



**HAL**  
open science

# Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients drépanocytaires adultes : étude rétrospective multicentrique depuis 2012

Virginie Lavoipierre

► **To cite this version:**

Virginie Lavoipierre. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients drépanocytaires adultes : étude rétrospective multicentrique depuis 2012. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03169031

**HAL Id: dumas-03169031**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03169031>**

Submitted on 15 Mar 2021

**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.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients  
drépanocytaires adultes : étude rétrospective multicentrique depuis 2012**

# **T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 12 Mars 2021**

**Par Madame Virginie LAVOPIERRE**

**Née le 6 juin 1990 à Maisons-Laffitte (78)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles**

**Monsieur le Professeur EBBO Mikaël**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) DEVILLIER Raynier**

**Madame le Docteur LEGRAND Faezeh**

**Madame le Docteur BERNIT Emmanuelle**

**Président**

**Assesseur**

**Assesseur**

**Assesseur**

**Directeur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Asseseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017



**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

## PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

## PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis  
GUIS Sandrine  
GUYE Maxime  
GUYOT Laurent  
*GUYS Jean-Michel Surnombre*  
HABIB Gilbert  
HARDWIGSEN Jean  
HARLE Jean-Robert  
HOUVENAEGHEL Gilles  
JACQUIER Alexis  
JOURDE-CHICHE Noémie  
JOUVE Jean-Luc  
KAPLANSKI Gilles  
KARSENTY Gilles  
*KERBAUL François détachement*  
KRAHN Martin  
LAFFORGUE Pierre  
LAGIER Jean-Christophe  
LAMBAUDIE Eric  
LANCON Christophe  
LA SCOLA Bernard  
LAUNAY Franck  
LAVIEILLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LECHEVALLIER Eric  
LEGRE Régis  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
LEVY Nicolas  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLIVE Daniel  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

*VIEHWEGER Heide Elke détachement*

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

**ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)  
MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERRROT Thierry (PU-PH)  
*VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement*  
DARIEL Anne (MCU-PH)  
FAURE Alice (MCU-PH)  
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)  
  
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**



RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

**HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)  
  
HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

## **Merci...**

Tout d'abord à mon jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail et de partager avec moi ce moment si spécial pour un médecin.

Au Pr Gilles Kaplanski qui préside ce jury. Merci en particulier pour l'accompagnement et l'attention dont il a fait preuve à mon égard au fil de mon internat et de continuer à me guider sur le chemin de l'immunologie clinique.

Au Dr Emmanuelle Bernit qui a dirigé mon travail de thèse depuis la métropole puis l'outre-mer. Cela a été un réel plaisir de réaliser ce travail sous sa direction attentive et avisée. Je garderai en tête son implication auprès des patients et sa motivation afin de mener ses projets à bien.

Au Pr Mikael Ebbo pour son enseignement lors de mon stage en médecine interne à la Timone. Également parisien devenu marseillais, il a été mon premier contact de la médecine interne phocéenne.

Au Dr Faézeh Legrand, hématologue mais à mon sens également secrètement interniste. Elle était à mes côtés lorsque j'ai découvert pour la première fois l'allogreffe au lit des patients. Son énergie est inspirante.

Au Dr Raynier Devillier pour son encadrement lors de mon stage en allogreffe et ses conseils avisés lors de la réalisation de mon stage en master 2, notamment pour la soutenance.

Merci à la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire d'avoir accepté de me confier ce travail. Merci aux interlocuteurs dans les différents centres qui m'ont apporté leur aide et répondu avec patience.

Merci à Mme Hamidou Zeinab pour la réalisation des statistiques.

Merci à Ferdinand et Valério pour leur relecture hématologique, nécessaire.

Merci aux équipes médicales et paramédicales qui m'ont accompagnée lors de mes différents stages d'interne, et en particulier :

A Nadia, mon binôme si bien trouvé, un modèle de réussite personnelle et professionnelle et ma référente officielle en infectiologie. Au Dr Camille Aubry, rencontrée en début d'internat, qui restera un modèle.

A Paola, les soirées compte-rendu c'est toujours mieux à deux !

A la fine équipe d'hématologie, Clémence, Julie, Julien, Thomas et Valério. A nos soirées passées et à celles à venir.

A Julie (et ses chansons), Julien, Manon et Myriam (et sa motivation) : 6 mois de médecine interne dans la bonne humeur ! Au Dr Karin Mazodier, son dévouement auprès des patients et son enseignement.

Aux compères réanimateurs (Samuel, Antoine et les autres), pour m'avoir accompagnée dans la découverte de ce nouveau monde.

Au Dr Marion Sallee qui m'a fait découvrir la néphrologie et auprès de qui j'ai beaucoup apprécié travailler.

A Benjamin, Caroline, Marion et nos 6 mois à la Timone entre globules rouges, déficits immunitaires, AVC et brancardage. Au Dr Benoit Faucher pour son humanité auprès des patients et de ses collègues, au Pr Schleinitz pour son enseignement et son accompagnement.

A Adrien, Eva et Florence pour m'avoir accueillie durant ces 6 mois mondoriens. Sans vous, ça n'aurait pas été pareil ! A une équipe médicale (Pr Godeau, Pr Michel, Pr Mahevas et Dr Limal) et paramédicale aussi savante que pleine d'humanité.

A Claire et Julia, nos déboires immunologiques et les moments passés ensemble. A Anne-Charlotte pour m'avoir fait découvrir l'immunologie au laboratoire.

Au Dr Stéphane Gayet, au Dr Aurélie Daumas et au Pr Villani qui ont vu mes premiers pas d'interne et avec qui j'ai eu le plaisir de travailler à nouveau quand les circonstances le nécessitaient.

A Arthur, Charlotte, Fred, Marie, Maud, Tanguy et Zélia qui partagent mes derniers mois en tant qu'interne mais également si particulier d'un point de vue personnel. A toute l'équipe médicale du service de neurologie du Pr Attarian, je ne pouvais pas espérer autant d'encadrement et d'apprentissage pour ce dernier semestre.

Merci aux patients qui me rappellent régulièrement pourquoi j'ai choisi cette voie.

Merci à ma famille de m'avoir soutenue durant ces longues années d'études. A mes parents pour m'avoir apporté tout ce qui était nécessaire pour que je puisse réussir sereinement. A leur présence, en particulier, lors de ma première année de médecine. A mon frère, toujours soucieux de mon bien-être. A ma sœur, inspirante par sa force et sa détermination.

Merci aux Villetard-Gutierrez de m'avoir accueilli dans leur famille et pour leurs attentions durant cette période qui n'a pas toujours été de tout repos. Et bien sûr, merci pour leur fils !

Merci à la Famille (Achille, Alice, Anastasia, Anne, Baptiste, Chloë, Dikélé, Jules, Laëticia, Louise, Pauline, Pierre et Tash). Aux nouvelles recrues (Aurèle, Aristide et Mahault). Que de bons souvenirs de la BU aux vacances autour du monde ! Merci d'être là pour les bons moments mais aussi ceux plus difficiles. Notre aventure ne fait que commencer...

Merci à Aïcha, Caroline, Clémence, Delphine et Julie, nos moments d'externats inoubliables. Merci pour votre écoute et votre soutien sans faille.

Merci à Alice G. et Pauline S. qui m'accompagnent depuis longtemps.

Merci à Caroline et Marie, le hasard ne s'est pas trompé en nous plaçant dans la même promotion !

Merci à Audrey, Emmanuelle, Marion et Sabine d'avoir égayé l'internat de la Timone et d'être toujours présentes lors des moments importants.

Merci à Maïté et Quentin pour leur amitié si précieuse.

Et enfin,

Merci à Yggdrasil qui m'a donné une motivation supplémentaire pour finir ce travail et a su rester sage pour que je puisse le réaliser. Nous avons hâte de te rencontrer !

Merci à Ferdinand, de t'être tant donné pour que je puisse me concentrer sur ce travail. Merci d'être mon moteur, mon soutien et de partager ma vie. Aux belles aventures qui nous attendent ...

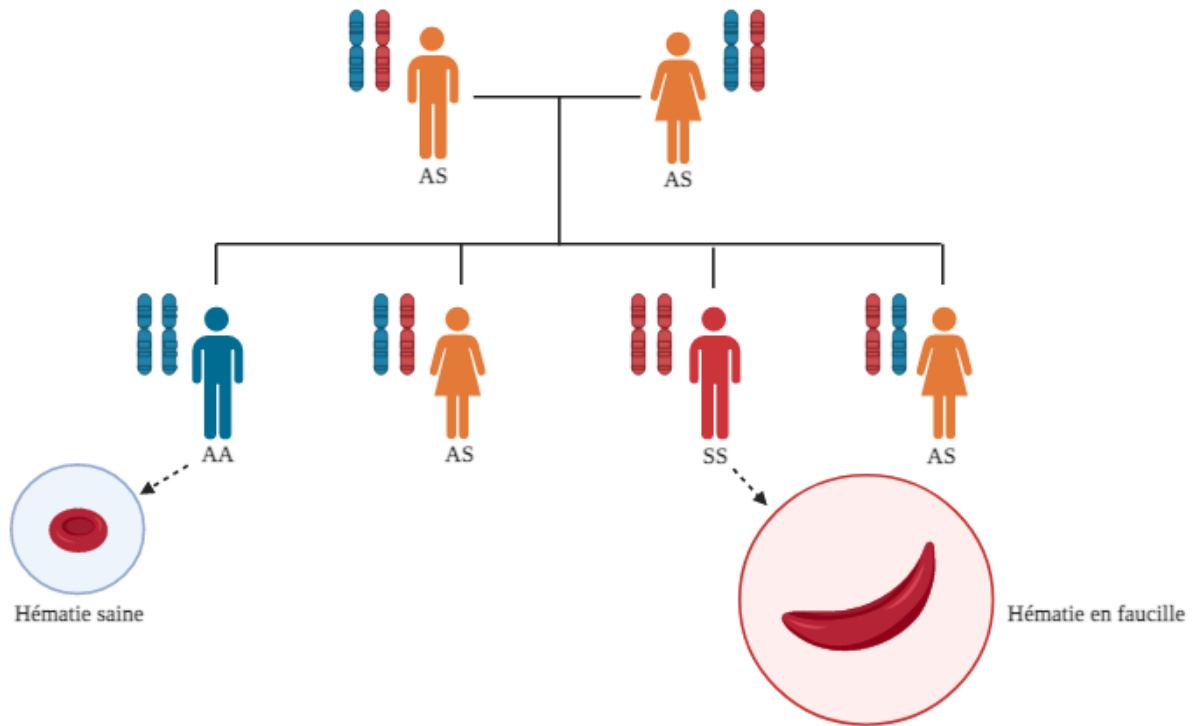
## SOMMAIRE

I-	<b>Introduction</b>	2
	1. Drépanocytose : une population vieillissante	3
	2. Les avancées thérapeutiques	10
	3. Les enjeux de l'allogreffe	14
II-	<b>Méthodes</b>	29
	1. Population	29
	2. Recueil des données	29
	3. Objectifs	31
	4. Analyses statistiques	32
III-	<b>Résultats</b>	33
	1. Populations et allogreffes : caractéristiques	33
	2. Survie globale	40
	3. Survie sans événements	41
	4. Mortalité liée à la greffe	42
	5. Rejet et perte du greffon	44
	6. Réaction aiguë du greffon contre l'hôte	46
	7. Réaction chronique du greffon contre l'hôte	46
	8. Chimérismes	47
	9. Immunosuppression	50
	10. Reconstitution hématopoïétique	51
	11. Infections et autres complications post-allogreffes	52
	12. Fertilité	60
	13. Secondes greffes	61
IV-	<b>Discussion</b>	62
	Bibliographie	73
	Annexes	84
	Abréviations	91

## I- Introduction

La drépanocytose est la maladie monogénique la plus fréquente dans le monde et en France. C'est une hémoglobinopathie secondaire à une mutation du gène de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine sur le chromosome 11. La mutation, localisée dans l'exon I, correspond au remplacement du 17<sup>ème</sup> nucléotide thymine en adénine responsable de la présence de valine, en place de l'acide glutamique, dans le sixième codon de la protéine(1). Cette mutation est responsable d'une chaîne d'hémoglobine anormale, appelée hémoglobine S, aux propriétés de polymérisation en condition d'hypoxie. Cela conduit à la déformation des globules rouges prenant un aspect de faucille. Cette anomalie structurale est responsable de vaso-occlusion et d'anémie hémolytique qui constituent les deux piliers de la pathologie. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive (**figure 1**). La forme la plus fréquente des syndromes drépanocytaires majeurs est l'homozygotie SS. L'hétérozygotie composite avec d'autres mutations de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine, comme l'hémoglobine C ou D par exemple ou des  $\beta$ -thalassémies, constituent d'autres formes, moins fréquentes, de syndromes drépanocytaires majeurs. Les patients porteurs d'un seul allèle muté codant pour l'hémoglobine S (HbS), sont porteurs sains de la maladie et ne présentent qu'exceptionnellement des symptômes. Cette pathologie a été reconnue comme « problème de santé publique » par l'OMS en 2006 et par l'ONU en 2008. Il s'agit également d'un objectif prioritaire en France, instauré par la loi de Santé Publique de 2004, avec une volonté de réduction de la mortalité et d'amélioration de la qualité de vie.





**Figure 1 :** Transmission génétique de la drépanocytose SS (figure réalisée sur *biorender.com*)

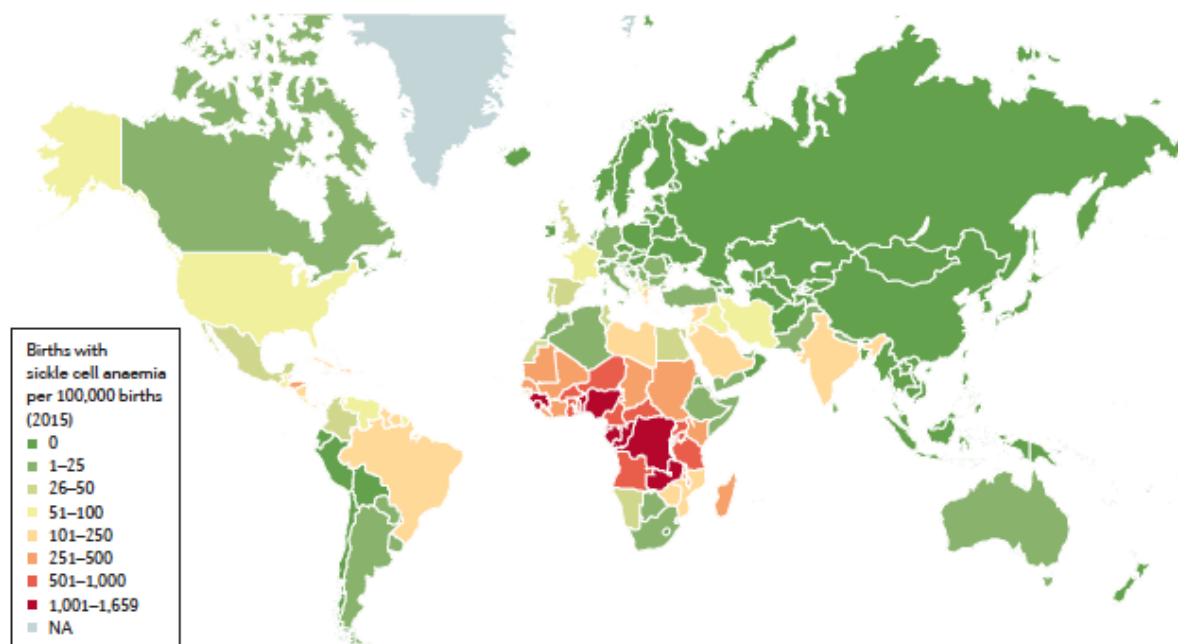
Le chromosome rouge est porteur de la mutation, le chromosome bleu contient l'allèle sain du gène codant pour la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine. Les porteurs sains sont en orange (1 allèle d'hémoglobine A, c'est-à-dire « normale » + 1 allèle d'hémoglobine malade « S »), les personnes non atteintes sont en bleu (2 allèles d'hémoglobine A), et les personnes malades en rouge (2 allèles d'hémoglobine S). Les 2 parents doivent être porteurs pour transmettre la maladie et le risque d'avoir un enfant malade est de 1 sur 4. Le sexe des enfants a été choisi de manière aléatoire, il ne rentre pas en compte pour la transmission ni l'expression de la pathologie.

## 1. Drépanocytose : une population vieillissante

### a. Épidémiologie

En 2010, on estimait que plus de 300 000 enfants naissent chaque année dans le monde avec un syndrome drépanocytaire majeur(2). La **figure 2** illustre la répartition mondiale de la maladie via les chiffres estimés de naissance. L'hémoglobine S s'est initialement distribuée en Afrique sub-saharienne, au Moyen-Orient et en Inde(3). Le Nigeria, l'Inde et la République démocratique du Congo représentent aujourd'hui la moitié de la population mondiale des patients drépanocytaires(4). Cette pathologie s'est répandue à travers le monde avec l'accroissement des flux migratoires. En France, on estimait à 20 000 personnes la

population drépanocytaire en 2020, répartie majoritairement en Ile-De-France et dans les DOM-TOM(5). Par ailleurs, la prévalence observée à la naissance était de 1/2546 en 2012 (1/900 en Île-De-France et 1/400 dans les DOM-TOM)(5). La prise en charge des syndromes drépanocytaires est un enjeu prioritaire d'autant plus que la population mondiale est grandissante avec des prévisions de plus de 400 000 naissances annuelles d'enfants drépanocytaires en 2050(6).



**Figure 2 :** Estimation du nombre de naissance par pays en 2015 (figure issue de Kato et al.(7))

Il existe des différences épidémiologiques fortes entre les pays en voie de développement et les pays à plus grandes ressources socio-économiques. En Afrique subsaharienne où l'on estime à plus de 240 000 le nombre de naissances annuelles d'enfants atteints de drépanocytose, 50 à 90% des enfants décèdent avant l'âge de 5 ans(8,9). Les infections et les complications aiguës de la drépanocytose sont les principales causes de décès des enfants en bas-âge dans ces régions(4,8). Dans les pays à niveau socio-économique élevé, avec la mise en place du dépistage néonatal, la vaccination anti-pneumococcique, la prophylaxie par pénicilline, l'utilisation d'hydroxyurée et la prévention des accidents vasculaires cérébraux, la situation épidémiologique s'est modifiée. En France, l'âge médian au décès est passé de 18 ans entre 1979 et 1986 à 36 ans sur la période 2003-2010(10). La diminution de la mortalité infantile avec décalage de l'âge de décès est illustrée pour la France par la **figure 3**. Cette élévation de l'âge au décès est associée à une augmentation du

nombre de décès annuels : 49 décès par an sur la période 2007-2010(10). La part des maladies infectieuses sur la mortalité a diminué « au profit » des maladies de l'appareil circulatoire (accidents vasculaires cérébraux et cardiopathies non ischémiques notamment) et de l'appareil digestif (pathologies hépatiques en particulier)(10). Une épidémiologie similaire est rapportée dans d'autres pays « du Nord » où plus de 94% des patients atteignent l'âge adulte(11–13). Dans une étude monocentrique sur 712 patients en Angleterre, une espérance de vie moyenne de 67 ans était retrouvée et de 58 ans dans une autre étude conduite aux États-Unis(13,14). Bien que l'espérance de vie soit plus élevée en Europe et en Amérique du Nord, elle reste inférieure d'au moins 20 ans à celle de la population générale(13).

