). Trente patients ont été rapportés par cette équipe dans la littérature : la survie et la survie sans maladie étaient de 87 %, aucune GVHD n'a été observée, ni décès lié à la greffe. Un seul patient est décédé de l'évolution de sa vasculopathie cérébrale, quelques mois après avoir rejeté la greffe [12] . D'autres équipes ont reproduit ces résultats chez des patients adultes ou des enfants. Il existe actuellement 82 cas rapportés dans la littérature médicale de greffe de drépanocytose avec cette approche : aucun patient n'est décédé de la greffe et aucun n'a présenté de GVHD. Au total 92.6 % des patients sont vivants sans drépanocytose ; tous les patients présentent un chimérisme mixte [11,12,13-15].

## Greffes alternatives dans la drépanocytose

Pour les patients ne disposant pas d'un donneur familial HLA-identique, les greffes réalisées à partir de donneurs non apparentés, d'USP non apparentés ou de donneurs haplo-identiques sont des greffes à plus hauts risques de complications et de mortalité comme cela est rapporté dans les études de registre [16]. Aucun type de greffe alternative apparaît, d'une manière évidente, supérieur à un autre, mais on dispose actuellement de plus de données prospectives dans les greffes haplo-identiques que dans les greffes utilisant des donneurs non apparentés, probablement en raison de la faible disponibilité de ce type de donneurs.

La seule étude prospective utilisant un greffon non apparenté, dans la drépanocytose est une étude pédiatrique multicentrique américaine [17]. Elle a concerné 29 patients greffés durant une période de 6 ans, avec un conditionnement associant de l'alemtuzumab, de la fludarabine, du melphalan et une prévention de la GVHD associant du méthotrexate, des inhibiteurs de calcineurine, et de la méthylprednisolone. Le taux de survie sans drépanocytose était de 69 % avec un taux élevé de cGVHD (38 % extensive).

Concernant les unités de sang placentaires non-apparentées, l'étude prospective SCURT a dû être précocement arrêtée en raison de 5 rejets primaires sur 8 enfants inclus et de 2 cas de GVHD dont un fatal [18].

L'équipe de Baltimore a évalué une approche de greffe haplo-identique à conditionnement réduit non T déplétée, avec une prévention de la GVHD basée sur l'utilisation de fortes doses de cyclophosphamide post-greffe. La source de CSH était de la moelle ou de la moelle recueillie sous G-CSF. Dans cette première série portant sur 14 adultes, aucune GVHD ni décès toxique n'étaient rapportés, mais le taux de rejet était de 50 % [19]. Des modifications ont été apportées à ce protocole, par différentes équipes, pour diminuer le risque de rejet : a) ajout de thiotépa [20] ou b) augmentation de la dose d'ICT de 2 à 4 Gy [21], ou c) utilisation d'un greffon de CSP et d'une ICT à 3 Gy [22]. Ces modifications ont permis de diminuer le taux de rejet à environ 10 %, la survie sans drépanocytose est de l'ordre de 80 % et le taux de cGVHD de 15 % [20-22].

D'autres approches de greffes haplo-identiques déplétées *ex vivo* en lymphocytes T par différentes techniques ont été évaluées par plusieurs équipes en pédiatrie dans des petites séries de patients. Il s'agit principalement de greffe à conditionnements myéloablatifs [23-24].



## Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC

## Recommandations de l'atelier

### Greffes familiales HLA-identiques

Compte tenu des résultats de la littérature de la greffe familiale HLA-identique après a) un conditionnement myéloablatif chez l'enfant et b) une approche d'intensité réduite telle que celle du NIH, chez l'adulte, nous proposons les mêmes indications de greffe familiale HLA-identique, quel que soit l'âge.

Les connaissances actuelles sur l'histoire naturelle de la maladie drépanocytaire comme sur les résultats de la greffe familiale HLA-identique doivent faire envisager la greffe précocement et avant la survenue d'événements synonymes d'une maladie sévère évolutive.