Dans ce travail, nous nous concentrons sur la situation des pays à haut niveau socio-économique. Dans ces pays, la problématique du vieillissement de la population drépanocytaire doit être abordée. La drépanocytose y est devenue une maladie chronique avec des atteintes d'organe multiples responsables de mortalité, de morbidité, d'altération de la qualité de vie et de consommation de soins. Les patients drépanocytaires adultes continuent à présenter des complications aiguës de leur maladie avec des séquelles possibles à chaque épisode, mais peuvent également avoir des atteintes chroniques d'organe se cumulant au cours du temps, en sus du vieillissement physiologique, ainsi que des pathologies non liées à la drépanocytose. Avec le vieillissement de la population drépanocytaire apparaît la nécessité de proposer une prise en charge adaptée, efficace et sécuritaire à ces patients plus âgés.

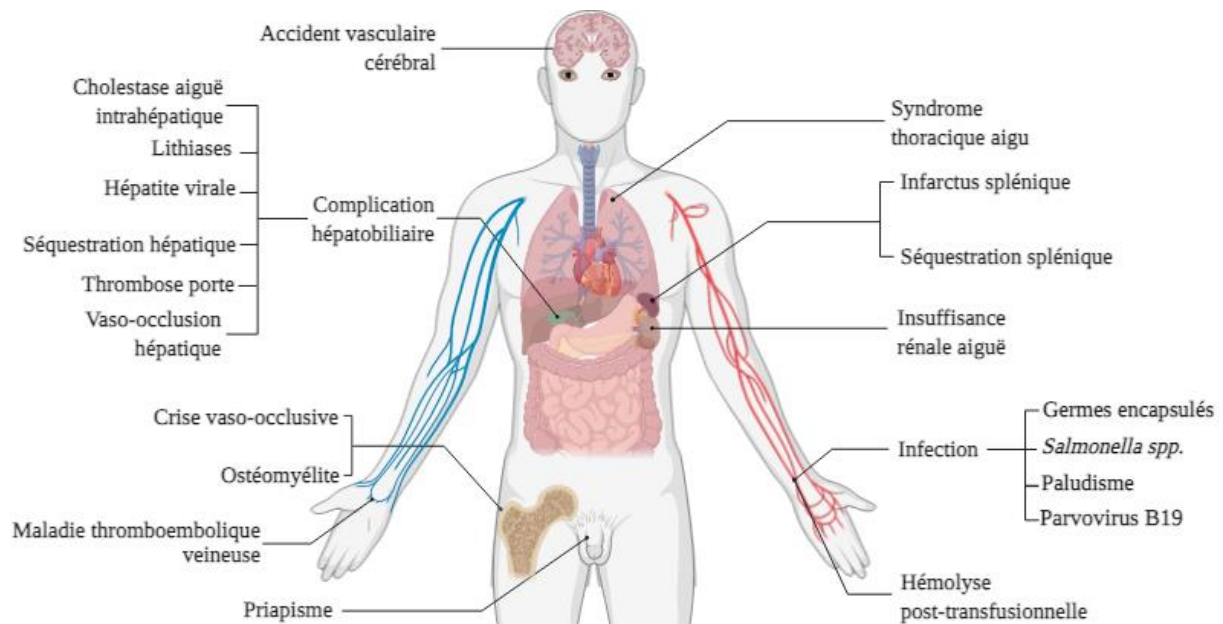


**Figure 3 :** Répartition des décès par drépanocytose par période et par classe d'âge en France, 1979-2010 (figure issue du Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire(10))

On observe une diminution de la part des décès chez les plus jeunes à partir des années 90 avec un décalage vers les classes d'âge supérieur avec un maximum pour la tranche d'âge 31-40 ans entre 2003 et 2010.

### **b. Complications aiguës de la drépanocytose**

Les principales complications aiguës de la drépanocytose sont résumées dans la **figure 4**. On peut souligner que les syndromes thoraciques aigus sont 3 fois moins fréquents chez l'adulte que chez l'enfant(15) mais représentent une cause importante de mortalité chez l'adulte(16–18).



**Figure 4 :** Principales complications aiguës de la drépanocytose (figure réalisée sur [biorender.com](http://biorender.com))

### c. Complications chroniques de la drépanocytose et physiopathologie

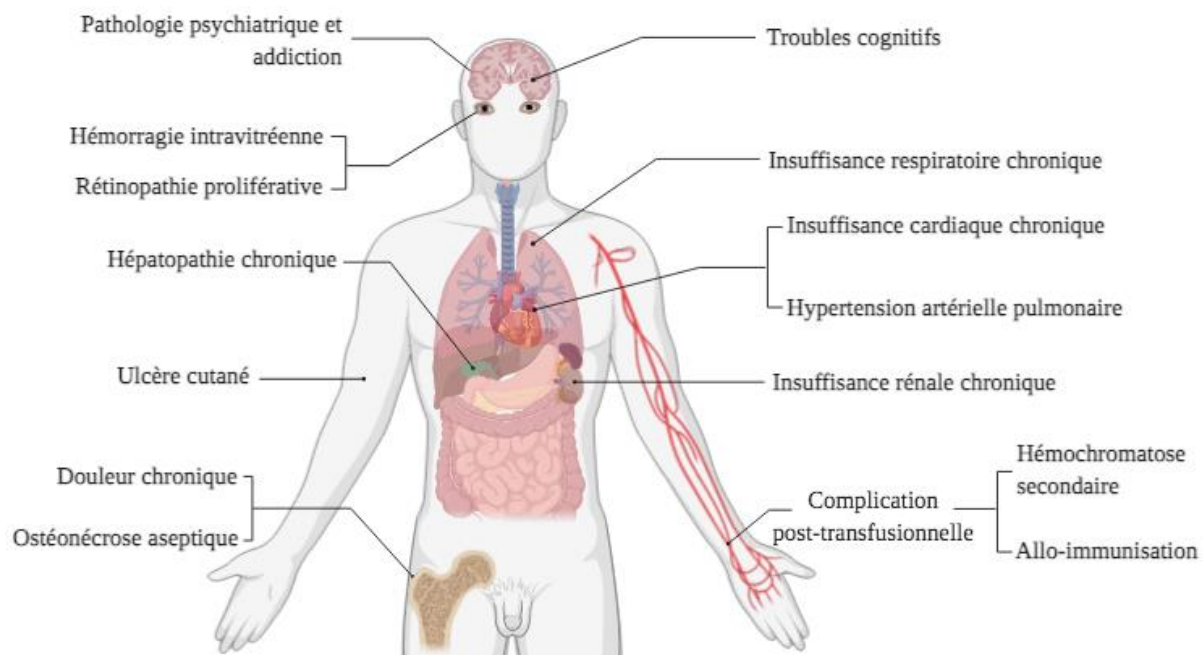
L'altération chronique des organes est continue au cours de la vie des patients. Initialement asymptomatique, sa rapidité d'installation varie selon la sévérité du syndrome drépanocytaire et son génotype, mais également selon des facteurs socio-économiques et environnementaux. Le génotype SS est associé à une installation plus précoce de ces atteintes alors que le pourcentage élevé d'hémoglobine fœtale semble associé à un délai d'installation prolongé(17,19). Dans une étude de cohorte sur 1056 patients suivis entre 1956 et 2003 (suivi médian non connu), les auteurs retrouvaient que près de la moitié des patients présentait, au cours du suivi, au moins 1 atteinte irréversible d'organe impactant leur qualité de vie(20). La **figure 5** illustre les complications chroniques des syndromes drépanocytaires majeurs.

Ces atteintes chroniques sont le résultat de l'ischémie secondaire à la vaso-occlusion et à la vasculopathie. Les patients drépanocytaires présentent une anémie chronique du fait de la durée de vie courte des globules rouges malades (16-20 jours). La vaso-occlusion est secondaire à la polymérisation de l'hémoglobine S à l'état déoxygéné. Il en résulte une hémolyse et une obstruction vasculaire, en particulier des petits vaisseaux, avec une ischémie d'aval. L'hémolyse intravasculaire va entraîner une réduction de la production de monoxyde d'azote (NO) et, via l'hémoglobine libre intravasculaire, entraîner sa consommation. La vasculopathie résulte du déficit en NO

responsable d'une activation plaquettaire et de dysfonction endothéliale(21). L'activation du système immunitaire inné par l'hémoglobine libre, responsable d'un état pro-inflammatoire, participe également à la vaso-occlusion(7).

De par l'amélioration de la qualité des soins et l'augmentation de l'espérance de vie, les complications chroniques d'organe surviennent chez une part grandissante des patients. Les complications cardiopulmonaires (arrêt cardio-circulatoire, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde...) sont la première cause de décès chez l'adulte(22). L'hypertension artérielle pulmonaire est retrouvée chez 6-11% des adultes dans des cohortes françaises, brésiliennes et américaines(23–25). Une microalbuminurie a été rapportée chez 34% des 424 patients d'une cohorte anglaise, avec une incidence augmentant avec l'âge(26). Une maladie rénale de stade III ou IV était retrouvée chez ¼ des patients de plus de 60 ans dans la plus large cohorte publiée et l'insuffisance rénale chronique y était rapportée comme la cause du décès dans 45% des cas(27). Il est également intéressant de noter que l'âge médian de la dysfonction rénale chronique était de 37 ans dans la cohorte jamaïcaine de Powars(20). Dans une cohorte ancienne de 2590 patients, une ostéonécrose de la tête fémorale était observée chez plus de 25% des patients âgés de 35 ans ou plus(28). L'hémochromatose secondaire est également fréquente dans cette population et notamment chez les patients les plus âgés : elle représente 28% d'une cohorte de 45 patients âgés de plus de 40 ans publiée en 2015(29).

La douleur, et notamment la douleur chronique est également à considérer lors de la prise en charge de patients drépanocytaires. En 2008, dans une cohorte de 232 patients adultes drépanocytaires aux États-Unis, l'analyse de 31 017 patients-jours mettait en évidence des douleurs quotidiennes chez 29.3% des patients(30). Il est important de souligner que la douleur reste un des principaux facteurs altérant la qualité de vie des patients drépanocytaires(31,32). Une autre revue réalisée en 2010 rapportait que 29% des adultes présentaient des douleurs chroniques(33).



**Figure 5 : Principales complications chroniques de la drépanocytose** (figure réalisée sur *biorender.com*)

La population drépanocytaire va continuer à s'agrandir et à vieillir au niveau mondial, tout en gardant une espérance de vie réduite par rapport à la population générale et avec, pour une majorité de patients, une qualité de vie altérée. La prise en charge de la drépanocytose en tant que maladie chronique est donc un enjeu majeur de santé publique.

Au même titre que la vaccination anti-grippale et contre les germes encapsulés et l'antibioprophylaxie chez l'enfant, la prévention des autres complications aiguës et des complications chroniques est indispensable. Différentes mesures de prévention ont intégré les recommandations comme le dépistage de la vasculopathie cérébrale et l'évaluation du risque d'accident vasculaire cérébral chez l'enfant par réalisation de dopplers transcrâniens, un suivi ophtalmologique régulier, la recherche annuelle de protéinurie et la réalisation annuelle d'une échographie cardiaque associée à un dosage du NT-proBNP chez les adultes (34,35). L'utilisation de biomarqueurs prédictifs de phénotypes sévères de la pathologie est également un champ en développement mais encore peu utilisé en pratique clinique. Le taux d'hémoglobine fœtale cité plus haut apparaît comme « protecteur » et l'association à une alpha-thalassémie semble réduire l'hémolyse et les complications qui en découle(36). A l'inverse, une anémie profonde et une hyperleucocytose marquée semblent davantage associées à des phénotypes plus sévères(37,38). L'action directe sur la vaso-occlusion et la vasculopathie pour réduire voire empêcher les atteintes aiguës ou chroniques d'organe reste bien sûr la première mesure à envisager. Nous allons

détailler dans la suite les traitements actuellement disponibles et d'autres en cours de développement.

## **2. Les avancées thérapeutiques**

Les deux piliers de la prise en charge sont l'hydroxyurée et les échanges transfusionnels. Ces traitements sont suspensifs. Ils apportent un bénéfice incontestable au patient en termes de réduction de la vaso-occlusion mais peuvent être responsables d'effets indésirables avec un impact sur la qualité de vie. Le seul traitement curatif aujourd'hui est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Nous aborderons également d'autres traitements curatifs ou suspensifs en cours de développement.

### **a. Hydroxyurée**

L'effet bénéfique de l'hydroxyurée repose principalement sur l'augmentation du taux d'hémoglobine foétale, rapportée dès 1984(39). Le mécanisme d'action exacte de cette molécule reste encore partiellement incompris mais ces effets passent également par la diminution du taux de neutrophiles et de réticulocytes via l'effet cytoréducteur, par la diminution des molécules d'adhésion à l'endothélium et par l'augmentation du stock de monoxyde d'azote(40,41). Ce traitement a fait la preuve de son efficacité sur la mortalité et la morbidité (diminution des crises vaso-occlusives et des syndromes thoraciques, de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux et de la dysfonction hépatique) chez les patients drépanocytaires dans des populations pédiatriques et adultes(42–45). Les indications consensuelles en France sont la survenue de plus de 3 crises vaso-occlusives (CVO) hospitalisées par an et/ou plus de 2 syndromes thoraciques aigus. Ce traitement est également proposé aux patients souffrant d'une anémie sévère ou devant certaines complications chroniques d'organe en association, selon les cas, avec un programme d'échange transfusionnel(46,47).

Les effets indésirables sont une myélosuppression modérée et dose-dépendante, des atteintes cutanées et gastro-intestinales. Il n'y a pas de risque de cancer retrouvé à long terme(48,49). Un effet sur la fertilité masculine est possible mais le caractère indépendant par rapport à la maladie elle-même n'a pas pu être prouvé, les mesures de congélation de spermatozoïdes doivent être discutées et proposées au préalable(44). Il existe des variations interindividuelles pour la réponse au traitement.



## **b. Transfusions**

Les transfusions et programmes d'échanges transfusionnels ont pour objectif d'augmenter le taux global d'hémoglobine et de diminuer le taux d'hémoglobine S. Ils permettent ainsi de réduire l'hémolyse et la vaso-occlusion et donc l'ischémie qui en résulte. Ils sont indiqués pour la prise en charge de complications aiguës comme l'anémie sévère aiguë compliquant une infection par le parvovirus B19 ou les syndromes thoraciques aigus. Ils sont également nécessaires à la prise en charge de complications chroniques comme la prévention primaire ou secondaire des accidents vasculaires cérébraux(35,47,50,51). La réalisation des programmes d'échanges transfusionnels peut être limitée par un abord veineux pauvre ou des infections récurrentes ou graves compliquant la voie d'abord. L'allo-immunisation, l'hémolyse post-transfusionnelle retardée, la transmission d'agents infectieux et l'hémochromatose post-transfusionnelle sont des complications graves de ces traitements. En ce qui concerne l'allo-immunisation, Sins *et al.* mettaient en évidence un risque allant jusqu'à 35% au-delà de 60 unités de sang transfusés (sans prise en compte du phénotype étendu) dans une cohorte aux Pays-Bas(52). Ils retrouvaient également un sur-risque chez les patients drépanocytaires par rapport à la population générale pour une même quantité transfusée et ce malgré la prise en compte du phénotype étendu pour la réalisation des transfusions. Ceci peut en partie s'expliquer par les différences antigéniques mineures au niveau des globules rouges entre les populations caucasiennes et celles d'origine africaine. L'hémolyse post-transfusionnelle retardée est plus fréquente en cas d'antécédents de transfusion de moins de 12 culots globulaires(53). Ce traitement a également un impact sur la qualité de vie puisqu'il implique des passages hospitaliers réguliers.

## **c. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT)**

Le traitement curatif le plus étudié est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le but est de remplacer l'hématopoïèse malade (production de globules rouges contenant de l'HbS) par une hématopoïèse saine (production de globules rouges contenant de l'hémoglobine A). Les premières greffes chez l'enfant pour cette indication ont été réalisées entre 1986 et 1988 avec une prise de greffe chez 4 patients sur 5(54). Entre 1986 et 2013, 1000 greffes génoidentiques, déclarées aux sociétés savantes d'allogreffe de moelle, ont été réalisées dans le monde pour le traitement de syndromes drépanocytaires majeurs(55). La majorité des allogreffes

réalisées dans cette indication le sont chez l'enfant et avec un donneur génoïdétique. C'est un traitement efficace pour prévenir les complications aiguës de la drépanocytose(56). L'utilisation de moelle osseuse plutôt que de cellules souches issues du sang périphérique est recommandée devant des études en faveur d'une meilleure survie(57). Un risque moindre de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) avec la moelle osseuse a également été prouvé en contexte d'hémopathie maligne(58). Les risques de GVH et de décès lié au traitement, en particulier chez l'adulte, limitent l'usage de cette thérapeutique.

La procédure s'est nettement améliorée chez l'enfant avec une mortalité liée au traitement, une survie globale et une survie sans maladie approchant 90%(57,59). En 2010, le Protocole National de Diagnostic et de Soins, indiquait qu'une allogreffe devait être discutée chez l'enfant en cas de vasculopathie cérébrale (même asymptomatique) ou de crises vaso-occlusives et/ou syndromes thoraciques aigus sévères malgré un traitement par hydroxyurée bien conduit(60). Le conditionnement généralement recommandé chez l'enfant est myéloablatif, c'est-à-dire sans reconstitution hématopoïétique possible en l'absence d'injection de cellules souches hématopoïétiques. Il comprend classiquement du busulfan à dose myéloablatif associé à du cyclophosphamide et le plus souvent du sérum anti-lymphocytaire. Dans une étude sur 234 patients âgés de moins de 30 ans allogreffés en génoïdétique entre 1988 et 2012 avec un conditionnement myéloablatif (busulfan + cyclophosphamide pré-greffe + sérum anti-lymphocytaire 0-20mg/kg), Bernaudin *et al.* retrouvaient une survie sans événements (absence de non prise de greffe, absence de rejet et absence de décès) identique avant et après 15 ans mais une incidence cumulée de GVH chronique statistiquement plus élevée, en analyse multivariée, chez les patients âgés de plus de 15 ans (29,7% versus 7,6%)(61). Gluckman *et al.* retrouvaient, sur une cohorte de 1000 patients allogreffés en génoïdétique entre 1986 et 2013, une survie globale à 5 ans significativement réduite à partir de 16 ans (81% contre 95%) et un excès de risque de 2% de développer une GVH chronique chez les patients transplantés à 16 ans ou plus(57). Depuis, des méthodes de greffe alternatives et d'autres conditionnements ont été étudiés laissant entrevoir une meilleure tolérance chez l'adulte. Les enjeux de l'allogreffe chez les patients adultes atteints de syndrome drépanocytaire seront discutés dans la suite de ce travail.