Pour cette raison, nous recommandons que des informations concernant les greffes familiales HLA-identiques, soient données précocement aux parents/ patients, au même titre que les autres thérapeutiques d'intensification et que la proposition de typage HLA familial soit systématique pour tout patient atteint de drépanocytose SS/Sβ<sup>0</sup>. Le typage HLA peut être proposé et une greffe discutée chez les patients SC/Sβ<sup>+</sup> présentant des complications sévères, telles que détaillées ci-dessous.

Les indications de greffe ont été définies en fonction de celles émises dans les recommandations internationales, de celles utilisées dans les protocoles prospectifs et des facteurs pronostics identifiés dans la drépanocytose [9; 25-28].

#### a- Indications de greffe:

- Complication cérébrale caractérisée notamment par un infarctus artériel cérébral (AVC) clinique, un infarctus artériel cérébral infra-clinique (défini par l'existence d'au moins une lésion ischémique de 3 mm ou plus : se référer à l'avis des RCP de neuro-radiologie pédiatrique et adulte), une angio-IRM cérébrale ou cervicale anormale (sténose des troncs artériels), une accélération des vitesses au doppler transcrânien ou cervical (>200 cm/s) réalisé en dehors de toute complication clinique.
- Persistance de manifestations vaso-occlusives sous traitement par HC optimal, ou lorsque le traitement par HC ne peut être bien conduit (refus, défaut d'observance persistant, toxicité hématologique). Il peut s'agir d'une crise vaso-occlusive osseuse

(CVO) nécessitant une hospitalisation, d'un STA, d'une séquestration splénique, de complications hépatiques aiguës (Crise hépatique aiguë, séquestration hépatique, etc...), d'un priapisme nécessitant des prises en charge hospitalières, d'une ostéonécrose.

- HTAP confirmée par un cathétérisme droit [29-30]

- Atteinte rénale : microalbuminurie ou macroalbuminurie apparaissant sous ou ne répondant pas à l'hydroxycarbamide et a fortiori insuffisance rénale progressive.

- Cholangiopathie chronique due à la drépanocytose (permettant cependant la réalisation d'un conditionnement)

- Anémie chronique < 7 g/dl ne répondant pas à l'hydroxycarbamide (après 6 mois de traitement, à posologie optimale)

- Nécessité d'un programme transfusionnel prolongé d'au moins 6 mois

- Allo-immunisation entraînant des difficultés transfusionnelles, sans attendre l'impasse transfusionnelle qui contre-indiquera de facto la réalisation d'une greffe.

- Hémolyse post transfusionnelle retardée confirmée, avec cependant possibilité de transfusion permettant la préparation et réalisation de la greffe

- Groupe sanguin très rare si possibilité de trouver assez de culots globulaires pour permettre la préparation et réalisation de la greffe

D'autres indications sévères peuvent faire discuter au cas par cas l'indication de greffe : vitesse de régurgitation tricuspидienne  $\geq 2,5$  m/s car situation associée à un risque élevée de mortalité précoce, rétinopathie progressive sévère, myocardopathie ischémique, poumon drépanocytaire chronique (en absence de contre-indication à la greffe), maladies auto-immunes sévères associées à la drépanocytose. À cet égard, une RCP dédiée à la greffe de drépanocytose est organisée 6 fois par an pour discuter des indications et modalités de greffes pédiatriques et adultes (jean-hugues.dalle@aphp.fr et florence.missud@aphp.fr)

De façon consensuelle, les indications de greffe s'adressent aux patients non répondeurs à l'HC. Néanmoins, pour les patients n'ayant jamais reçu d'HC, la proposition d'intensification thérapeutique doit inclure l'HC et la greffe, avec des informations claires et justes concernant l'une ou l'autre de ces approches. Pour les parents/patients, disposant d'un donneur HLA compatible, il n'y a pas d'argument scientifique permettant de privilégier l'une ou l'autre de

ces approches, et la décision doit être partagée entre le médecin référent et la famille, sous réserve de la présence des complications décrites ci-dessus.