#### ***d. Thérapeutiques en cours de développement***

La thérapie génique est l'autre procédure, actuellement encore en développement, ayant pour objectif de remplacer l'altération génétique à l'origine des manifestations de la pathologie. Elle pourrait être une bonne alternative à l'allogreffe car elle ne se complique pas de GVH et la question de la disponibilité d'un donneur ne se pose pas. Elle consiste en la modification génétique ex vivo de cellules souches hématopoïétiques afin de corriger l'altération génétique responsable de la maladie ou d'introduire une modification génétique permettant de lutter contre la polymérisation de l'hémoglobine malade. Les vecteurs lentiviraux sont les plus utilisés. D'autres méthodes de modification du génome sont possibles comme l'utilisation de CRISPR/Cas9, actuellement en étude préclinique dans cette pathologie(62,63). De même que l'HSCT, cette procédure nécessite une chimiothérapie de conditionnement avant de réinjecter les cellules génétiquement modifiées au patient, avec le risque de complications à court et long terme inhérent à ce type de traitement. Le premier cas a été rapporté avec succès en 2017(64). Cinq essais cliniques sont actuellement en cours(4,65). L'optimisation des procédures pour une transduction efficace et la persistance des cellules souches génétiquement modifiées, la comparaison des différents protocoles et l'étude des effets à long terme restent indispensables avant d'envisager une utilisation plus étendue.

D'autres traitements visent les conséquences de l'altération génétique de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine. Depuis l'autorisation d'utilisation par la Food and Drug Administration de l'hydroxyurée chez les adultes drépanocytaires en 1998, aucune nouvelle drogue n'a abouti pendant presque 20 ans à une commercialisation dans cette indication. Ces dernières années, avec l'amélioration des connaissances physiopathologiques, de nouvelles molécules sont à l'étude.

On peut différencier 5 groupes de médicaments selon leur mécanisme d'action(66,67) :

- les traitements ciblant les mécanismes d'adhésion
- les traitements ciblant l'inflammation
- les traitements inducteurs d'hémoglobine fœtale ou luttant contre la déformation ou la polymérisation de l'hémoglobine
- les traitements visant l'agrégation plaquettaire et la coagulation
- les traitements luttant contre l'oxydation des globules rouges

Deux traitements ont reçu récemment une autorisation de prescription par la Food and Drug Administration chez les patients drépanocytaires : la L-glutamine en 2017 à partir de 5 ans et le voxelotor en 2019 à partir de 15 ans. La L-glutamine est un acide aminé nécessaire à la synthèse de nicotinamide adénine dinucléotide intervenant dans le métabolisme oxydatif cellulaire. Son administration orale vise à réduire le stress oxydatif au sein des globules rouges malades. Un essai de phase 3 a montré sa capacité à réduire le nombre de crises vaso-occlusives et le nombre d'hospitalisations(68). Le voxelotor est un inhibiteur de la polymérisation des globules rouges : il se fixe sur l'hémoglobine et permet de la stabiliser à son état oxygéné. Son efficacité a été prouvée dans un essai de phase 3 retrouvant une augmentation du taux d'hémoglobine d'au moins 1g/dL significativement plus fréquente dans le groupe voxelotor à la plus forte dose, ainsi qu'une diminution des stigmates biologiques d'hémolyse(69). On peut cependant regretter l'absence de critères de jugement clinique dans cette étude. D'autres traitements sont en cours de développement. On peut citer parmi les plus prometteurs le crizanlizumab (anticorps monoclonal anti-P-sélectine, phase 3 en cours NCT03814746) et le rivipansel (inhibiteur de sélectine, phase 3 en cours NCT02187003) qui ciblent les mécanismes d'adhésion(70,71). On peut également mentionner la rifaximine qui vise à diminuer l'inflammation en modifiant le microbiote des patients et pour laquelle un essai clinique de phase 2 (NCT03719729) est en cours(72).

En dehors de la thérapie génique qui est encore au stade de développement, ces thérapeutiques sont suspensives. Aucune d'elles n'a montré à ce jour une efficacité suffisante pour interrompre complètement la vaso-occlusion et la vasculopathie responsables des complications aiguës et chroniques de la pathologie. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste donc actuellement le seul traitement pouvant permettre la guérison.

### **3. Les enjeux de l'allogreffe**

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est reconnue comme une réelle option thérapeutique chez l'enfant atteint de drépanocytose. Différents aspects en limitent encore l'usage, en particulier chez l'adulte du fait d'une toxicité plus importante.

## **a. Indications**

Une première difficulté consiste à sélectionner les patients pouvant nécessiter une HSCT et à définir le moment le plus propice à la réalisation de ce traitement. La certitude d'une pathologie sévère est un préalable sans toutefois laisser s'installer des atteintes terminales d'organes qui contre-indiquent la greffe. Comme discuté plus haut, il n'existe actuellement pas de biomarqueurs permettant d'identifier de manière suffisamment fiable les patients pour lesquels le risque de décès est le plus fort, ni dans quel délai les complications définitives d'organe vont s'installer. Il n'y a pas de recommandations officielles sur les indications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les adultes drépanocytaires. Seules deux indications sont réellement consensuelles et mentionnées dans le Programme National de Diagnostic et de Soins en France : la vasculopathie cérébrale et la persistance de crises vaso-occlusives ou de syndromes thoraciques aigus sous hydroxyurée. Cependant, des groupes d'expert ont formulé d'autres propositions. Les plus récentes sont issues d'un groupe d'experts français qui proposait, pour les enfants et les adultes, les indications suivantes(73) :

- la vasculopathie cérébrale symptomatique ou non
- la persistance d'événements vaso-occlusifs sous hydroxyurée
- l'hypertension artérielle pulmonaire confirmée par cathétérisme droit
- l'atteinte rénale ou l'hépatopathie chronique secondaire à la drépanocytose
- l'anémie chronique inférieure à 7g/dL malgré un traitement par hydroxyurée
- la nécessité de maintenir un programme d'échange transfusionnel plus de 6 mois
- les difficultés transfusionnelles majeures par allo-immunisation ou antécédent d'hémolyse retardée sans attendre l'impasse transfusionnelle complète qui rendrait impossible la réalisation de la greffe

D'autres indications restent bien entendues possibles et sont à discuter au cas par cas. Une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale existe en France à cet égard. D'autres publications, certaines internationales, abordent cette thématique, avec de grandes similitudes sur les indications proposées(74,75). En suivant ces indications, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pourrait être discutée chez un nombre important de patients. En France, où les patients adultes atteints de drépanocytose sont le plus souvent suivis en service de médecine interne, une coordination et une communication interdisciplinaires avec les services d'hématologie réalisant les greffes est un prérequis indispensable.

## **b. Donneurs**

La problématique de la disponibilité d'un donneur HLA-identique intrafamilial (ou génoidentique) et la question des greffes alternatives ne sont pas encore résolues. Seulement 10 à 20% des patients drépanocytaires ont un donneur HLA-identique intrafamilial, ce qui est moins que la population générale (25%)(76,77). Un donneur HLA-identique peut par ailleurs présenter des contre-indications à la greffe et notamment être lui-même porteur de la maladie ce qui réduit ce pourcentage à moins de 10% dans certaines cohortes(78). Des greffes à partir de donneurs alternatifs existent pour répondre à la problématique de l'accessibilité à la greffe. Il s'agit des greffes haploidentiques, phénoïdentiques et à partir de sang cordon. L'allogreffe haploidentique est une greffe intrafamiliale, partiellement compatible HLA. L'allogreffe phénoïdentique 10/10 est une greffe avec un donneur, non apparenté, compatible HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 et HLA-DQB1 sur les 10 allèles. Elles peuvent également être réalisées en « mismatch » quand seuls 9 ou 8 allèles sont identiques. Des allogreffes peuvent également être réalisées à partir de sang de cordon issu de banques ou d'apparentés HLA-identiques. Les allogreffes à partir de donneur HLA-identique restent le gold standard que ce soit en contexte d'hémopathies malignes ou bénignes.

Pour la drépanocytose, comme souligné plus haut avec les études de Gluckman *et al* et Bernaudin *et al.*, les HSCT génoidentiques ont montré de bons résultats chez les patients de moins de 15 ans, tant en terme d'efficacité que de tolérance(57,61). Dans une revue, Walters *et al.* retrouvaient une survie de 95% et une survie sans maladie de 92% en combinant 6 séries, publiées entre 2010 et 2015, de greffes pédiatriques avec 3% des patients recevant toujours des immunosuppresseurs pour une GVH chronique lors de la dernière visite(59). Chez l'adulte, en contexte de donneur génoidentique et de conditionnement myéloablatif, un taux de GVH chronique de 29,7% était rapporté dans la cohorte de Bernaudin pour les patients âgés de 15 à 30 ans et greffés entre 1988 et 2012(61). Dans les années 2000, devant la toxicité des conditionnements myéloablatifs, des greffes génoidentiques ont été réalisées chez l'adulte avec réalisation d'un conditionnement non myéloablatif (fludarabine +/- sérum anti-lymphocytaire + irradiation corporelle totale faible dose) et montraient un échec de greffe avec absence de prise de greffe ou rejet secondaire(79,80). En 2009, Hsieh *et al.* rapportait un succès de l'allogreffe génoidentique chez 9 patients adultes sur 10 après réalisation d'un conditionnement non myéloablatif (alemtuzumab + irradiation corporelle totale faible dose), et sans survenue de GVH chronique(81).

Pour répondre à la problématique du manque de donneur, la greffe haploidentique permettrait de proposer un donneur pour 90% des patients drépanocytaires(78). Ce type de greffes a bénéficié des progrès initialement réalisés en contexte d'hémopathies malignes, avec notamment l'utilisation de cyclophosphamide post-allogreffe en cas de donneur haploidentique pour réduire le risque de GVH(82). Dans une étude rétrospective sur 996 patients allogreffés en génoidentique, haploidentique ou phénoïdentique (HLA-identique ou « mismatched »), il ne semblait pas y avoir de différence en terme de survie sans événements entre les différents types de greffes alternatives pour syndrome drépanocytaire majeur(83). En 2012, Bolaños *et al.* rapportaient une série de 14 patients drépanocytaires âgés de 15 ans ou plus traités par allogreffe haploidentique(78). Les résultats étaient modestes en termes d'efficacité puisque la prise de greffe était de 57% et la survie sans maladie de 50%, la tolérance était bonne puisqu'aucun patient n'avait présenté de GVH. La procédure de greffe reposait dans cette étude sur un conditionnement non myéloablatif par fludarabine, cyclophosphamide pré-greffe, sérum anti-lymphocytaire et irradiation corporelle totale de 200cGy. Outre le sérum anti-lymphocytaire, la prophylaxie de la GVH était assurée par l'administration de cyclophosphamide post-greffe ainsi que la prise de mycophénolate mofétil 30 jours et la prise de sirolimus ou de tacrolimus en post-greffe. Plus récemment, l'allogreffe de 9 patients drépanocytaires (dont 5 âgés de plus de 15 ans) avec des greffons haploidentiques déplétés en cellules CD3<sup>+</sup> et cellules CD19<sup>+</sup> après un conditionnement myéloablatif par sérum anti-lymphocytaire, thiotépa, fludarabine et treosulfan, était associée à une prise de greffe chez 9 patients sur 10 (tous les adultes)(84). La prise de greffe était stable chez tous les patients, pour un suivi médian de 26 mois, avec 3 adultes présentant un chimérisme mixte. Aucune GVH aiguë grade III-IV n'était observée, 1 patient (âgé de 31 ans) a présenté une GVH chronique (forme modérée, corticosensible). En reprenant les principales séries publiées entre 2012 et 2017 représentant 56 patients, Joseph *et al.* retrouvaient, pour l'allogreffe haploidentique chez les patients drépanocytaires, une prise de greffe de 73%, une survie sans maladie de 64% ainsi que 13% de GVH aiguë, 7% de GVH chronique modérée à sévère et 9% de mortalité(77).

L'utilisation de sang de cordon issu de banques a également été rapportée chez des patients drépanocytaires. Aux États-Unis, les patients afro-américains ont une probabilité de 24 à 58%, selon la tranche d'âge, d'avoir un donneur compatible dans le registre national(85). Ce type de greffe en contexte de drépanocytose est principalement décrite chez l'enfant. De manière générale, le rapport du nombre de cellules dans le cordon par rapport au poids est défavorable chez l'adulte. Un premier

cas a été rapporté en 2006, avec plusieurs séries réalisées depuis(86). La plus récente avait inclus 9 enfants dans un essai de phase I et rapportait une prise de greffe et une survie sans maladie de 78% ainsi que la survenue de GVH aiguë grade II-IV chez 3 patients et de GVH chronique modérée à sévère chez 1 patient, après un conditionnement réduit associant alemtuzumab, fludarabine, melphalan, thiotepa et hydroxyurée(87). La greffe de sang de cordon non apparentée est associée à un taux de GVH chronique moindre mais la prise de greffe et la survie sans maladie est souvent inférieure à 50% dans d'autres publications(77). La greffe à partir de sang de cordon HLA-identique apparenté a été décrite pour la première fois en 1998 pour les hémoglobinopathies(88). Les résultats en termes de survie sans événements sont comparables, en association à un conditionnement myéloablatif, à ceux observés avec des greffes génoïdiques, avec une tendance moindre à la GVH chronique(89). Cette source de greffe est cependant d'accès restreint.

L'allogreffe phénoïdique est peu étudiée chez le patient drépanocytaire. Aux États-Unis, la probabilité pour un patient d'origine afro-américaine d'avoir un donneur HLA identique dans le registre national est autour de 16-19%(85). L'étude de Strocchio *et al.* en 2015 montrait, chez 6 enfants, une bonne efficacité et une bonne tolérance de l'allogreffe phénoïdique 10/10 après un conditionnement comprenant treosulfan, thiotepa, fludarabine et sérum anti-lymphocytaire, avec une survie sans maladie de 83%, sans GVH ni décès rapportés(90). Cependant, l'étude la plus large sur 29 patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après conditionnement par alemtuzumab, fludarabine et melphalan, décrivait un taux de prise de greffe toujours très satisfaisant à 90% mais des taux de 28% et 62% de GVH aiguë et chronique respectivement, avec une mortalité de 22% quasi exclusivement secondaire à la GVH(91). Des résultats plus encourageants ont été par la suite rapportés par Rangerajan *et al.* qui proposaient un conditionnement myéloablatif comprenant fludarabine, busulfan et sérum anti-lymphocytaire suivi d'un traitement immunosuppresseur par une dose de cyclophosphamide post-greffe, du tacrolimus et du mycophénolate mofétil : aucune GVH aiguë ou chronique n'étaient rapportées chez les 3 patients sur 4 ayant eu une prise de greffe(92).

Ces différentes études ont pour objectifs de valider les greffes avec donneur alternatif, notamment haploïdiques chez l'adulte drépanocytaire. Actuellement, par crainte d'un sur-risque chez ces patients, la place de ces types d'allogreffe, en l'absence de donneur génoïdique, est encore discutée.



### **c. Toxicité**

Le risque de morbidité et de mortalité secondaire à l'allogreffe est le principal frein à son utilisation chez l'adulte hors contexte néoplasique. Les adultes drépanocytaires ont la particularité d'avoir des comorbidités importantes lorsque l'indication de greffe est posée. Le **tableau 2** reprend les principales études concernant l'allogreffe chez les adultes drépanocytaires.

La réaction du greffon contre l'hôte, aiguë ou chronique, est une des complications les plus redoutées. Celle-ci peut conduire au décès et, en particulier pour la GVH chronique, être associée à une morbidité importante avec altération de la qualité de vie. Les premières études, comme rapportées plus haut, retrouvent un taux de GVH plus élevé chez l'adulte. Ce risque doit être minimal en particulier en contexte d'hémopathies non malignes. Cependant, l'adaptation des conditionnements et de l'immunosuppression post-allogreffe est en constante amélioration comme avec le développement de conditionnement d'intensité réduite ou non myéloablatif. La définition reconnue internationalement pour définir les différents types de conditionnement est reprise dans le **tableau 1**(93).

<b>Myeloablative (MA)</b>
TBI $\geq 5$ Gy single dose or $\geq 8$ Gy fractionated
Bu > 8 mg/kg PO or IV equivalent
<b>Nonmyeloablative (NMA)</b>
TBI $\leq 2$ Gy $\pm$ purine analog
Flu + Cy $\pm$ ATG
Flu + AraC + Ida
Cladribine + AraC
Total Lymphoid Irradiation + ATG

**Tableau 1 : Définition des conditionnements myéloablatifs et non myéloablatifs selon Bacigalupo *et al.*(93)**

Les conditionnements d'intensité réduite sont les conditionnements ne rentrant dans aucune de ces 2 catégories. Nous considérons dans ce travail, l'utilisation d'irradiation corporelle de 300cGy comme étant non myéloablative. Pour le busulfan à dose myéloablative, 8mg/kg per os correspondent à 6.4mg/kg intraveineux.