#### **b- Préparation et bilan pré-greffe**

- **Prévoir un programme transfusionnel court** (3- 6 épisodes transfusionnels /3-4 semaines) pour obtenir un taux d'HbS inférieur à 30 % au début du conditionnement (afin d'éviter des complications de type CVO ou STA déclenchées par l'administration d'ATG, d'alemtuzumab ou de corticostéroïdes), et pour prévenir la survenue de complications drépanocytaires en prégreffe. Cette étape de préparation à la greffe doit être respectée, en dehors de situations de disponibilité transfusionnelle limitée ou d'antécédent d'accident transfusionnel hémolytique retardé où on peut alors accepter une préparation transfusionnelle plus courte.

À noter que le traitement par HC peut être stoppé dès la mise en route du programme transfusionnel, ce qui permet une préservation de fertilité après quelques mois d'interruption.

#### **- Préservation de la fertilité :**

Chez la fille ou la femme, la préservation de la fertilité sera discutée et proposée en fonction du type de conditionnement. Elle sera systématiquement proposée en cas de conditionnement myéloablatif. Elle ne sera pas systématiquement réalisée en cas de conditionnement d'intensité réduite. La décision sera prise, dans tous les cas, en consultation de biologie de la reproduction et tiendra compte de l'âge de la patiente, du bilan de sa réserve ovarienne et du type de conditionnement. La préservation de la fertilité pré-greffe consistera en une cryoconservation de tissu ovarien chez la fille pré-pubère, une cryoconservation de tissu ovarien ou d'ovocytes chez l'adolescente pubère ou la femme, en tenant compte du risque potentiel d'une stimulation ovarienne chez une femme. En cas de conditionnement modérément gonadotoxique, une cryoconservation ovocytaire pourra être réalisée après la greffe, en cas de risque élevé d'une insuffisance ovarienne prématurée.

Chez le garçon, l'adolescent ou l'homme : cryoconservation de sperme chez le patient pubère (à envisager avant la mise sous HC ou après un arrêt de cette molécule si possible de 3 mois avec relais transfusionnel, mais éventuellement un délai plus court entre l'arrêt de l'HC et le recueil de sperme si la situation clinique l'impose.

Pulpectomie testiculaire si conditionnement myéloablatif et enfant pré-pubère. Le mode de préservation de la fertilité devra être discuté en consultation de biologie de la reproduction.

- **Chélation du fer** : Si programme transfusionnel prolongé en prégreffe, évaluer la surcharge martiale par IRM hépatique et cardiaque (la ferritine est un mauvais marqueur de la surcharge en fer, du fait de l'état proinflammatoire de la drépanocytose) et au besoin, mettre en place une chélation martiale.

- Si chélation médicamenteuse, arrêter le deferasirox au moins trois semaines un mois avant le début du conditionnement (en raison de la toxicité rénale et interférence avec le Busulfan)

- **Réaliser à travers le bilan pré-greffe** une évaluation des complications de la maladie pour avoir des données récentes concernant les différentes atteintes d'organe : cérébrale, cardiaque, pulmonaire, articulaire et osseuse, rénale, ophtalmologique ....

- Une évaluation de la qualité de vie par une échelle validée est suggérée, de même que la réalisation d'une échelle de performance de type Weschler ou WISC (adaptée à l'âge) chez les enfants atteints de vasculopathie cérébrale

c- Spécificités de la prise en charge pendant la greffe :

- Support transfusionnel. Il est classiquement conseillé de maintenir le taux de plaquettes au-dessus du seuil de 50 g/L Ceci est surtout important chez les patients présentant une vasculopathie cérébrale pour prévenir le risque hémorragique. Il est également conseillé de maintenir le taux d'hémoglobine > 9 g/dl (prévention de l'hypoxie cérébrale)

-Les patients avec vasculopathie cérébrale sévère (sténoses artérielles) tolèrent souvent mal les modifications de volémie et de taux d'Hb. Préférer chaque fois que possible des transfusions rapprochées de faible volume en post-greffe, de façon à maintenir un taux d'Hb entre 9 et 10 g/dl.