*Abbréviations : AraC = cytarabine ; ATG = sérum anti-lymphocytaire ; Bu = busulfan ; Cy = cyclophosphamide ; Flu = fludarabine ; Gy = grays ; Ida = idarubicine ; IV = intraveineux ; PO = per os ; TBI = irradiation corporelle totale.*

L'absence de nécessité d'obtention d'un effet « graft versus leukemia » chez les patients drépanocytaires et la mise en évidence de guérison avec des chimérismes mixtes ont encouragé le développement de ces procédures. En effet, l'obtention d'un taux d'hémoglobine normal et l'absence de manifestations vaso-occlusives avec un chimérisme mixte stable (jusqu'à 11% de cellules du donneur) étaient déjà observées dans les cohortes de patients drépanocytaires allogreffés après conditionnement myéloablatif(94). Dans cette même cohorte, les patients ayant un chimérisme mixte développaient significativement moins de GVH aiguë ou chronique. Il n'existe pas de consensus formel sur le chimérisme minimal nécessaire pour réverser le phénotype. Par ailleurs, selon les études, le chimérisme n'est pas évalué sur le même type de cellules : Bernaudin *et al.* rapportait un minimum de 50% de cellules totales du donneur nécessaire après une allogreffe génoidentique avec conditionnement myéloablatif, Fitzhugh *et al.* observait une guérison pour des chimérismes myéloïdes (réalisés sur les cellules CD3<sup>+</sup>) jusqu'à 20% de cellules du donneur après une allogreffe génoidentique avec conditionnement non myéloablatif(61,95). Des conditionnements

d'intensité réduite ont été proposés depuis les années 2000. Un conditionnement d'intensité réduite par busulfan (< 8mg/kg per os ou équivalent intraveineux), fludarabine et irradiation lymphoïde totale de 500cGy, suivi d'une immunosuppression post-greffe par ciclosporine et mycophénolate mofétil permettait une prise de greffe génoidentique stable et sans maladie pour 6 patients sur 7 (enfants et jeunes adultes). Un patient avait présenté une forme aiguë de GVH aiguë grade II et un autre une GVH chronique limitée(96). Sur une plus grande cohorte de patients âgés de 8 mois à 20 ans, un conditionnement réduit par alemtuzumab, fludarabine et melphalan pour la réalisation d'allogreffe de moelle ou de cordon HLA-identique, était associé à une survie sans événements de 90% avec respectivement 23% et 13% de GVH aiguë et chronique (survenue uniquement chez les sujets de plus de 16 ans)(97). Seul 1 patient sur 52 avait présenté un rejet de greffe et 81% des patients n'avaient plus de traitement immunosuppresseur à 1 an. Dans une cohorte de 20 adultes âgés de 20 à 45 ans, Ozdogu *et al.* rapportait une guérison chez l'ensemble des patients sans GVH aiguë grade III-IV ni GVH chronique extensive pour un suivi médian de 13,8 mois après une greffe génoidentique à partir de cellules souches du sang périphérique avec un conditionnement par busulfan (3,2mg/kg), fludarabine (150mg/m<sup>2</sup>), cyclophosphamide 29mg/kg pré-greffe, sérum anti-lymphocytaire (30mg/kg) et irradiation corporelle totale faible dose (200cGy) associé à la prise de sirolimus débutée à J-2 et à 2 doses de cyclophosphamide post-greffe(98). Actuellement, un protocole de conditionnement d'intensité réduite reposant sur de la fludarabine 150mg/m<sup>2</sup>, du cyclophosphamide 29mg/kg, du thiotepa 10mg/kg, du sérum anti-lymphocytaire 4,5mg/kg et une irradiation corporelle totale de 200cGy associé à une prophylaxie de la GVH par cyclophosphamide post-greffe, du mycophénolate mofétil 35 jours et du sirolimus 1 an, est en cours en France, pour la réalisation d'allogreffe haploidentique chez des patients drépanocytaires, enfants ou adultes. Des conditionnements non myéloablatifs ont également été proposés. Les résultats étaient initialement non satisfaisants en terme de rejet de greffon pour des conditionnements basés sur la fludarabine associée à une irradiation corporelle totale de 200cGy plus ou moins l'adjonction de sérum anti-lymphocytaire(79,80). Par la suite, d'autres conditionnements myéloablatifs ont été proposés. Un conditionnement non myéloablatif de faible intensité proposé par le National Institutes of Health pour l'allogreffe génoidentique de patients drépanocytaires adultes à partir de cellules souches du sang périphérique, fait actuellement l'objet d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique à l'hôpital Saint Louis. Ce conditionnement comprend de l'alemtuzumab 1mg/kg et une irradiation corporelle totale de 300cGy avec une immunosuppression post-allogreffe

par sirolimus. L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD52, le CD52 étant exprimé à la surface des lymphocytes matures. Il est responsable d'une immunosuppression forte. Il a prouvé ses capacités à permettre une prise de greffe durable et à prévenir la GVH en contexte d'hémopathies malignes, lors de greffes génoidentiques ou phénoïdentiques, en association à la fludarabine et au melphalan(99,100). Il semble intéressant dans ce contexte par ces capacités à cibler les cellules présentatrices d'antigène du receveur et favoriser les populations T régulatrices, en plus de dépléter les cellules T alloréactives du donneur(101,102). Le choix de l'immunosuppression par sirolimus s'explique par une tolérance estimée parfois meilleure chez les patients drépanocytaires ainsi qu'une inhibition de la prolifération des lymphocytes T sans inhibition de leur activation, ce qui est pourvoyeur de tolérance(103). L'équipe du NIH a utilisé ce conditionnement chez 30 adultes drépanocytaires avec 4 rejets de greffes mais une prise de greffe durable était observée chez les 26 autres soit une survie sans maladie de 86% pour un suivi médian de 3,6 ans(104). Les pourcentages moyens de cellules du donneur étaient de 48% et 86% pour les lymphocytes T et la population myéloïde respectivement. Aucun patient n'a présenté de GVH aiguë ou chronique et l'immunosuppression avait pu être arrêtée pour 15 patients. 1 patient est décédé d'une hémorragie intracrânienne 7 mois après un rejet de greffe. Le taux d'hospitalisation était significativement réduit en post-greffe, les indices de qualité de vie significativement augmentés et la baisse ou le sevrage des morphiniques était observé chez plusieurs patients(104,105).

Le développement des conditionnements non myéloablatifs ou d'intensité réduite semble donc être une option prometteuse pour la réalisation d'HSCT chez l'adulte drépanocytaire. Ces études sont à nuancer par des expériences positives d'utilisation de conditionnement myéloablatif classique chez de jeunes adultes drépanocytaires : Kuentz *et al.* rapportaient l'allogreffe génoidentique de 15 patients âgés de 16 à 28 ans avec une survie sans maladie de 93,3%, une prise de greffe chez tous les patients avec un chimérisme 100% donneur à 1 an pour 12 patients et supérieur à 75% chez 2 patients, 1 patient étant décédé en post-greffe précoce d'une hémorragie intracérébrale en contexte de vasculopathie cérébrale et de Moya-Moya(106). Sept patients avaient présenté une GVH aiguë de grade II et un patient de grade III, rapidement résolutive sous corticothérapie. Deux patients avaient présenté une GVH chronique modérée pour un suivi médian de 3,4 ans dans cette étude.

Les troubles de la fertilité pouvant être secondaires au conditionnement sont également à prendre en compte chez ces patients dont la plupart sont encore en âge de procréer. Il faut rappeler que la drépanocytose en elle-même peut être responsable

d'infertilité. Cela a été prouvé chez l'homme avec mise en évidence d'anomalies du spermogramme, d'hypogonadisme et/ou de dysfonction érectile secondaire au priapisme(107). Comme vu plus haut, l'hydroxyurée peut également avoir un impact sur les capacités de reproduction. Dans le cadre de l'allogreffe, le conditionnement, en particulier myéloablatif est responsable de stérilité. Les agents alkylants (busulfan, cyclophosphamide, thiotepa) et l'irradiation corporelle sont les agents les plus à risque de diminution de la fertilité. Dans l'étude de Bernaudin *et al.* concernant des HSCT après conditionnement myéloablatif (busulfan + cyclophosphamide + sérum anti-lymphocytaire), contrairement aux filles, la plupart des garçons pré-pubertaires développaient une puberté sans nécessité de traitement hormonal substitutif. A l'issue de l'étude, 19 hommes avaient plus de 25 ans parmi lesquels 3 était devenus père sans recours à la procréation médicalement assistée. Par ailleurs, aucun homme n'avait demandé à utiliser les gamètes cryoconservés pendant la durée de l'étude. Toutes les femmes allogreffées après la puberté présentaient dans les suites une aménorrhée avec baisse de l'œstradiol et élévation des taux de FSH et LH nécessitant la mise en place d'un traitement hormonal substitutif(61). Six grossesses spontanées et 5 naissances étaient observées chez les 32 patientes allogreffées avant la puberté, toutes n'ayant pas atteint 25 ans lors de la dernière visite de l'étude. Parmi les 11 patientes ayant plus de 25 ans lors du suivi, 2 patientes, allogreffées après la puberté, avaient un souhait de grossesse et ont demandé à recourir à l'autogreffe ovarienne. Celle-ci a pu aboutir à une grossesse pour l'une des deux patientes. La cryoconservation de tissu ovarien chez les patientes drépanocytaires et le succès de cette méthode de procréation médicalement assistée a été publié pour la première fois en 2010(108). Une grossesse spontanée ou par procréation médicalement assistée reste donc possible après un conditionnement myéloablatif mais cela est loin de pouvoir être garanti pour tous les patients. L'utilisation de conditionnement d'intensité réduite est une option à considérer pour diminuer le risque d'atteinte de la fertilité. Dans une cohorte de 43 enfants allogreffés pour des pathologies non malignes après un conditionnement d'intensité réduite (alemtuzumab + melphalan + fludarabine), sur les 28 patients ayant un âge permettant de l'évaluer, seul 1 patient a présenté un retard pubertaire et 1 patiente une insuffisance ovarienne(109). Dans cette étude, 3 femmes avaient été allogreffées après la puberté et 2 ont mené par la suite des grossesses spontanées à terme, la dernière patiente étant sous contraceptif. L'utilisation d'un conditionnement d'intensité réduite ou non myéloablatif semble pouvoir préserver la fertilité dans la majorité des cas ce qui renforce l'intérêt de son utilisation chez les jeunes adultes.

Enfin, les complications infectieuses post-allogreffe, de sévérité variable, surviennent chez la majorité des patients allogreffés, quelle que soit la pathologie initiale. Il n'existe pas d'étude comparant leur incidence entre des patients drépanocytaires et des patients atteints d'hémopathies malignes. Malgré l'amélioration des soins dits « de supports », ces infections peuvent conduire au décès.

Afin de limiter la toxicité de l'allogreffe, le type de conditionnement à utiliser pour chez les patients drépanocytaires adultes est actuellement une des principales problématiques. Pour certains, seuls des conditionnements non myéloablatifs ou d'intensité réduite doivent maintenant être utilisés. Notre travail va tenter d'apporter un éclairage sur cette question.

#### **d. Éthique**

L'HSCT est le plus souvent proposée à des patients pour le traitement d'hémopathies malignes au pronostic sombre du fait d'un risque élevé de rechute. La drépanocytose est une pathologie non cancéreuse pour laquelle le pronostic individuel est difficile à estimer et pour laquelle l'espérance de vie a augmenté.

« Primum non nocere », « en premier ne pas nuire » est un des premiers principes qui doit guider nos pratiques. Au vu de la morbi-mortalité potentielle, doit-on aujourd'hui proposer une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques aux patients drépanocytaires adultes ?

Cette question persiste pour de nombreux praticiens qui suivent des patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur. Cela pourrait expliquer en partie, la faible proportion de patients à qui cette procédure est proposée, comparativement aux nombres importants de patients qui en ont l'indication théorique. Dans leur lettre à l'éditeur, Kumar *et al.* exposent l'étude d'une cohorte de 99 patients drépanocytaires âgés de 17 à 65 ans (75 patients HbSS) suivis dans un centre médical « classique » aux États-Unis, sans programme dédié à cette pathologie(110). En utilisant les 5 indications les plus consensuelles (survenue d'AVC, 2 syndromes thoraciques aigus ou plus en 2 ans, plus de 3 hospitalisations par an pendant 2 ans, nécessité de transfusion de plus de 8 concentrés globulaires en 1 an, présence d'hypertension pulmonaire), ils retrouvaient que 54,5% de la cohorte présentait une indication d'HSCT. Aucun patient n'était en pratique inclus dans un programme d'allogreffe, ceci pouvant s'expliquer par des problématiques socioéconomiques et de méconnaissance de la pratique. Il est intéressant de noter que dans ce travail, ils utilisaient ensuite le score Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI),

classiquement utilisé en hématologie et issu d'études réalisées chez des patients atteints d'hémopathies malignes, pour évaluer le risque de mortalité à 2 ans en cas d'allogreffe(111). Ainsi, 41,4% de ces patients étaient classés comme « à bas risque » de mortalité, 24% « à risque intermédiaire » et 34,5% « à haut risque ». Les patients des 2 premiers groupes présentaient significativement moins de complications secondaires à la drépanocytose. Ces groupes correspondent à un risque de mortalité à 2 ans liée à l'allogreffe de 14%, 21% et 41% respectivement(111). Plus il existe de complications secondaires à la drépanocytose, plus le risque de mortalité après allogreffe semble élevé. Ce type d'étude met en avant la nécessité d'une sélection réfléchie des patients à qui nous proposons une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Une réunion de concertation pluridisciplinaire entre les hématologues réalisant l'allogreffe et les praticiens suivant les patients pour drépanocytose, semble nécessaire.

La mortalité des patients drépanocytaires non traités par HSCT est un point de départ pour réfléchir à la balance bénéfice/risque de l'allogreffe. Dans une étude de cohorte en Grèce ayant durée 17 ans (suivi moyen de 5 à 8 ans selon le groupe de traitement), la probabilité de décès à 10 ans était de 14% pour les 131 adultes ayant initié un traitement par hydroxyurée et de 35% pour les 199 adultes non traités(44). Dans une autre étude ayant suivi pendant 9,3 ans en moyenne, 542 adultes drépanocytaires depuis 2002 aux États-Unis, une mortalité de 23,6% était rapportée à la fin de l'étude(14). 42% des patients étaient traités par hydroxyurée, sans association retrouvée avec la survie. La mortalité pour les sous-groupes de patients HbSS (427 patients) et HbS $\beta^0$  (22 patients) étaient de 25,3% et 40,9% respectivement à la fin de l'étude. En se basant sur les études de cohorte à long terme de patients drépanocytaires traités ou non par hydroxyurée, on estime actuellement que l'allogreffe apporte un bénéfice aux patients drépanocytaires si le risque à 2 ans de mortalité liée au traitement est inférieur à 20%(59). En utilisant 3 cohortes d'adultes drépanocytaires précédemment publiées, Rotz *et al.* ont établi des critères pronostiques permettant d'apprécier le risque de mortalité(112). En utilisant ces critères, ils proposent une conduite à tenir pour évaluer l'éligibilité à une HSCT après conditionnement non myéloablatif selon la compatibilité des dons disponibles.

La mortalité n'est pas le seul critère à considérer. Comme exposé ci-dessus, l'HSCT peut être responsable de morbidité importante (stérilité, GVH...) entraînant une altération de la qualité de vie des patients. Elle doit être mise en balance avec l'altération de la qualité de vie chez les patients drépanocytaires avant allogreffe. L'amélioration des protocoles, l'étude des facteurs associés à la morbi-mortalité liée à

l'allogreffe et la recherche de critères de sélection des patients sont des enjeux majeurs afin de pouvoir étendre ce traitement. Le principe d'autonomie du patient doit également être pris en compte.

Nous avons mené une étude rétrospective en France, Belgique et Suisse sur les patients drépanocytaires adultes allogreffés depuis 2012. Ce travail tente d'apporter un éclairage sur les résultats de l'allogreffe chez les adultes drépanocytaires. Nous avons également recherché les facteurs pouvant être associés à une meilleure survie et à une toxicité moindre de l'allogreffe. En particulier, devant la problématique de la disponibilité des donneurs, nous avons étudié la morbi-mortalité en cas d'allogreffe haploidentique. Par ailleurs, devant la place croissante des conditionnements non myéloablatifs, nous nous sommes attachés à évaluer leur impact par rapport aux conditionnements myéloablatifs dans notre cohorte. Ainsi, nous avons pu discuter des améliorations existant depuis les études rapportées chez l'adulte antérieures à 2012, et des problématiques persistantes.



**Tableau 2 (partie 1) : Principales études sur l'allogreffe chez les patients drépanocytaires adultes**

Réf.	Nombre patients	Âge en années (médiane)	Compatibilité HLA (n)	Source CSH	Conditionnement	Prophylaxie GVH	Suivi médian en mois (intervalle)	Survie globale	Décès, n	Non prise de greffe ou rejet, n	GVHc, n
(106)	15	16-27.5 (17.7)	Géno	BM (93.3%) / PB (6.6%)	BU-CY-ATG (MAC)	MTX + CSA	40.8 (12-193.2)	93.3%	1 (6.6%)	0	2 (13.3%)
(78)	17	15-46 (27)	Géno (3) / Haplo (14)	BM	ATG-FLU-CY-TBI (NMAC)	Post-Cy + MMF + Tacro ou Sirolimus	23.37 (7.36-65.1)	100%	0	6 (haplo)	0
(104)	30	16-65 (28.5)	Géno	PB	Alemtuzumab-TBI300 (NMAC)	Sirolimus	41 (12-103)	96.7%	1 (3.3%)	4 (13%)	0
(105)	13	17-40 (30)	Géno	PB	Alemtuzumab-TBI300 (NMAC)	Sirolimus	22 (12-44)	100%	0	1	0
(57)	154 adultes (Ctot : 1000)	16-54.4 (19.3)	Géno	BM (72.1%) / PB (27.9%)	MAC (73.4%) / RIC (26%)	CSA (13.5%) / CSA + MTX (42.6%) / CSA + MMF (12.8%) / Tacro +/- autres (14.2%) / Autres (16.9%)	48 (2.18-305.9)	81% à 5 ans	70 (7%)† Impact de l'âge retrouvé	23 (2.3%)†	14.3% † Impact de l'âge retrouvé
(113)	23*** (C1 = 3 ; C2 = 8 ; C3 = 12)	20-56 (36)	Haplo	PB	Alemtuzumab-TBI400 (NMAC)	Post-Cy 0 / 50 / 100mg/kg (C1 / C2 / C3) + Sirolimus	38.04 (8.04-73.92)	87%	3 (13%)	- C1 : 3 (100%) - C2 : 6 (75%) - C3 : 6 (50%)	1 en C3 (4.3%)
(98)	20	20-45 (33)	Géno	PB	BU-CY-FLU-ATG-TBI200 (NMAC)	Post-Cy (66mg/kg) + Sirolimus	13.8 (0.3-50)	100% à 1 an	0 à 1 an	0 à 2 ans	0 à 1 an
(114)	3	19-24 (19)	Haplo	BM	BU-FLU-ATG (RT-MAC)**	Post-Cy + MMF + Tacro	8 (5-11)	100%	0	0	2 (66.6%)
(115)	10	20-52 (29)	Haplo	PB	NMAC : 20% Alemtuzumab-	Post-Cy + MMF + Sirolimus	16 (11-29)	90%	1 (10%)	3 (30%)	1 (10%)

					TBI300 / 80% FLU-CY-ATG-TBI300						
<b>(116)</b>	22	17-36 (22)	Géno (17) / Phéno (5)	BM	BU-FLU-ATG (RT-MAC)	MTX + Tacro ou CSA	32.4 (26.4-60)	91% à 1 an	2 (9%)	1 (4.5%)	6 (27%)
<b>(117)</b>	9 adultes (Ctot : 16)	20-51 (26)	Haplo	BM	FLU-CY-Thiotepa-ATG-TBI200 (RIC)	Post-Cy + MMF + Sirolimus	13 (6-29.7)†	100%	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)
<b>(83)</b>	418 adultes (Ctot : 910)	13-49 ; 161 > 18 ans et 76 > 30 ans	Géno (558) / Haplo (137) / Phéno (215) †	BM (69.3%) / PB (19.5%) / CB (11.2%) †	MAC (52.5%) / RIC (27.6%) / NMAC (19.9%)†	Post-Cy + sirolimus ou Tacro ou CSA +/- MMF / Tacro ou CSA +/- MMF ou MTX ou Sirolimus / Sirolimus seul†	Géno : 36 / Haplo : 25 / Phéno 10/10 : 37 / Phéno < 10/10 : 47	87.1%	54 (12.9%)	59 (14.1%)	92 (22%)
<b>(118)</b>	125	15-39 (17.6)	Géno	BM (78%) / PB (21%) / CB (1%)	MAC (82%) / RIC (18%)	CSA (16%) / CSA + MTX +/- autre (62%) / CSA + MMF (10%) / Autres (12%)	39 (29-139)	88%	15 (12%)	8 (6.4%)	17 (13.6%)

### **Tableau 2 (suite) : Principales études sur l'allogreffe chez les patients drépanocytaires adultes**

Seules les études portant uniquement sur l'adulte ou portant sur des cohortes mixtes mais permettant d'obtenir la majorité des résultats sur la cohorte d'adulte ont été retenues. Les case reports ne sont pas rapportés. La colonne d'âge indique l'âge minimal et l'âge maximal.