- Surveillance tensionnelle étroite avec mise en place d'un traitement anti-hypertenseur dès la survenue d'une hypertension définie chez l'enfant par une tension > normale pour l'âge + 2DS. Chez l'adulte, la tension artérielle habituelle est en général plus basse que dans la population générale et le traitement anti-hypertenseur doit être initié rapidement si TA

supérieure à la tension habituelle du patient. Les modifications tensionnelles brutales pouvant être délétères pour le cerveau drépanocytaire (mauvaise réserve vasculaire), utiliser d'emblée Nicardipine IV et proscrire les anti HTA à action brutale (Adalate etc...)

- Prévention anti-convulsivante à débiter 12 à 24 heures avant l'initiation du busulfan ou de l'ICT et à poursuivre jusqu'à l'arrêt de l'immunosuppression.

- Si nécessité d'introduction de corticostéroïdes en raison de la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte aiguë, il faut discuter l'arrêt de l'inhibiteur de calcineurine (si utilisé jusque-là) en raison du risque de PRES syndrome et la substitution par du mycophénolate mofétil.

#### d- Modalités de l'allogreffe familiale HLA-identique chez l'enfant avec drépanocytose (<15 ans)

- Conditionnement : Compte-tenu de l'expérience française de 234 patients et de la littérature, le choix de référence demeure l'association busulfan intra-veineux (équivalent 4 mg/kg/j de J-9 à J-6, posologie à adapter au poids corporel du patient conformément au Résumé des Caractéristiques Produit), cyclophosphamide 50 mg/kg/j de J-5 à J-2) et Thymoglobuline® (Sanofi-Genzyme, Gentilly, France) 5 mg/kg/j de J-6 à J-3. [7 ;31]. Bien que le risque de VOD ne semble pas augmenté dans la population drépanocytaire [31], la réalisation d'une pharmacocinétique avec calcul de l'aire sous la courbe du busulfan est recommandée. L'AUC cible par dose recommandée par le laboratoire Pierre Fabre est de 900 à 1500  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ . Cependant, devant le risque potentiel de toxicité hépatique, certains visent spontanément une fourchette un peu plus basse chez les enfants greffés pour drépanocytose: 900-1350  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  [32-34](Gaziev 2015, Sony 2014, Maheshwari 2014), 900–1100  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  [35] (McPherson 2011) en moyenne par dose pour l'ensemble du conditionnement.

Étant donné la diminution de clairance du busulfan observée en cours de conditionnement, Gaziev et al recommandent de se situer dans les valeurs basses de la fourchette pour l'AUC de la première dose [32].

Des conditionnements myélo-ablatifs à toxicité réduite (busulfan-fludarabine +/- thiotépa ou tréosulfan-fludarabine-thiotépa) ont été rapportés sur de petits groupes de patients avec des résultats satisfaisants [9, 36]. Le recours à ces protocoles nécessite une évaluation prospective et large.

- Source cellulaire : seuls la moelle et le sang placentaire doivent être utilisés. Les cellules souches périphériques sont associées à une survie inférieure [6].

Les résultats en greffe apparentée à partir d'un sang placentaire, justifient de proposer (et d'organiser) la conservation systématique des unités de sang placentaire à la naissance des enfants d'une famille comptant un drépanocytaire. Pour rappel, la loi de Bioéthique de 2004 révisée en 2011 prévoit que de tels prélèvements ne puissent avoir lieu que dans des structures ayant obtenu une autorisation de l'Agence Régionale de Santé dont elles dépendent (articles L 1242-1 et L1242-3 du code de la Santé Publique, juillet 2011).