\*données manquantes pour 1 patient

\*\*réalisation d'un pré-traitement immunosuppresseur par fludarabine et dexaméthasone

\*\*\*2 patients allogreffés dans la cohorte 2 ont des  $\beta$ -thalassémies majeures

†les données sont indiquées sur la cohorte totale (cas des cohortes mixtes adultes et enfants)

*Abréviations : ATG = sérum anti-lymphocytaire ; BM = moelle osseuse ; BU = busulfan ; C1/2/3 = cohorte 1 / 2 / 3 (en fonction de la dose de cyclophosphamide post-allogreffe reçue) ; CB = cellules souches issues de cordon ; CSA = ciclosporine A ; CSH = cellules souches hématopoïétiques ; Ctot = cohorte totale (en cas de cohorte mixte adulte + enfants) ; CY = cyclophosphamide ; FLU = fludarabine ; Géno = allogreffe génoïdientique ; GVHc = réaction chronique du greffon contre l'hôte ; Haplo = allogreffe haploïdientique ; HLA = antigènes leucocytaires humains ; MAC = conditionnement myéloablatif ; MMF = mycophénolate mofétil ; MTX = méthotrexate ; n = nombre ; NMAC = conditionnement non myéloablatif ; PB = cellules souches du sang périphérique ; Phéno = allogreffe phénoïdientique ; Post-Cy = cyclophosphamide post-injection du greffon ; Réf. = références ; RIC = conditionnement d'intensité réduite ; RT-MAC = conditionnement myéloablatif de toxicité réduite ; Tacro = tacrolimus ; TBI = irradiation corporelle totale (le nombre précisé à la suite indique la dose totale en cGy)*

## **II- Méthodes**

### **1. Population**

Nous avons inclus de manière rétrospective les patients drépanocytaires âgés d'au moins 15 ans allogreffés pour cette indication entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2019 dans les centres partenaires de la Société Française de Greffe de Moelle et Thérapie Cellulaire (SFGMTC), ayant accepté de participer à l'étude. Le consentement éclairé des receveurs et des donneurs avait été recueilli avant réalisation de l'allogreffe dans le cadre de l'utilisation des données par la SFGMTC. Le service de protection des données de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille a vérifié le respect des normes réglementaires. Notre étude a été déclarée par la SFGMTC.

### **2. Recueil des données**

La SFGMTC dispose d'une base de données mise à jour annuellement par chaque centre. Cette base de données a été mise à notre disposition comme point de départ pour l'ensemble des patients inclus. Des données spécifiques à la drépanocytose, cliniques et biologiques, antérieures à l'allogreffe ou dans le suivi, ont dû être rajoutées car elles ne faisaient pas partie du recueil de base. Le suivi a été étendu quand cela était possible jusqu'au 31 juillet 2020. Les centres participants ont été contactés par mail, en respectant l'anonymisation des patients, pour les données manquantes. Les données complémentaires ont été envoyées par certains centres ou collectées sur place si nécessaire.

Les données recueillies pour chaque patient étaient les suivantes :

- Receveur : sexe, date de naissance, date d'allogreffe, génotype du syndrome drépanocytaire majeur, statut pour le cytomégalovirus (CMV), complications aiguës de la drépanocytose avant l'allogreffe (hospitalisation pour CVO dans les 2 ans, syndrome thoracique aigu, priapisme, maladie thromboembolique veineuse), comorbidités pré-greffes en rapport avec la drépanocytose (splénectomie, atteinte rénale, ostéonécrose, atteinte hépatique, atteinte neurologique centrale, retentissement cardiovasculaire, atteinte pulmonaire,

addiction aux opioïdes) et autres antécédents non en rapport avec la drépanocytose, indication de l'allogreffe, réalisation d'une réunion de concertation pluridisciplinaire locale et/ou nationale

- Donneur : sexe, âge, compatibilité HLA, incompatibilité ABO donneur/receveur, statut du donneur pour la drépanocytose et la thalassémie, statut pour le CMV
- Conditionnement et immunosuppression post-greffe : détails et modalités des conditionnements et du traitement préventif de la GVH, réalisation de mesures de préservation de la fertilité avant l'allogreffe
- Greffon : source des cellules souches, richesse du greffon
- Post-greffe : reconstitution des polynucléaires et des plaquettes, nombre de transfusion en plaquettes et globules rouges dans les 100 premiers jours, survenue d'une non prise de greffe, chimérisme au 100<sup>ème</sup> jour (J100) / à 6 mois (M6) / 1 an / 2 ans / 3 ans / lors du dernier suivi disponible, la valeur du chimérisme en cas de chimérisme mixte, données concernant la GVH aiguë (survenue, dates de début et de fin, site anatomique, sévérité), données concernant la GVH chronique (dates de survenue et de fin, site anatomique, sévérité), survenue de complications post-allogreffe liées au traitement, perte du greffon après J100, survenue d'infection post-greffe et leurs types, date d'arrêt de l'immunosuppression, dépendance transfusionnelle à J100 / M6 / 1 an, survenue de CVO à J100 / M6 / 1 an, taux d'hémoglobine et de réticulocytes à J100 / M6 / 1 an, taux d'HbS à J100 / M6 / 1 an / 2 ans / 3 ans, numération formule sanguine et paramètres d'hémolyse lors du dernier suivi, survenue d'une grossesse en post-allogreffe, date du dernier suivi, survenue et causes des décès

Dans notre étude, le rejet était défini par un chimérisme inférieur à 5% des cellules totales issues du donneur avec un moins 1 chimérisme antérieur retrouvant plus de 5% de cellules du donneur. La non prise de greffe était définie par un chimérisme retrouvant moins de 5% de cellules du donneur à la sortie d'aplasie. Nous avons classé les chimérismes comme « mixtes » s'ils étaient compris entre 5% et 95% (valeurs limites incluses). Le chimérisme était classé comme « total donneur » quand il retrouvait plus de 95% de cellules du donneur. En se basant sur les définitions publiées par Bacigalupo *et al.*, nous avons regroupé les conditionnements en différents groupes en distinguant les conditionnements myéloablatifs (MAC), les conditionnements

d'intensité réduite (RIC) et les conditionnements non myéloablatifs (NMAC)(93). Pour les analyses statistiques, nous avons classé les conditionnements en 2 groupes :

- les conditionnements myéloablatifs classiques et ceux à toxicité réduite :  
busulfan à dose myéloablative + cyclophosphamide 200mg/kg + sérum anti-lymphocytaire 10-20mg/kg  
busulfan à dose myéloablative + fludarabine 120-200mg/m<sup>2</sup> + sérum anti-lymphocytaire 2-20mg/kg  
busulfan à dose myéloablative + fludarabine 160mg/m<sup>2</sup> + thiotepa 5mg/kg + sérum anti-lymphocytaire 4.5mg/kg
- les conditionnements d'intensité réduite et ceux non myéloablatifs :  
cyclophosphamide 29mg/kg + fludarabine 120-150mg/m<sup>2</sup> + thiotepa 10mg/kg + sérum anti-lymphocytaire 2.5-4.5mg/kg + irradiation corporelle totale 200 cGy  
cyclophosphamide 29mg/kg + fludarabine 150mg/m<sup>2</sup> + sérum anti-lymphocytaire 0-5mg/kg + irradiation corporelle totale 200-300 cGy  
cyclophosphamide 50mg/kg + fludarabine 60-150mg/m<sup>2</sup> + sérum anti-lymphocytaire 5.5-10.5mg/kg + irradiation corporelle totale 200 cGy  
alemtuzumab 1mg/kg + irradiation corporelle totale 300 cGy

La classification de l'intensité des conditionnements a été validée avec des hématologues travaillant dans différents centres experts. Nous avons considéré dans ce travail qu'une irradiation corporelle de 300cGy n'était pas myéloablative. Pour simplifier l'analyse, la GVH était considérée aiguë lorsqu'elle survenait avant J100, et chronique au-delà. La classification de la GVH aiguë suit les recommandations internationales(119).

### **3. Objectifs**

Les objectifs primaires de l'étude étaient de déterminer la survie globale (OS) de la cohorte, la mortalité liée au traitement (TRM) et la survie sans événements (EFS). Dans notre étude, nous avons choisi de considérer comme un événement, la survenue d'un décès, de GVH chronique, d'un rejet ou d'une non-prise de greffe. Nous avons recherché les facteurs impactant de manière significative ces résultats en s'intéressant particulièrement au type de conditionnement et au type de donneur.

Les objectifs secondaires étaient l'étude de la survenue de rejet ou de perte du greffon à 1 an, la survenue de GVH aiguë, la survenue de GVH chronique, la comparaison des chimérismes mixtes et total donneur à 1 an, l'évaluation de la durée de l'immunosuppression, l'étude du nombre de transfusions avant J100 et de la dépendance transfusionnelle à J100 / M6 / 1 an. Nous avons également recherché les facteurs pouvant impacter de manière significative ces résultats.

La description de la cohorte selon les différents éléments recueillis a également été réalisée.

#### **4. Analyses statistiques**

Les résultats sont présentés en moyenne, écart-type, médiane et minimum-maximum pour les données quantitatives, et pourcentage pour les données qualitatives. Seules les premières allogreffes ont été prises en compte pour les analyses statistiques avec une censure à la date de seconde greffe. Les analyses statistiques ont été réalisées dans la cohorte globale. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques ont été comparées en fonction du statut de greffe génoidentique ou haploidentique par le test exact de Fischer pour les variables qualitatives et par le test de Student pour les variables quantitatives. Les analyses de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan Meier et les différences entre les taux de survie ont été comparées avec le test de Log-Rank. La survie globale et la survie sans événements ont également été évaluées séparément dans la cohorte des patients allogreffés en génoidentique et dans la cohorte des patients allogreffés en haploidentique. Pour identifier les facteurs pronostiques de la survie sans événement, des analyses univariées et multivariées ont été réalisées à l'aide du modèle de Cox. Cela a été réalisé au sein de la cohorte globale, ainsi que de la cohorte génoidentique. Des modèles de régression logistique univariée et multivariée ont été utilisés pour identifier tous les facteurs prédictifs de la survenue de GVH chronique, de GVH aiguë, d'un chimérisme mixte par rapport à un chimérisme total donneur et d'une dépendance transfusionnelle. Les facteurs pouvant impacter la GVH chronique ont aussi été étudiés plus spécifiquement au sein de la cohorte des patients allogreffés en génoidentique dont l'effectif était plus important. Des modèles de régression linéaires univariée et multivariée ont été utilisés pour identifier tous les facteurs influençant la durée de l'immunosuppression. Les variables avec une valeur  $p < 0,05$  en analyse

univariée ou ayant une pertinence clinique ont été incorporées dans des analyses multivariées. L'ensemble des statistiques ont été réalisées via les logiciels IBM SPSS et STATA 13 en collaboration avec le service d'Épidémiologie et d'Économie de la Santé de l'unité de Recherche Clinique de l'Assistance Publique des hôpitaux de Marseille.

### III- Résultats

#### 1. Populations et allogreffes : caractéristiques

Treize centres ont accepté de participer à l'étude, dont un centre en Suisse et un centre en Belgique. Les autres centres sont situés en France métropolitaine. Sur l'ensemble de ces centres, 59 patients drépanocytaires âgés de 15 ans ou plus ont été allogreffés pendant la période d'intérêt. Quarante-deux ont reçu une allogreffe génoidentique et 17 une allogreffe haploidentique, en l'absence de donneur génoidentique disponible. Parmi les allogreffes génoidentiques, 26 ont été réalisées après 2015 (61.9%). Dix allogreffes haploidentiques ont été réalisées après 2015 (58.8%). Les caractéristiques pré-greffe de la population sont présentées dans le **tableau 3**, pour la cohorte globale et en fonction de la compatibilité HLA du donneur. La classification des conditionnements en 2 groupes retrouvait 30 patients (50.8%) ayant reçu un conditionnement myéloablatif classique ou à toxicité réduite, dont 26 allogreffés en génoidentique (61.9%) et 4 en haploidentique (23.5%) et 29 patients (49.1%) ayant reçu un conditionnement d'intensité réduite ou non myéloablatif, dont 16 en génoidentique (38.1%) et 13 en haploidentique (76.5%). Le **tableau 4** montre les caractéristiques des populations des 2 groupes de conditionnements. Le groupe de patients allogreffés en non myéloablatif ou en intensité réduite semble un peu plus âgé, avec moins de vasculopathie cérébrale mais davantage de maladies auto-immunes et d'addiction aux opioïdes.

**Tableau 3 : Caractéristiques de la population**

	<b>Cohorte totale, n=59</b>	<b>Génoidentique, n=42 (71.2%)</b>	<b>Haploidentique, n=17 (28.8%)</b>
<b>Âge à la greffe (années)</b>			
- médian	19 (15-46)	18 (15-46)	20 (15-46)
- > 30	9 (15.3%)	6 (14.3%)	3 (17.6%)
- ≤ 30	50 (84.7%)	36 (85.7%)	14 (82.4%)
<b>Sexe</b>			
- Homme	28 (47.5%)	20 (47.6%)	8 (47.1%)
- Femme	31 (52.5%)	22 (52.4%)	9 (52.9%)
<b>Génotype*</b>			
- SS	56 (94.9%)	41 (97.6%)	15 (88.2%)
- Sβthal	2 (3.4%)	0	2 (11.8%)
<b>Complications aiguës drépanocytose*</b>			
- CVO grave**	43 (72.9%)	31 (75.6%)	12 (70.6%)
- STA	44 (74.6%)	31 (75.6%)	13 (76.5%)
- Priapisme	4 (14.3%)	2 (10%)	2 (25%)
- MTEV	6 (10.2%)	4 (9.8%)	2 (11.8%)
<b>Complications chroniques drépanocytose*</b>			
- Splénectomie	7 (11.9%)	5 (12.2%)	2 (11.8%)
- Ostéonécrose	17 (28.8%)	13 (31.7%)	4 (23.5%)
Médiane atteintes	2 (1-5)	2 (1-4)	3.5 (2-5)
- Atteinte rénale	9 (15.3%)	7 (17.1%)	2 (11.8%)
Protéinurie	8 (88.9%)	6 (85.7%)	2 (100%)
IRC	1 (11.1%)	1 (14.3%)	0
- Atteinte hépatique	5 (8.5%)	2 (4.8%)	3 (17.6%)
- Hémochromatose	23 (39%)	14 (34.1%)	9 (52.9%)
- Cardiopathie	9 (15.3%)	5 (11.9%)	4 (23.5%)
- HTA	1 (1.7%)	0	1 (5.9%)
- HTAP	7 (11.9%)	6 (14.6%)	1 (5.9%)
- Vasculopathie cérébrale***	26 (44.1%)	16 (39.0%)	10 (58.8%)
Sténose	9 (34.6%)	7 (43.7%)	2 (20%)
Anévrisme	2 (7.7%)	2 (12.6%)	0
AVC-AIT	15 (57.7%)	7 (43.7%)	8 (80%)



<b>Moya-Moya</b>	3 (11.5%)	1 (6.3%)	2 (20%)
- <b>Atteinte pulmonaire</b>	17 (28.8%)	10 (23.8%)	7 (41.2%)
<b>O2 domicile****</b>	1 (5.9%)	0	1 (14.3%)
- <b>Addiction opioïdes</b>	3 (5.1%)	2 (4.9%)	1 (5.9%)
<b>Autres antécédents*</b>			
- <b>MAI</b>	6 (10.2%)	4 (9.8%)	2 (11.8%)
- <b>Comorbidités non drépanocytaires†</b>	10 (16.9%)	7 (16.7%)	3 (17.6%)
<b>Statut CMV receveur</b>			
- <b>Immunisé</b>	50 (84.7%)	36 (85.7%)	14 (82.4%)
- <b>Non immunisé</b>	9 (15.3%)	6 (14.3%)	3 (17.6%)

**Tableau 3 (suite) : Caractéristiques de la population**

Les sous-groupes génoidentiques et haploidentiques sont comparables, à l'exception de la répartition des génotypes drépanocytaires et du nombre de site d'ostéonécrose avant l'allogreffe. Les pourcentages ont été rapportés au nombre total de patients présents dans les différents groupes ou au nombre de patients concernés par l'atteinte rapportée (priapisme, protéinurie, IRC, sténose, anévrisme, AVC-AIT, Moya-Moya, O2 domicile).

\*Données manquantes pour 1 patient

\*\*CVO grave correspond à une hospitalisation pour CVO dans les 2 ans précédents l'allogreffe

\*\*\*L'item « sténose » correspond à la présence de sténose vasculaire intracérébrale isolée, l'item « anévrisme » correspond à la présence d'anévrisme intracérébral isolé, l'item « Moya-Moya » correspond à la présence d'une « Moya-Moya » isolée ou associée aux autres items de vasculopathie.

\*\*\*\*Données manquantes pour 2 patients

†Les comorbidités non drépanocytaires dans notre cohorte sont : asthme, cholangite sclérosante, antécédent d'infection sévère (tuberculose), pathologie hépato-biliaire chronique non étiquetée, sténose valvulaire pulmonaire avec insuffisance pulmonaire, neurofibromatose. Les patients ayant présenté une HTAP aiguë avant l'allogreffe, lors d'un épisode de CVO ou de syndrome thoracique aigu, ont été comptabilisés avec les patients ayant une HTAP chronique. L'HTAP aiguë en contexte vaso-occlusif est également un critère de gravité de la drépanocytose.

*Abréviations : AVC = accident vasculaire cérébral ; AIT = accident ischémique transitoire ; CMV = cytomégalovirus ; CVO = crise vaso-occlusive ; génotype Sβthal = hétérozygotie hémoglobine S + β thalassémie ; HTA = hypertension artérielle ; HTAP = hypertension artérielle pulmonaire ; IRC = insuffisance rénale chronique ; MAI = maladie auto-immune ; MTEV = maladie thromboembolique veineuse ; O2 = oxygénothérapie ; STA = syndrome thoracique aigu*

**Tableau 4 : Caractéristiques de la population selon le groupe de conditionnement**

	<b>MAC classique ou à toxicité réduite, n = 30</b>	<b>RIC ou NMAC, n = 29</b>
<b>Âge à la greffe (années)</b>		
- médian	17.6 (15-46)	19.9 (15-46)
- > 30	3 (10%)	6 (20.7%)
- ≤ 30	27 (90%)	23 (79.3%)
<b>Sexe</b>		
- Homme	14 (46.7%)	14 (48.3%)
- Femme	16 (53.3%)	15 (51.7%)
<b>Génotype*</b>		
- SS	28 (93.3%)	28 (96.6%)
- Sβthal	2 (6.7%)	
<b>Complications aiguës drépanocytose*</b>		
- CVO grave**	21 (70%)	22 (75.9%)
- STA	23 (76.7%)	21 (72.4%)
- Priapisme	1 (7.1%)	3 (21.4%)
- MTEV	3 (10%)	3 (10.3%)
<b>Complications chroniques drépanocytose*</b>		
- Splénectomie	4 (13.3%)	3 (10.3%)
- Ostéonécrose	9 (30%)	8 (27.6%)
Médiane atteintes	2 (1-4)	2 (1-5)
- Atteinte rénale	4 (13.3%)	5 (17.2%)
Protéinurie	4 (100%)	4 (80%)
IRC	0	1 (20%)
- Atteinte hépatique	2 (6.7%)	3 (10.3%)
- Hémochromatose	12 (40%)	11 (37.9%)
- Cardiopathie	4 (13.3%)	5 (17.2%)
- HTA	1 (3.3%)	0
- HTAP	3 (10%)	4 (13.8%)
- Vasculopathie cérébrale***	17 (56.7%)	9 (31%)
Sténose		
Anévrisme	6 (35.3%)	3 (33.3%)
AVC-AIT	2 (11.8%)	0

<b>Moya-Moya</b>	9 (52.9%)	6 (66.7%)
- <b>Atteinte pulmonaire</b>	1 (5.9%)	2 (22.2%)
<b>O2 domicile****</b>	8 (26.7%)	9 (31%)
<b>Addiction opioïdes</b>	1 (12.5%)	0
	0	3 (10.3%)
<b>Autres antécédents*</b>		
- <b>MAI</b>	1 (3.3%)	5 (17.2%)
- <b>Comorbidités non drépanocytaires†</b>	6 (20%)	4 (13.8%)
<b>Statut CMV receveur</b>		
- <b>Immunisé</b>	25 (83.3%)	25 (86.2%)
- <b>Non immunisé</b>	5 (16.7%)	4 (13.8%)

**Tableau 4 (suite) : Caractéristiques de la population selon le groupe de conditionnement**

Les pourcentages ont été rapportés au nombre total de patients présents dans les différents groupes ou au nombre de patients concernés par l'atteinte rapportée (priapisme, protéinurie, IRC, sténose, anévrisme, AVC-AIT, Moya-Moya, O2 domicile).

\*Données manquantes pour 1 patient

\*\*CVO grave correspond à une hospitalisation pour CVO dans les 2 ans précédents l'allogreffe

\*\*\*L'item « sténose » correspond à la présence de sténose vasculaire intracérébrale isolée, l'item « anévrisme » à la présence d'anévrisme intracérébral isolé, l'item « Moya-Moya » à la présence d'une « Moya-Moya » isolée ou associée aux autres items de vasculopathie.

\*\*\*\*Données manquantes pour 2 patients

†Les comorbidités non drépanocytaires dans notre cohorte sont : asthme, cholangite sclérosante, antécédent d'infection sévère (tuberculose), pathologie hépato-biliaire chronique non étiquetée, sténose valvulaire pulmonaire avec insuffisance pulmonaire, neurofibromatose. Les patients ayant présenté une HTAP aiguë avant l'allogreffe, lors d'un épisode de CVO ou de STA, ont été comptabilisés avec les patients ayant une HTAP chronique. L'HTAP aiguë en contexte vaso-occlusif est également un critère de gravité de la drépanocytose.

*Abréviations : AVC = accident vasculaire cérébral ; AIT = accident ischémique transitoire ; CMV = cytomégalovirus ; CVO = crise vaso-occlusive ; génotype Sβthal = hétérozygotie hémoglobine S + β thalassémie ; HTA = hypertension artérielle ; HTAP = hypertension artérielle pulmonaire ; IRC = insuffisance rénale chronique ; MAC = conditionnement myéloablatif classique ; MAI = maladie auto-immune ; MTEV = maladie thromboembolique veineuse ; NMAC = conditionnement non myéloablatif ; O2 = oxygénothérapie ; RIC = conditionnement d'intensité réduite ; STA = syndrome thoracique aigu*

Les indications de l'allogreffe sont indiquées dans le **tableau 5**. Il n'a pas été retrouvé de différence statistique significative dans la répartition des indications selon le type de donneur (génénoïdétique ou haploïdétique). Afin de valider l'indication de l'allogreffe, une réunion de concertation pluridisciplinaire locale avait été réalisée pour 48 patients (81.4%) dont 3 avaient également été discutés au niveau national (5.1%). Les caractéristiques des greffes sont présentées dans le **tableau 6**. Le détail des conditionnements est rapporté dans le **tableau 7**. Le suivi médian de l'ensemble de la cohorte était de 1009 jours (49-2981). Pour les cohortes d'allogreffes génénoïdétiques et haploïdétiques, le suivi médian était respectivement de 1095 jours (178-2981) et 700 jours (49-2269). Du fait de période d'inclusion, la durée de suivi était hétérogène entre les patients. Un suivi était disponible à 1 an pour 51 patients, à 2 ans pour 38 patients et à 3 ans pour 28 patients. Un suivi au-delà de 5 ans était disponible pour 11 patients de la cohorte. 3 patients ont été perdus de vue : il s'agissait de patients allogreffés en génénoïdétique avec un suivi disponible de 1670, 1218 et 487 jours. Plusieurs données pré-greffes sont manquantes pour 1 patient, celui-ci n'a pas été exclu des analyses statistiques car les principales caractéristiques de la greffe et l'évolution post-greffe étaient connues.

	<b>Cohorte totale, n=59</b>	<b>Génénoïdétique, n=42</b>	<b>Haploïdétique, n=17</b>
<b>Drépanocytose avec vaso-occlusion sévère</b>	35 (59.7%)	26 (61.9%)	9 (52.9%)
<b>Allo-immunisation, antécédent de DHTR</b>	7 (11.9%)	4 (9.5%)	3 (17.7%)
<b>Vasculopathie cérébrale</b>	15 (25.4%)	10 (23.8%)	5 (29.4%)
<b>Demande du patient</b>	1 (1.7%)	1 (2.4%)	0

**Tableau 5 :** Indications des allogreffes

La drépanocytose avec vaso-occlusion sévère correspond à des patients présentant des crises vaso-occlusives et/ou des syndromes thoraciques aigus et/ou des atteintes chroniques d'organe hors vasculopathie cérébrale malgré un traitement par hydroxyurée et/ou échanges transfusionnels ou nécessitant des échanges transfusionnels au long cours. L'indication n'était pas connue pour 1 patient allogreffé en génénoïdétique.

*Abréviations : DHTR = hémolyse post-transfusionnelle retardée*

	<b>Cohorte totale, n=59</b>	<b>Génoïdétique, n=42</b>	<b>Haploïdétique, n=17</b>
<b>Conditionnement</b>			
- <b>MAC</b>	30 (50.8%)	26 (61.9%)	4 (23.5%)
- <b>RIC</b>	9 (15.3%)	0	9 (53%)
- <b>NMAC</b>	20 (33.9%)	16 (38.1%)	4 (23.5%)
<b>Immunosuppression au long cours post-allogreffe (1<sup>ère</sup> intention)</b>			
- <b>Ciclosporine</b>	31 (52.5%)	27 (64.3%)	4 (23.5%)
- <b>Sirolimus</b>	25 (42.4%)	13 (30.9%)	12 (70.6%)
- <b>Tacrolimus</b>	3 (5.1%)	2 (4.8%)	1 (5.9%)
<b>Donneur</b>			
- <b>Âge médian (années)*</b>	22 (4-65)	18 (4-40)	32 (19-65)
- <b>Génotype*</b>			
<b>AS</b>	40 (67.8%)	27 (64.3%)	13 (76.5%)
<b>AA</b>	17 (28.8%)	14 (33.3%)	3 (17.6%)
<b>A<math>\beta</math>thal</b>	1 (1.7%)	0	1 (5.9%)
- <b>Incompatibilité ABO</b>	15 (25.4%)	7 (17.5%)	8 (47.1%)
- <b>Sexe mismatch</b>	26 (44.1%)	20 (47.6%)	6 (35.3%)
- <b>CMV IgG+</b>	51 (86.4%)	35 (83.3%)	16 (94.1%)
- <b>Couple CMV bas risque**</b>	3 (5.1%)	3 (7.1%)	0
<b>Source des CSH</b>			
- <b>MO</b>	50 (84.7%)	35 (83.3%)	15 (88.2%)
- <b>CSP</b>	8 (13.6%)	7 (16.7%)	1 (5.9%)
- <b>MO + CSP</b>	1 (1.7%)	0	1 (5.9%)

**Tableau 6 : Caractéristique des allogreffes**

La répartition entre les greffes génoïdétiques et haploïdétiques de l'intensité des conditionnements, du choix de l'immunosuppresseur au long cours, de l'âge des donneurs et de l'incompatibilité ABO donneur/receveur sont statistiquement différentes.

\*Données manquantes pour 1 patient.

\*\*Couple CMV bas risque correspond aux couples donneur/receveur doubles négatifs pour la sérologie CMV.

*Abréviations : CMV = cytomégalovirus ; CSH = cellules souches hématopoïétiques ; CSP = cellules souches du sang périphérique ; Génotype A $\beta$ thal = hétérozygotie hémoglobine A normale +  $\beta$ -thalassémie ; MAC = conditionnement myéloablatif ; MO = moelle osseuse ; NMAC = conditionnement non myéloablatif ; RIC = conditionnement d'intensité réduite*

	<b>Cohorte totale, n=59</b>	<b>Génoïdentique, n=42</b>	<b>Haploïdentique, n=17</b>
<b>MAC :</b>			
- <b>Bu + Cy + SAL</b>	23 (39%)	23 (54.8%)	0
- <b>Bu + Flu + SAL</b>	6 (10.2%)	3 (7.1%)	3 (17.7%)
- <b>Bu + Flu + Thiothepa + SAL</b>	1 (1.7%)	0	1 (5.9%)
<b>RIC :</b>			
- <b>Cy + Flu + Thiotepa + SAL + TBI 200cGy</b>	9 (15.2%)	0	9 (52.9%)
<b>NMAC :</b>			
- <b>Cy + Flu + TBI 200cGy</b>	1 (1.7%)	1 (2.4%)	0
- <b>Cy + Flu + SAL +/- TBI 200-300cGy</b>	12 (20.3%)	8 (19%)	4 (23.5%)
- <b>Alemtuzumab + TBI 300cGy</b>	7 (11.9%)	7 (16.7%)	0

**Tableau 7 : Conditionnements**

Ce tableau détaille les conditionnements utilisés dans la cohorte et en fonction du type d'allogreffe génoïdentique ou haploïdentique. Le cyclophosphamide indiqué dans le tableau correspond à l'administration pré-greffe. Tous les patients allogreffés en haploïdentique ont, dans notre cohorte, reçu du cyclophosphamide en post-allogreffe à visée de prévention de la réaction du greffon contre l'hôte.

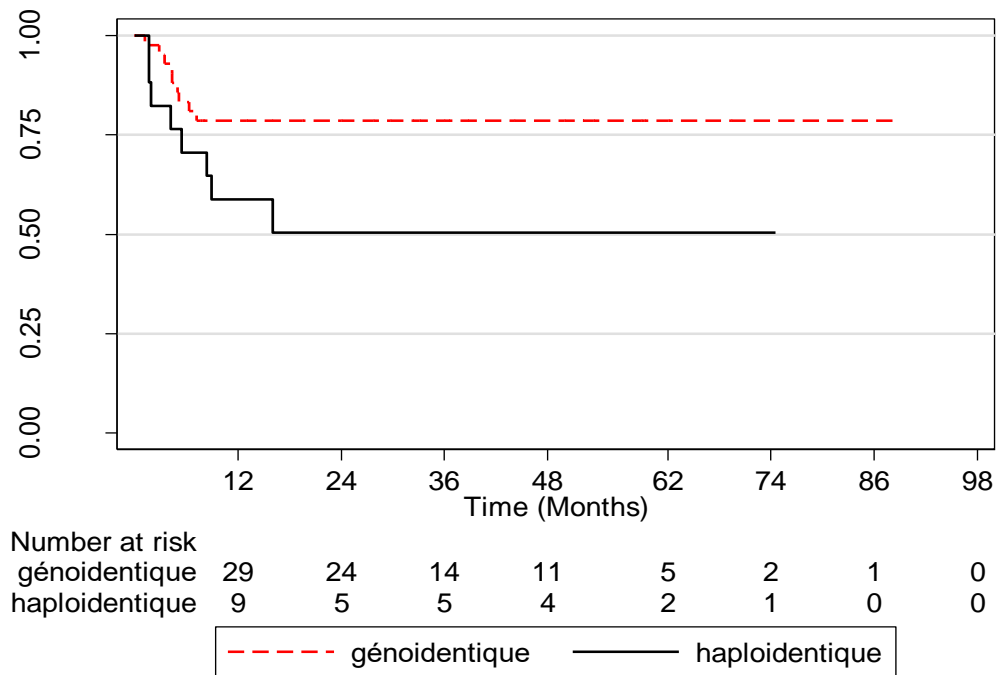
*Abréviations : Bu = busulfan ; Cy = cyclophosphamide ; Flu = fludarabine ; MAC = conditionnement myéloablatif ; NMAC = conditionnement non myéloablatif ; RIC = conditionnement d'intensité réduite ; SAL = sérum anti-lymphocytaire ; TBI = irradiation corporelle totale exprimée en centigrays (cGy).*

## 2. Survie globale

La survie globale de la cohorte était de 96.6% à 1 an. Les 2 décès étant survenus la première année post-allogreffe, la survie globale était à stable à 96.6% à 2 ans et 5 ans mais avec une réduction importante de l'effectif de patients toujours suivis (38 patients avec un suivi disponible à 2 ans, 11 patients à 5 ans). Du fait du faible nombre d'événements (2 décès), nous n'avons pas réalisé d'analyses multivariées pour la survie globale.

### 3. Survie sans événements

17 patients ont présenté un rejet ou une non prise de greffe, une GVH chronique et/ou sont décédés. La survie sans événements était ainsi de 72.6% et de 70.5% à 1 an et 2 ans respectivement. Tous les événements sont survenus ou ont débuté pendant la première année après l'allogreffe, à l'exception d'un patient qui a développé une GVH chronique au cours de la 2<sup>ème</sup> année. La survie sans événements à 1 an était de 78.6% dans la cohorte génoïdientique contre 58.8% dans la cohorte haploïdientique sans qu'une différence significative ne soit retrouvée ( $p = 0.0534$ , **figure 6**). Dans la cohorte globale, l'analyse univariée ne retrouvait pas d'impact de l'âge du receveur, du type de donneur, du type de conditionnement (« myéloablatif classique / à toxicité réduite » ou « à intensité réduite / non myéloablatif ») ni du statut du chimérisme à 1 an (total donneur ou mixte) sur la survie sans événements mais un impact négatif de l'incompatibilité ABO et positif du nombre de CD3<sup>+</sup> dans le greffon. En analyses multivariées, seul l'impact du nombre de CD3<sup>+</sup> dans le greffon était retrouvé comme significatif (HR =0.94, IC95% = 0.89-0.99,  $p = 0.025$ ). Le **tableau 8**, en annexe, reprend les principaux résultats des analyses uni- et multivariées pour la survie sans événements dans la cohorte totale. Les données étaient incomplètes concernant la richesse du greffon avec 20 données manquantes pour le nombre de CD3<sup>+</sup> dans le greffon, 12 données manquantes pour le nombre de CD34<sup>+</sup> et 15 données manquantes pour le nombre de cellules nucléées totales. Les analyses univariées au sein de la cohorte génoïdientique pour la survie sans événements n'ont pas permis de retrouver d'impact significatif de facteurs pré-ou post-greffe, les analyses multivariées n'ont donc pas été réalisées. Nous n'avons pas réalisé d'analyses uni- ou multivariées dans la cohorte haploïdientique pour la survie sans événements du fait de l'effectif réduit de ce groupe. Le **tableau 9**, en annexe, reprend les principaux résultats des analyses univariées dans la cohorte génoïdientique.



**Figure 6 : Survie sans événements en fonction du type de greffe**

La survie sans événements à 1 an dans la cohorte génoïdentique était de 78.57% (IC95% = 62.86-88.22%) et de 58.82% dans la cohorte haploïdentique (IC95% = 32.54-77.82%),  $p = 0.053$ .

#### 4. Mortalité liée à la greffe

Deux patients (3.4%) sont décédés dans la cohorte après une première allogreffe et tous les décès étaient liés à la greffe. Du fait du faible nombre d'événements, nous n'avons pas réalisé d'analyses multivariées pour la mortalité liée à la greffe. Les 2 décès sont survenus dans l'année suivant l'allogreffe.

Une patiente âgée de 15,5 ans lors de l'allogreffe est décédée à J178 d'une infection neuroméningée fongique avec évolution vers la mort cérébrale, en contexte de GVH aiguë grade III de localisation hépatique (stade 3) et cutanée (stade 1) puis chronique hépatique. Elle avait présenté d'autres infections : une réactivation CMV, une réactivation EBV et une infection gastro-intestinale à adénovirus. Elle avait été allogreffée pour une vasculopathie cérébrale (sténose) pour laquelle elle bénéficiait d'échanges transfusionnels depuis 3 ans, compliqués d'hémochromatose. Elle n'était pas splénectomisée, avait des antécédents de syndromes thoraciques aigus et avait été hospitalisée dans les 2 ans précédents l'allogreffe pour des crises vaso-occlusives.



L'allogreffe génoidentique à partir d'un don de moelle osseuse d'un frère hétérozygote AS avait été réalisée après un conditionnement myéloablatif classique (busulfan 12.8mg/kg + cyclophosphamide 200mg/kg + sérum anti-lymphocytaire 20mg/kg). La richesse du greffon était la suivante :  $1 \times 10^8$  cellules nucléées/kg,  $5.6 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg et  $1.4 \times 10^7$  CD3<sup>+</sup>/kg. Elle recevait de la ciclosporine pour la prévention de la GVH, initialement associée au mycophénolate mofétil. Il existait une incompatibilité ABO majeure. La reconstitution hématopoïétique était initialement satisfaisante avec une aplasie de 18 jours et un seuil plaquettaire de plus de 50G/L atteint à J34. L'hémoglobine à J100 était à 10.5g/dL mais la patiente recevait toujours des transfusions plaquettaires, du fait d'une thrombopénie d'origine médicamenteuse puis secondairement en contexte infectieux. Le chimérisme était total donneur à J100 puis J125 et l'hémoglobine S était à 36.2% à J160.

Le second décès est survenu à J49 chez un patient allogreffé en haploidentique avec son frère homozygote AA âgé de 36 ans. Le patient était âgé de 19.7 ans lors de l'allogreffe. Il existait une incompatibilité ABO mineure. Le décès était secondaire à une GVH aiguë de grade IV cutanée (stade 4), hépatique (stade 4) et gastro-intestinale (stade 4). L'indication de l'allogreffe était une vasculopathie cérébrale (sténose) diagnostiquée dans l'enfance pour laquelle le patient était sous programme d'échange transfusionnel depuis 16 ans, compliqué d'hémochromatose. Il s'agissait d'un patient avec un terrain auto-immun puisqu'il avait une cholangite sclérosante avec fibrose F4 et une rectocolite hémorragique ayant nécessité un traitement par anti-TNF alpha l'année de l'allogreffe. L'allogreffe à partir de cellules souches issues de moelle osseuse avait été réalisée après un conditionnement d'intensité réduite (cyclophosphamide 29mg/kg + fludarabine 150mg/m<sup>2</sup> + thiotepa 10mg/kg + sérum anti-lymphocytaire 4.5mg/kg + irradiation corporelle totale de 200cGy). Le greffon contenait  $1.17 \times 10^8$  cellules nucléées/kg,  $4.51 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg et  $17.6 \times 10^6$  CD3<sup>+</sup>/kg. L'immunosuppression post-allogreffe reposait sur du mycophénolate mofétil et du sirolimus. Le patient était sorti d'aplasie à J18 et avait plus de 50G/L de plaquettes à partir de J23. Le chimérisme réalisé à J18 était 100% donneur. La GVH aiguë avait débutée à J21, et avait été traitée par infliximab puis etanercept devant la corticorésistance.