- Dose cellulaire : - sang placentaire :  $\geq$  ou = à  $3.5.10^7$  cellules nucléées totales par kg de poids corporel du receveur. Si cette dose n'est pas atteinte, le greffon peut être complété par un prélèvement médullaire.

- moelle :  $> 3$  ou  $4.10^8$  cellules nucléées totales par kg de poids corporel du receveur

- Prophylaxie de la GvH :

- sang placentaire: ciclosporine seule

- moelle : ciclosporine + méthotrexate court (10 mg/m<sup>2</sup> à J1, J3 et J6) ; moelle + cordon : ciclosporine +/- methotrexate selon l'habitude du centre. Cette prophylaxie est à poursuivre au moins 6 mois puis à diminuer sur 3 mois. La durée de la prophylaxie peut être modifiée en fonction de l'évolution du chimérisme. L'objectif est d'obtenir un chimérisme stable minimum de 50 % de cellules donneur.

e- particularités de l'allogreffe familiale HLA-identique chez l'adolescent et chez l'adulte (>15 ans):

- Conditionnement :

L'approche développée par le NIH (cf paragraphe « état actuel sur la question ») et évaluée par d'autres équipes, nous paraît suffisamment intéressante pour être proposée aux patients de plus de 15 ans.

-Le conditionnement associe de l'alemtuzumab (1 mg/kg dose totale) et une ICT à 3 Gy (avec cache testiculaire chez l'homme).- Source cellulaire : CSP. Dose cellulaire  $> 10.10^6$  CD34+ par kg/receveur

- Prophylaxie de la GvH : sirolimus, à poursuivre au minimum 1 an post-greffe.

Une étude prospective SFGM-TC multicentrique nationale prévoit de comparer, chez les patients ayant un donneur familial HLA-identique, la survie sans événement après allogreffe selon le protocole du NIH à la survie sans événement des patients sans donneur, traités avec un traitement standard. (DREPARIC, financement PHRC, promoteur : DRCI APHP, investigatrice principale : Nathalie Dhédin, nathalie.dhedin@aphp.fr). Cette étude s'adresse aux patients de 15 à 40 ans atteints de drépanocytose SS/Sβ<sub>0</sub>)

### Greffes alternatives

Compte tenu du faible nombre d'allogreffe phéno-identiques 10/10 rapportées dans la littérature dans cette pathologie et de leurs résultats, il n'y a pas d'argument pour les recommander, plutôt que les autres types de greffes alternatives. Dès lors, les greffes autres que familiales HLA-identiques, doivent être préférentiellement réalisées dans le cadre de protocoles prospectifs.

Ces greffes sont à réserver aux patients atteints des formes les plus sévères en raison du risque de mortalité et morbidité liées au traitement.

Il existe actuellement un protocole français en cours, de greffe haplo-identique à conditionnement réduit. Les modalités de greffe reprennent l'approche du John Hopkin's à Baltimore, avec ajout de thiotepa pour réduire le taux de rejet, tel que cela a été précédemment montré [20]. Ce protocole s'adresse aux patients de 7 à 40 ans. (DREP-HAPLO, financement PHRC, promoteur : DRCI Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, investigatrice principale : Nathalie Dhédin, nathalie.dhedin@aphp.fr)

### Questions résiduelles

- Quel est le conditionnement optimal chez l'adulte en cas de greffe familiale HLA-identique ?
- À quel moment réaliser l'allogreffe de CSH en l'absence de donneur familial HLA-identique ?
- Quel sera le bénéfice à long terme de l'allogreffe en comparaison aux traitements alternatifs tels que les transfusions chroniques, l'hydroxycarbamide ou la thérapie génique ?

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs ne déclarent pas de lien d'intérêts.