## 5. Rejet et non prise de greffon

Deux pertes du greffon (3.4%) sont survenues dans la cohorte, ainsi qu'une non prise de greffe (1.7%). Toutes sont survenues dans la première année de l'allogreffe. Du fait du faible nombre d'événements, nous n'avons pas réalisé d'analyses multivariées pour les rejets et non prises de greffe.

La non prise de greffe est survenue chez une patiente de 20.8 ans allogreffée en haploidentique en contexte d'allo-immunisation érythrocytaire. La drépanocytose était également compliquée de syndrome thoracique aigu, de crises vaso-occlusives malgré l'hydroxyurée, d'ostéonécroses et d'une atteinte respiratoire chronique. Elle avait pour antécédent une maladie de Kikuchi résolue ainsi qu'une polysynovite déformante auto-immune ayant nécessité un traitement par etanercept 1 an avant l'allogreffe et associée à des marqueurs lupiques et une anémie hémolytique à Coombs positif. Le donneur était hétérozygote pour la drépanocytose et il existait une incompatibilité ABO mineure. Il s'agissait d'un don de moelle avec une richesse faible (cellules nucléées totales :  $0.81 \times 10^8/\text{kg}$  ;  $\text{CD34}^+$  :  $0.66 \times 10^6/\text{kg}$  ;  $\text{CD3}^+$  :  $9.03 \times 10^6/\text{kg}$ ) ayant motivé l'adjonction de cellules issues du sang périphérique (cellules nucléées totales :  $0.1 \times 10^8/\text{kg}$  ;  $\text{CD34}^+$  :  $8.59 \times 10^6/\text{kg}$  ;  $\text{CD3}^+$  :  $0 \times 10^6/\text{kg}$ ). Le conditionnement était non myéloablatif : cyclophosphamide 29mg/kg, fludarabine 150mg/m<sup>2</sup>, sérum anti-lymphocytaire 4.5mg/kg et irradiation corporelle totale de 200cGy. La prophylaxie de la GVH était basée sur du cyclophosphamide post-allogreffe, du mycophénolate mofétil et du tacrolimus. Le chimérisme donneur était de 45% à J32 puis nul à J40. La patiente était sortie d'aplasie à J49. Elle avait présenté une CVO pendant l'hospitalisation pour allogreffe. L'hémoglobine à 1 an était à 9.2g/dL avec des réticulocytes à 162G/L. Une poussée rhumatismale de la maladie inflammatoire avait également eu lieu dans l'année suivant l'allogreffe. Cette patiente a été greffée à nouveau dans les suites avec un décès survenu après une 4<sup>ème</sup> greffe (détaillé dans la suite).

Parmi les 2 patients ayant présenté un rejet, l'un d'eux a été greffé une seconde fois (la seconde greffe est détaillée plus loin). Il s'agit d'une patiente allogreffée à 28 ans pour une vasculopathie cérébrale avec accident ischémique transitoire. La patiente avait également pour antécédent une ostéonécrose de hanche sans autres atteintes d'organe de la drépanocytose. Elle avait reçu une allogreffe génoidentique à partir de moelle osseuse, sans incompatibilité ABO, en sexe mismatch. Le

prélèvement de moelle contenait  $1.98 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg. Un conditionnement myéloablatif classique avait été réalisé (busulfan 12.8mg/kg + cyclophosphamide 200mg/kg + sérum anti-lymphocytaire 10mg/kg). La prise en charge s'était compliquée à J21 d'un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible sévère en contexte de surdosage en ciclosporine. Un relais par mycophénolate mofétil (secondairement lui-même remplacé par de l'évérolimus) avait été réalisé après une période transitoire sous corticothérapie uniquement. Le chimérisme était 100% donneur à J30 mais une décroissance était observée dans les suites avec un chimérisme mixte à 80% à J100 puis nul à J133. La sortie d'aplasie avait été observée à J15 mais le seuil de 50G/L de plaquettes jamais atteint. A 6 mois de la greffe, l'hémoglobine était à 9.8g/dL avec dépendance transfusionnelle persistante en globules rouges et en plaquettes. Une seconde allogreffe a été réalisée avec succès à 7 mois de la première à partir du même donneur, sans survenue de crises vaso-occlusives dans l'intervalle.

Le second patient avait été allogreffé à 19 ans pour un syndrome drépanocytaire majeur compliqué de crises vaso-occlusives et syndromes thoraciques aigus malgré hydroxyurée et nécessitant des échanges transfusionnels au long cours. Il présentait également une néphropathie drépanocytaire avec protéinurie, une hémochromatose post-transfusionnelle, une atteinte respiratoire restrictive et avait un antécédent d'accident ischémique transitoire et de priapismes. Un conditionnement non myéloablatif (cyclophosphamide 29mg/kg + fludarabine 150mg/m<sup>2</sup> + sérum anti-lymphocytaire 4.5mg/kg + irradiation corporelle totale de 200cGy) avait été réalisé avant une allogreffe haploidentique. L'immunosuppression post-allogreffe consistait en l'administration de cyclophosphamide post-allogreffe associé à du mycophénolate mofétil et du sirolimus. Le donneur âgé de 28.7 ans était hétérozygote AS. Il n'y avait pas d'incompatibilité ABO. Il existait une discordance entre les sérologies CMV du donneur (positive) et du receveur (négative). L'allogreffe était réalisée à partir de moelle osseuse ( $9.58 \times 10^8$  cellules nucléées/kg ;  $3.83 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg ;  $17 \times 10^6$  CD3<sup>+</sup>/kg). Le patient était sorti d'aplasie à J26. A J68, il avait présenté un épisode de GVH aiguë cutanée de stade 1 résolutive en moins d'un mois. Le chimérisme à J100 était mixte avec 29% de cellules du donneur puis nul à M4 (rejet estimé à J126). Il avait présenté 2 infections en post-greffe précoce : une bactériémie à staphylocoque à coagulase négative à point de départ d'un cathéter et une réactivation CMV. Ce patient est toujours en vie à 6 ans de l'allogreffe. Il avait présenté une CVO à 4 mois de l'allogreffe avec nécessité de transfusion en culots globulaires rouges (CGR). Dans

les suites, il présentait peu de CVO (une à 2 ans de l'allogreffe puis un épisode de priapisme à 4 ans) jusqu'à 5 ans post-allogreffe avec récurrence de CVO mensuelles sans nécessité d'hospitalisation puis 3 épisodes de priapisme à 6 ans de l'allogreffe motivant la reprise d'un traitement par hydroxyurée.

## 6. Réaction aiguë du greffon contre l'hôte

Dix-sept patients (28.8%) ont présenté une GVH aiguë dont 5 patients (8.5%) une GVH aiguë de grade supérieur à II. Neuf patients avaient été allogreffés en génoidentique (21.4% ; 2 patients avec une GVH de grade supérieur à II) et 8 en haploidentique (47.1% ; 3 patients avec une GVH de grade supérieur à II). Quinze patients avaient une atteinte cutanée, 5 avaient une GVH aiguë digestive et 3, une atteinte hépatique. La GVH aiguë était résolutive chez 13 patients (76.5%), elle a évolué vers une GVH chronique pour 3 patients (17.6%) dont 2 allogreffés en génoidentique et entraîné le décès pour 1 patient (5.9%), allogreffé en haploidentique. Les conditionnements myéloablatifs classiques ou à toxicité réduite étaient retrouvés, en analyse univariée comme moins à risque de GVH aiguë comparativement aux conditionnements non myéloablatif ou à intensité réduite. La présence d'un chimérisme mixte à M6 était associée à moins de GVH aiguë en analyse univariée. Seul l'impact du chimérisme mixte à M6 était confirmé en analyse multivariée (OR = 0.15, IC95 = 0.03-0,88, p = 0.026). Le **tableau 10** reprend, en annexe, les résultats de l'analyse multivariée et les principaux résultats de l'analyse univariée pour la GVH aiguë.

## 7. Réaction chronique du greffon contre l'hôte

Sur l'ensemble de la cohorte, 13 patients ont présenté une GVH chronique (22%), dont 8 étaient extensives (13.5%). Parmi les patients allogreffés en génoidentique, 8 (19.1%) ont présenté de la GVH chronique (extensive chez 7 patients) contre 5 patients (29.4%) chez les patients allogreffés en haploidentique (extensive chez 1 patient). La GVH chronique était résolutive chez 8 patients (4 allogreffés en génoidentique et 4 allogreffés en haploidentique) avec une durée médiane de 302.5 jours (25-2946 jours). Elle a débuté dans la première année suivant la greffe pour tous les patients sauf 1 (début dans la 2<sup>ème</sup> année). La GVH chronique

était évaluable à 1 an chez 51 patients, à 2 ans chez 40 patients et à 3 ans chez 28 patients. Ainsi, à 1 an, 8 patients (15.7%) présentaient une GVH chronique active, 5 patients (12.5%) présentaient une GVH chronique active à 2 ans de l'allogreffe et 4 patients (14.3%) à 3 ans de l'allogreffe. La GVH chronique concernait la peau dans 76.9% des cas, la cavité buccale dans 38.5% des cas, les yeux dans 30.8% des cas, le foie dans 30.8% des cas, le tube digestif dans 23.1% des cas, les poumons dans 23.1% des cas et les muscles dans 7.7% des cas. Dans la cohorte globale, les analyses univariées ne retrouvaient pas d'impact significatif de facteurs pré- ou post-greffe sur la survenue de GVH chronique. Des analyses multivariées ont été réalisées pour étudier une éventuelle association entre la GVH chronique et le conditionnement ou le chimérisme à 1 an au sein de la cohorte globale, sans résultats significatifs. Les principaux résultats de ces analyses uni- et multivariées sont exposés dans le **tableau 11** en annexe. Les analyses univariées ont également été réalisées séparément au sein de la cohorte génoidentique, avec un impact potentiel de l'incompatibilité ABO sur la survenue de GVH chronique (OR = 7.25, IC95% = 1.07-49.03, p = 0.042). Les analyses multivariées ne confirmaient pas ce résultat et ne retrouvaient également pas d'impact du type de conditionnement. Les résultats des analyses uni- et multivariées pour la GVH chronique au sein de la cohorte génoidentique sont présentés en annexe dans le **tableau 12**.

## 8. Chimérismes

Le chimérisme à J100 était évaluable pour 57 patients (1 patient décédé avant J100 et 1 non prise de greffe) : 33 patients (57.9%) avaient un chimérisme total donneur et 23 patients un chimérisme mixte (40.4%), la donnée était manquante pour 1 patient (1.8%). Parmi ceux ayant un chimérisme mixte, celui-ci était inférieur à 50% pour 1 seul patient (4.3%) ayant évolué vers un rejet à M4. Le chimérisme à M6 était évaluable pour 54 patients (2 décès avant M6, 2 rejets avant M6 et 1 non prise de greffe) : 30 patients (55.6%) avaient un chimérisme total donneur, 22 patients un chimérisme mixte (40.7%), la donnée était manquante pour 2 patients (3.7%). Tous les chimérismes mixtes à 6 mois étaient supérieurs à 50% de cellules du donneur et 2 ont évolué vers un chimérisme 100% donneur à 1 an. A 1 an, le chimérisme était évaluable chez 49 patients (2 décès avant 1 an, 2 rejets avant 1 an, 1 non prise de greffe, 5 patients allogreffés il y a moins d'1 an) : 26 patients (53%) avaient un

chimérisme total donneur, 17 patients un chimérisme mixte (34.7%), la donnée était manquante pour 6 patients (12.2%). Parmi les patients ayant un chimérisme total donneur à 1 an, 2 ont par la suite présenté des chimérismes mixtes mais restant supérieurs à 90% et finalement de nouveau total donneur lors de la dernière visite pour l'un des deux. Le **tableau 13** illustre les chiffres d'hémoglobine et de réticulocytes à 1 an pour les 17 patients ayant un chimérisme mixte à cette date. A 1 an, tous les chimérismes mixtes étaient supérieurs ou égaux à 50% de cellules du donneur.

Un patient avait un chimérisme retrouvant 50% de cellules du donneur à 1 an sans autre chimérisme disponible dans la suite du suivi (595 jours). Les chimérismes à J100 puis M6 pour ce patient étaient respectivement de 83.9% et 54% de cellules du donneur. Ce patient était indépendant des transfusions depuis J100, cependant il a présenté plusieurs récurrences de priapisme pendant la première année de greffe. Sa dernière numération formule sanguine disponible (à 1 an et 7 mois de l'allogreffe) retrouve une hémoglobine normale à 12.4g/dL sans signes d'hémolyse (réticulocytes 58.8G/L, LDH 256UI/L, bilirubine totale à 14 $\mu$ M avec 9 $\mu$ M de bilirubine libre). Le taux d'hémoglobine S était inférieur à 3% à J100, M6 et 1 an. Il s'agissait d'une allogreffe génocentrique réalisée à 46 ans pour CVO malgré un programme d'échange transfusionnel mensuel. Le conditionnement était non myéloablatif (alemtuzumab + irradiation corporelle 300cGy). Le donneur n'était pas porteur du trait drépanocytaire. Parmi les patients ayant un chimérisme mixte à 1 an, au moins 1 autre chimérisme était disponible dans les suites pour 12 d'entre eux. Tous ont gardé un chimérisme mixte. La **figure 7** représente l'évolution du chimérisme au cours du temps pour ces patients.

Une patiente a présenté une décroissance progressive du chimérisme. Elle avait été allogreffée à 16.8 ans en génocentrique à partir d'un frère hétérozygote AS âgé de 34 ans (don de moelle osseuse). Seul le donneur était immunisé contre le CMV. Le conditionnement était myéloablatif (busulfan 12.8mg/kg + cyclophosphamide 200mg/kg + sérum anti-lymphocytaire 20mg/kg) avec une immunosuppression post-greffe par méthotrexate et ciclosporine. Elle avait présenté une GVH aiguë de grade I résolutive. Le chimérisme (% de cellules du donneur) était de 85% à J100, 71% à M6, 60% à 1 an puis 20% à 2 et 3 ans. Le dernier chimérisme disponible était de 12.6% à 4 ans et 4 mois de l'allogreffe. L'immunosuppression avait été arrêté à J128 de l'allogreffe. Le taux d'hémoglobine S a augmenté progressivement jusqu'à 64.8% à 3 ans de l'allogreffe. Le bilan biologique à 6 ans et 4 mois de l'allogreffe retrouve une

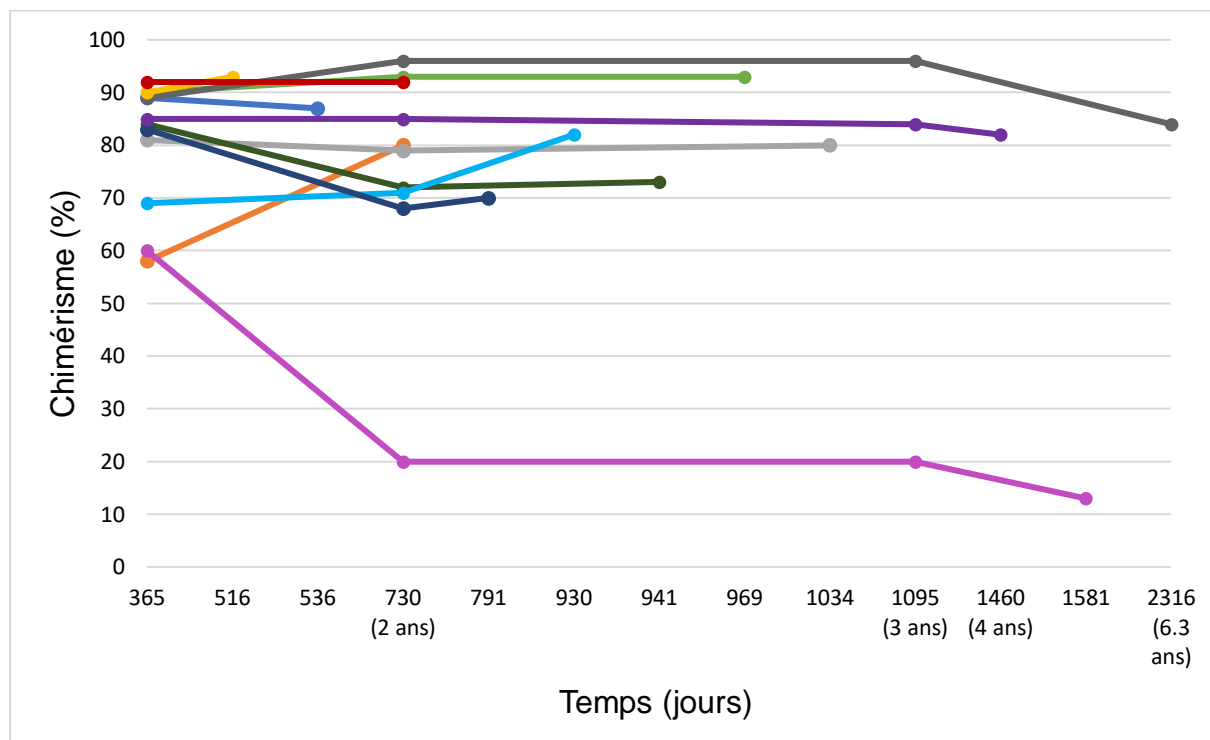
anémie à 9.1g/dL associée à une réticulocytose à 437.8G/L avec des LDH élevés à 556UI/L et une bilirubine libre élevée à 39µM. Jusqu'à la dernière consultation de suivi disponible à 6 ans et 4 mois de l'allogreffe, le diagnostic de rejet n'était pas encore posé, la patiente était indépendante des transfusions sans survenue de CVO mais une atteinte rénale était survenue tardivement avec insuffisance rénale et microalbuminurie. Aucune thérapeutique spécifique de la drépanocytose n'avait pour le moment été reprise.

Des analyses univariées ont été réalisées pour évaluer l'impact des facteurs pré- ou post-greffes sur le chimérisme à 1 an : l'utilisation de cellules souches issues du sang périphérique semblait plus souvent associée à un chimérisme mixte à 1 an qu'en cas de greffe à partir de moelle osseuse. Les analyses multivariées réalisées pour le chimérisme à 1 an (chimérisme total donneur pris en référence) ont inclus : la source des cellules souches hématopoïétiques, le nombre de produits sanguins labiles transfusés dans les 100 premiers jours (culots globulaires rouges et plaquettes), le nombre de CD34+ dans le greffon et le type de conditionnement. On retrouvait une association significative entre la réalisation d'un conditionnement d'intensité réduite ou non myéloablatif et un chimérisme total donneur à 1 an (OR = 0.09 ; IC95% = 0.01-0.89 ; p = 0.040). Il n'y avait pas d'autres résultats significatifs en analyse multivariée. Le **tableau 14**, présenté en annexe, reprend les principaux résultats des analyses univariées et les résultats des analyses multivariées.