## Remerciements

La SFGM-TC remercie les partenaires industriels qui ont permis la réalisation de cette neuvième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ASTELLAS, BIOTEST, CELGENE, GILEAD, JAZZPHARMACEUTICAL, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NEOVII, NOVARTIS, OCTAPHARMA, PFIZER, SANOFI

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 Brousse V, Arnaud C, Lesprit E, Quinet B, Odièvre MH, Etienne-Julan M, et al. Evaluation of Outcomes and Quality of Care in Children with Sickle Cell Disease Diagnosed by Newborn Screening: A Real-World Nation-Wide Study in France. *J Clin Med*. 2019; ;8(10): 1-15
- 2 Elmariah, H., Garrett ME, De Castro LM, Jonassaint JC, Ataga KI, Eckman JR, et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *Am. J. Hematol*. 2014; 89: 530–535.3. Gladwin MT, Barst RJ, Gibbs JS, Hildesheim M, Sachdev V, Nouriae M, et al. Risk factors for death in 632 patients with sickle cell disease in the United States and United Kingdom. *PloS One*. 2014; 9 (7): e99489.
- 4 Maitra, P, Caughey M, Robinson L, Desai PC, Jones S, Nouriae M et al. Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe. *Haematologica* 2017, 102 (4): 626–36
- 5 Gomes E, Castetbon K, Goulet V. Mortalité liée à la drépanocytose en France : âge de décès et causes associées (1979-2010). *Bulletin Hebdomadaire Épidémiologie*, 2015; p . 1421
- 6 Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017;129(11):1548-56.
- 7 Bernaudin F, Dalle JH, Bories D, Peffault de Latour R, Robin M, Bertrand Y, et al. Long-term event-free survival, chimerism and fertility outcomes in 234 patients with sickle-cell anemia younger than 30 years after myeloablative conditioning and matched-sibling transplantation in France. *Haematologica*. 2020;105(1):91-101
- 8 Cappelli B, Volt F, Tozatto-Maio K, Scigliuolo GM, Ferster A, Dupont S, et al. Risk factors and outcomes according to age at transplantation with an HLA-identical sibling for sickle cell disease. *Haematologica*. 2019. 104(12):543-546.
- 9 Krishnamurti L, Neuberg DS, Sullivan KM, Kamani NR, Abraham A, Campigotto F, et al. Bone marrow transplantation for adolescents and young adults with sickle cell disease: Results of a prospective multicenter pilot study. *Am J Hematol*. 2019 Apr;94(4):446-54.



10. Ozdogu H, Boga C, Yeral M, Kozanoglu I, Gereklioglu C, Aytan P, et al. Allogeneic peripheral stem cell transplantation from HLA-matched related donors for adult sickle cell disease: remarkable outcomes from a single-center trial. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(7):880-90.
11. Hsieh, MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (24): 2309–17.
12. Hsieh MM, Fithugh CD, Weitzel RP, Link ME, Coles WA, Zhao X, et al. Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. *JAMA.* 2014;312(1):48-56.
13. Guilcher GMT, Monagel DA, Nettel-Aguirre A, Truong TH, Desai SJ, Bruce A, et al. Nonmyeloablative Matched Sibling Donor Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Adolescents with Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(6):1179-86.
14. Saraf SL, Oh AL, Patel PR, Jalundhwala Y, Sweiss K, Koshy M, et al. Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation with Alemtuzumab/Low-Dose Irradiation to Cure and Improve the Quality of Life of Adults with Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):441-8.
15. Alzahrani, Damlaj M, Ghazi S, Salama H, Gmati G et al. Non Myeloablative trabsplant in severe sickle cell disease is safe and effective. single center experience from Saudi Arabia EBMT meeting 2018. A455
16. Eapen M, Brazauskas R, Walters MC, Bernaudin F, Bo-Subait K, Fitzhugh CD, et al. Effect of donor type and conditioning regimen intensity on allogeneic transplantation outcomes in patients with sickle cell disease: a retrospective multicentre, cohort study. *Lancet Haematol.* 2019.
17. Shenoy S, Eapen M, Panepinto JA, Logan BR, Wu J, Abraham A, et al. A trial of unrelated donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood.* 2016;128(21):2561-7.
18. Kamani NR, Walters MC, Carter S, Aquino V, Brochstein JA, Chaudhury S, et al. Unrelated donor cord blood transplantation for children with severe sickle cell disease: results of one cohort from the phase II study from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(8):1265-72.
19. Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, Lanzkron SM, Gamper CJ, Jones RJ, et al. RA.HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood.* 2012; 120(22):4285-91
20. De la Fuente J, Dhedin N, Koyama T, Bernaudin F, Kuentz M, Karnik L, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide Plus Thiotepa Improves Donor Engraftment in Patients with Sickle Cell Anemia: Results of an International Learning Collaborative. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(6):1197-209.
21. Bolanos-Meade J, Cooke KR, Gamper CJ, Ali SA, Ambinder RF, Borrello IM, et al. Effect of increased dose of total body irradiation on graft failure associated with HLA-haploidentical transplantation in patients with severe haemoglobinopathies: a prospective clinical trial. *Lancet Haematol.* 2019;6(4):183-93.

22. Saraf SL, Oh AL, Patel PR, Sweiss K, Koshy M, Campbell-Lee S, et al. Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Demonstrates Stable Engraftment in Adults with Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(8):1759-65.
23. Talano JA, Cairo MS. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: state of the science. *Euro, Journal of Haematol* 2014; 94(5):391-9.
24. Foell J, Schulte JH, Pfirstinger B, Troeger A, Wolff D, Edinger M et al. Haploidentical CD3 or  $\alpha/\beta$  T-cell depleted HSCT in advanced stage sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(11):1859-1867
25. Gluckman E. Allogeneic transplantation strategies including haploidentical transplantation in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:370-6
26. Walters MC, De Castro LM, Sullivan KM, Krishnamurti L, Kamani N, Bredeson C et al. Indications and Results of HLA-Identical Sibling Hematopoietic Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 ;22(2):207-11
27. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the time is now. *Blood.* 2011;118(5):1197-207.
28. Kassim AA, Sharma D . Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: The changing landscape. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017;10(4):259-266.
29. Gladwin , M. T. Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K. et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (9), 886–95.
30. Parent, F; Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N . Engl. J. Med.* 2011; 365 (1), 44–53.
31. Bernaudin F, Verlhac S, Peffault de Latour R, Dalle JH, Brousse V, Petras E, et al. Association of Matched Sibling Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Transcranial Doppler Velocities in Children With Sickle Cell Anemia. *JAMA.* 2019;321(3):266-76.
32. Gaziev J, Isgro A, Mozzi AF, Petain A, Nguyen L, Ialongo C, et al. New insights into the pharmacokinetics of intravenous busulfan in children with sickle cell anemia undergoing bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Apr;62(4):680-6
33. Maheshwari S, Kassim A, Yeh RF, Domm J, Calder C, Evans M, et al. Targeted Busulfan therapy with a steady-state concentration of 600-700 ng/mL in patients with sickle cell disease receiving HLA-identical sibling bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Mar;49(3):366-9.
34. Soni S, Gross TG, Rangarajan H, Baker KS, Sturm M, Rhodes M. Outcomes of matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease with myeloablative conditioning and intermediate-dose of rabbit anti-thymocyte globulin. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Sep;61(9):1685-9
35. McPherson ME, Hutcherson D, Olson E, Haight AE, Horan J, Chiang KY. Safety and efficacy of targeted busulfan therapy in children undergoing myeloablative matched sibling donor BMT for sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Jan;46(1):27-33
36. Strocchio L, Zecca M, Comoli P, Mina T, Giorgiani G, Giraldi E, et al. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2015;169(5):726-36.