	<b>Cohorte totale, n=17</b>	<b>Génoïdентique, n=15</b>	<b>Haploidentique, n=2</b>
<b>Hémoglobine (g/dL)</b>	12.9 (10.7-15.5)	12.5 (10.7-15.5)	13.4 (12.9-13.9)
<b>Réticulocytes (G/L)</b>	59.5 (13.2-211.9)	62.7 (13.2-211.9)	56.2

**Tableau 13 : Taux d'hémoglobine et de réticulocytes à 1 an chez les patients ayant un chimérisme mixte**

Ce tableau montre les taux d'hémoglobine et de réticulocytes à 1 an chez les patients ayant un chimérisme mixte à cette même date. Les chiffres sont des médianes (la parenthèse renseigne le minimum et le maximum). Les données sont manquantes pour les réticulocytes à 1 an pour 2 patients allogreffés en génoïdентique et 1 patient allogreffé en haploidentique.



**Figure 7 : Évolution des chimérismes mixtes au cours du temps**

Cette figure représente l'évolution des chimérismes pour les patients ayant un chimérisme mixte à 1 an et pour lesquels au moins 1 autre chimérisme était disponible dans les suites (12 patients). Chaque courbe correspond à 1 patient, les couleurs ont été attribuées de manière aléatoire.

## 9. Immunosuppression

L'immunosuppression a pu être arrêtée chez 45 patients (76.3%) dont 35 allogreffés en génoidentique (83.3%) et 10 allogreffés en haploidentique (58.8%). L'arrêt ou non des immunosuppresseurs n'est pas connu pour 1 patient allogreffé en génoidentique et la date exacte de l'arrêt est inconnue pour 2 patients allogreffés en génoidentique. Chez les patients ayant pu être sevrés du traitement immunosuppresseur, la durée médiane de prise était de 370 jours (46-2981) pour la cohorte globale, de 362 jours (95-2981) pour la cohorte génoidentique et 391.5 jours (46-552) pour la cohorte haploidentique. Chez les patients prenant toujours un traitement immunosuppresseur, la durée médiane de suivi était de 371 jours (49-1009) pour la cohorte totale, 253 jours (178-538) dans la cohorte génoidentique et 475 jours (49-1009) pour la cohorte haploidentique. Les analyses univariées retrouvaient une association entre la survenue d'une GVH aiguë ou chronique et la durée de l'immunosuppression, non confirmée en analyse multivariée (GVH aiguë : coefficient



de régression = 167.8, IC95% [-161.12;496.8], p = 0.308 ; GVH chronique : coefficient de régression = 337.6, IC95% [-19.2;694.4], p = 0.063).

## 10. Reconstitution hématopoïétique

Tous les patients sont sortis d'aplasie. La durée médiane de l'aplasie était de 21 jours (0-81) dans la cohorte totale. Elle était de 19.5 jours (0-81) et 26 jours (16-46) dans les cohortes génoidentiques et haploidentiques respectivement. Un patient, allogreffé en génoidentique et conditionné en non myéloablatif par alemtuzumab et irradiation corporelle totale faible dose, n'a jamais eu un seuil de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0.5G/L. 57 patients (96.6%) ont dépassé le seuil plaquettaire de 50G/L. Ce seuil n'a pas été atteint pour 1 patient allogreffé en génoidentique après un conditionnement myéloablatif classique et ayant présenté un rejet à J133 (seconde greffe réalisée à 7 mois). Les données sur la reconstitution plaquettaire étaient manquantes pour 1 patient. La durée médiane d'obtention du seuil plaquettaire de 50G/L était de 26 jours dans la cohorte globale (0-266), la cohorte génoidentique (0-266) et la cohorte haploidentique (9-104). 8 patients allogreffés en non myéloablatif après un conditionnement par alemtuzumab et irradiation corporelle totale faible dose n'ont jamais eu une numération plaquettaire inférieure à 50G/L.

Les données transfusionnelles dans les 100 premiers jours ont été collectées, elles sont manquantes pour 6 patients (5 allogreffés en génoidentique, 1 en haploidentique). La médiane de transfusion en CGR était de 6 culots dans la cohorte globale (0-33), 4 culots dans la cohorte génoidentique (0-33) et 7 culots dans la cohorte haploidentique (2-20). La médiane de transfusion en plaquettes était de 8 culots dans la cohorte globale (0-84), 9 culots dans la cohorte génoidentique (0-84) et 8 dans la cohorte haploidentique (2-18).

La dépendance transfusionnelle était analysable pour 58, 57 et 51 patients à J100, M6 et 1 an respectivement. A J100, 9 patients (15.5%) étaient toujours dépendants des transfusions dont 7 patients (16.7%) allogreffés en génoidentique et 2 patients (12.5%) allogreffés en haploidentique. Les analyses univariées suggéraient une association de la dépendance transfusionnelle à J100 avec le « sexe mismatch » et les conditionnements myéloablatifs. Il n'y avait pas d'impact retrouvé avec l'incompatibilité ABO. Les analyses multivariées ne confirmaient pas ces résultats. Les résultats des analyses uni- et multivariées sont rapportés en annexe dans le **tableau**

**15.** A M6, 6 patients (10.5%) étaient toujours dépendants des transfusions dont 3 patients (7.3%) allogreffés en génoidentique et 3 patients (18.6%) allogreffés en haploidentique. A 1 an, une patiente (2%) était toujours dépendante des transfusions en CGR, il s'agissait d'une allogreffe haploidentique (6.7%). Elle avait été réalisée à 36 ans pour une drépanocytose avec CVO nombreuses malgré échanges transfusionnels et traitement médicamenteux optimal. Le greffon, compatible ABO, obtenu à partir d'un don de cellules souches périphériques de la mère âgée de 63 ans contenait  $2.2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg et  $4.9 \times 10^8$  cellules nucléées totales/kg. Un conditionnement non myéloablatif avait été réalisé (cyclophosphamide pré-greffe 29mg/kg, fludarabine 150mg/m<sup>2</sup> et sérum anti-lymphocytaire 5mg/kg). La prévention de la GVH était réalisée par du cyclophosphamide post-allogreffe, du mycophénolate mofétil et du sirolimus. L'aplasie avait duré 21 jours et les plaquettes étaient supérieures à 50G/L au vingt-et-unième jour. Elle avait reçu 7 CGR et 5 transfusions plaquettaires les 100 premiers jours. Elle avait présenté une GVH aiguë grade III cutanée et digestive ayant persisté au-delà de J100 et résolutive à 1 an et 3 mois avec arrêt des immunosuppresseurs. Le chimérisme était total donneur dès J100 et stable à 1 an. La dépendance transfusionnelle était multifactorielle (reconstitution lente, carence martiale, infections à répétition et notamment cystites à BK virus). Lors de la dernière visite (1 an et 5 mois), la patiente était sevrée des transfusions avec une hémoglobine à 11.8g/dL et des réticulocytes à 45G/L. Les analyses statistiques n'ont pas été réalisées pour la dépendance transfusionnelle à M6 et 1 an du fait d'un nombre faible d'événements.

L'évolution de l'hémoglobine pendant la première année est exposée en annexe (**tableau 16**), de même que la reconstitution hématologique lors de la dernière visite (**tableaux 17, 18 et 19**).

## **11. Infections et autres complications post-allogreffes**

### ***a. Infections post-greffes***

Deux patients n'ont pas présenté d'infection post-allogreffe, il s'agissait d'allogreffes génoidentiques après un conditionnement myéloablatif classique. Ces 2 patients avaient reçu un traitement immunosuppresseur par ciclosporine pendant un peu plus de 11 mois pour l'un et 1 an et 6 mois pour l'autre. Les données concernant

les infections post-allogreffe étaient manquantes pour 1 patient. Cent-cinquante-sept infections ont été rapportées sur l'ensemble de la cohorte avec 67.5% d'infections précoces (avant J100), 12.7% d'infections tardives (après J100) et 19.8% d'infections non datables. Un décès était de cause infectieuse, en rapport avec une infection neuroméningée. Les infections présentées par les patients étaient des infections classiquement retrouvées en contexte d'allogreffe. 38.9% étaient des infections bactériennes avec notamment 6 infections à *Pseudomonas aeruginosa*, 6 colites à *Clostridium difficile* et 14 infections à *Staphylocoque spp.* 20.4% des infections étaient à CMV et 8.3% secondaires au *virus d'Epstein-Barr*. Parmi les autres infections virales, il y a eu 8 cystites à *BK virus*, 4 infections à *Herpesvirus humain de type 6 (HHV6)*, 3 infections à *Herpes simplex virus* (dont une péricardite) et 4 infections au *virus zona-varicelle*. 7.6% des infections étaient des infections respiratoires virales et 3.2% des infections digestives virales. Trois infections fongiques ont été rapportées dans notre cohorte dont 1 pneumocystose. Aucun patient n'a présenté d'infection aspergillaire après la première allogreffe. Deux infections parasitaires étaient retrouvées dans la cohorte dont 1 cryptosporidiose. 6.4% des infections étaient non documentées.

#### **b. Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)**

Six syndromes d'encéphalopathie postérieure réversible (10.2%) étaient recensés dans notre cohorte. Quatre ont été attribués à la ciclosporine dont 1 patient ayant présenté un état de mal épileptique. Un PRES a été attribué à la corticothérapie (prescrit pour syndrome d'activation macrophagique compliquant une infection à HHV6) chez une patiente allogreffée en haploidentique après un conditionnement d'intensité réduite. La prophylaxie de la GVH chez cette patiente était du cyclophosphamide post-allogreffe, du mycophénolate mofétil et du sirolimus qui était encore pris à 1 an de l'allogreffe. Un PRES est survenu en contexte d'aggravation de néphropathie drépanocytaire chez un patient recevant une prophylaxie de la GVH par mycophénolate mofétil et sirolimus qui n'a pas été incriminé (sirolimus poursuivi plus d'un an après la greffe).

On peut noter que dans la cohorte globale, 26 patients (44.8%) avaient une vasculopathie cérébrale connue avant l'allogreffe sur 58 patients pour lesquels l'information était disponible. Parmi les 6 patients ayant eu un PRES, 3 avaient un antécédent de vasculopathie cérébrale : 2 patients présentaient des sténoses et 1

patient avait eu un accident ischémique transitoire. La vasculopathie cérébrale était l'indication de l'allogreffe pour 2 de ces patients. Un patient avait une néphropathie drépanocytaire avant l'allogreffe avec insuffisance rénale chronique de stade 2.

A noter que 2 autres patients ont présenté, pour l'un, un pic hypertensif sous ciclosporine à J1 de l'allogreffe compliqué d'hémorragie méningée et, pour l'autre, un état de mal épileptique sous ciclosporine, sans PRES. Ces 2 patients avaient des antécédents de vasculopathie cérébrale : présence d'anévrismes pour le premier patient (découverts lors du bilan pré-greffe) et lésions ischémiques asymptomatiques associées à un syndrome de Moya-Moya pour le second. Le premier patient avait également une néphropathie drépanocytaire avec protéinurie avant l'allogreffe et une hypertrophie ventriculaire gauche sans insuffisance cardiaque.

### ***c. Progression des complications chroniques drépanocytaires***

Sur 58 patients (données manquantes pour 1 patient), 9 patients avaient une néphropathie drépanocytaire avant l'allogreffe : 8 avaient une protéinurie et 1 patient avait une insuffisance rénale chronique de stade 2. L'atteinte rénale a progressé en post-greffe chez 2 patients :

- Un des deux patient avait une insuffisance rénale chronique en pré-greffe (débit de filtration glomérulaire à 83mL/min).. Il avait reçu une allogreffe génoidentique à l'âge de 27 ans, avec un conditionnement non myéloablatif (cyclophosphamide + fludarabine + sérum anti-lymphocytaire + irradiation corporelle totale faible dose) avec une prophylaxie de la GVH par mycophénolate mofétil et sirolimus. En post-greffe, une hypertension artérielle est apparue compliquée d'un épisode d'hypertension artérielle maligne avec PRES. L'insuffisance rénale s'est majorée secondairement avec un débit de filtration glomérulaire à 62mL/min puis une nouvelle dégradation a été objectivée à plus de 4 ans de l'allogreffe avec une créatininémie à 236µM en cours de bilan lors du dernier suivi. Le patient présentait lors du dernier suivi un chimérisme total donneur avec un taux d'hémoglobine S stable à 40% (donneuse hétérozygote), il n'a pas représenté de crises vaso-occlusives depuis l'allogreffe.
- La deuxième patiente avait reçu une allogreffe génoidentique après un conditionnement myéloablatif (busulfan + fludarabine + sérum anti-

lymphocytaire) à l'âge de 16 ans. La prophylaxie de la GVH était assurée par du méthotrexate initialement, et de la ciclosporine pendant 1 an. Cette patiente présentait une protéinurie en pré-greffe qui s'est aggravée après l'allogreffe sans insuffisance rénale, avec réalisation d'une ponction biopsie rénale retrouvant la néphropathie drépanocytaire. Le délai d'apparition de l'aggravation de la protéinurie après l'allogreffe n'est pas connu chez cette patiente dont la dernière visite a été réalisée à 4 ans et 9 mois. Le chimérisme pour cette patiente était 100% donneur tout au long du suivi, avec un taux d'hémoglobine S nul.

On peut souligner qu'il n'a pas été rapporté d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë pour les autres patients ayant une atteinte rénale préalablement à la greffe.

Trois patients sans néphropathie drépanocytaire connue en pré-greffe ont présenté une atteinte post-allogreffe :

- L'une a présenté un syndrome néphrotique post-allogreffe avec protéinurie sans insuffisance rénale ayant motivé le remplacement du sirolimus par la ciclosporine. Cette atteinte a été classée comme néphropathie drépanocytaire. L'allogreffe avait été réalisée à l'âge de 33 ans, à partir d'un donneur génoidentique non porteur du trait drépanocytaire, avec un conditionnement non myéloablatif (cyclophosphamide + fludarabine + sérum anti-lymphocytaire + irradiation corporelle totale faible dose). Le suivi disponible pour cette patiente était de 2 ans, la date d'apparition de la protéinurie n'était pas connue. Les chimérismes pour cette patiente étaient mixtes jusqu'à 1 an : 74% donneur à J100, 69% donneur à M6. L'hémoglobine S était à 3% à J100 et M6 puis nulle à 1 an. En post-greffe, la patiente n'a pas présenté de crises vaso-occlusives et était indépendante des transfusions avec une hémoglobine à 11.5g/dL à 2 ans de l'allogreffe sans stigmates biologiques d'hémolyse.
- Une autre patiente, allogreffée à 16 ans en génoidentique après un conditionnement myéloablatif (busulfan + cyclophosphamide + sérum anti-lymphocytaire) a présenté à plus de 6 ans de l'allogreffe une insuffisance rénale chronique avec microalbuminurie. Elle avait reçu de la ciclosporine pour la prévention de la GVH et l'immunosuppression avait été arrêtée à 4 mois et 6 jours post-allogreffe. Le chimérisme était mixte tout au long du suivi, au-dessus de 50% de cellules du donneur jusqu'à 1 an puis de 20% à 2 et 3 ans post-allogreffe. Le taux d'hémoglobine S était de 64% à 3 ans de l'allogreffe et

l'hémoglobine au dernier suivi (6 ans et 4 mois) était de 9.1g/dL avec des signes biologiques d'hémolyse. Elle était indépendante des transfusions et n'a pas présenté de crises vaso-occlusives en post-allogreffe.

- La troisième patiente avait été allogreffée à 18 ans en génoidentique après un conditionnement myéloablatif (busulfan + cyclophosphamide + sérum anti-lymphocytaire). Le suivi post-greffe a été marqué par l'apparition d'une insuffisance rénale chronique modérée. Elle avait reçu de la ciclosporine pendant 11 mois et 27 jours pour la prophylaxie de la GVH. Elle présentait un chimérisme total donneur jusqu'à 2 ans après l'allogreffe (pas de contrôle depuis). Elle avait été transfusée jusqu'à 6 mois post-allogreffe du fait d'une reconstitution hématopoïétique lente. Elle n'avait pas présenté de crise vaso-occlusive en post-greffe. Le donneur était hétérozygote pour la drépanocytose, expliquant un taux d'hémoglobine S à 26% à 2 ans de l'allogreffe. A 2 ans et 8 mois de l'allogreffe, l'hémoglobine était à 12.8g/dL sans élévation de la bilirubine totale. La date d'apparition de l'insuffisance rénale n'est pas connue chez cette patiente, pour laquelle un suivi était disponible jusqu'à 4 ans après l'allogreffe.

Sur 58 patients (données incomplètes pour 1 patient), 17 patients avaient une atteinte cardiovasculaire secondaire à la drépanocytose avant l'allogreffe : 9 patients avaient une cardiopathie hypertrophique sans insuffisance cardiaque, 1 patient avait une hypertension artérielle, 3 patients avaient une hypertension artérielle pulmonaire chronique et 4 patients avaient eu un épisode d'hypertension artérielle pulmonaire aiguë lors d'une CVO ou d'un syndrome thoracique aigu. Il n'a pas été rapporté d'événements cardiologiques pour ces patients en post-allogreffe. L'évaluation cardiaque et échocardiographique post-allogreffe n'a pas été recueillie de manière systématique.

Un patient sans antécédent cardiaque a présenté une insuffisance cardiaque secondaire à la drépanocytose en post-allogreffe. Il avait été allogreffé à 28 ans en génoidentique après un conditionnement myéloablatif (busulfan + cyclophosphamide + sérum anti-lymphocytaire) avec une prophylaxie de la GVH par méthotrexate et ciclosporine. Le chimérisme était 100% donneur pendant tout le suivi (dernier chiffre disponible à 6 ans et 9 mois post-allogreffe) avec un taux d'HbS autour de 30% en rapport avec le trait drépanocytaire porté par la donneuse. Ce patient a par ailleurs

présenté une GVH chronique pulmonaire pour laquelle l'immunosuppression a pu être arrêtée à 8 ans. Il a également présenté un diabète cortico-induit en post-greffe.

Un patient, sans antécédent cardiologique, a présenté une toxicité cardiaque lors du conditionnement myéloablatif par busulfan, cyclophosphamide et sérum anti-lymphocytaire, avec une évolution favorable.

Une patiente a présenté un Tako-Tsubo en post-allogreffe. Elle avait reçu un conditionnement non myéloablatif par cyclophosphamide, fludarabine, sérum anti-lymphocytaire et irradiation corporelle totale faible dose pour une allogreffe haploidentique. La prophylaxie de la GVH reposait sur du cyclophosphamide post-allogreffe, du mycophénolate mofétil et du sirolimus. Elle n'avait pas d'antécédent cardiologique en pré-greffe.

Une patiente âgée de 16 ans, sans antécédent cardiologique, a présenté un bloc auriculoventriculaire de second degré sous busulfan à dose myéloablative avec un retour en rythme sinusal à J4.

Sur 58 patients pour lesquels les données étaient disponibles, 23 patients présentaient une hémochromatose pré-allogreffe. Parmi eux, 17 recevaient ou avaient reçu un traitement chélateur, 5 n'avaient jamais été traités et l'information sur le traitement de l'hémochromatose était absente pour 1 patient. Le bilan d'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque et hépatique en pré-greffe réalisé chez 16 d'entre eux, ne retrouvait aucune atteinte d'organe pour 2 patients, 14 patients avaient une surcharge hépatique et aucun n'avait d'atteinte cardiaque. Ce bilan d'imagerie n'avait pas été réalisé pour les 7 autres patients dont l'un avait une cirrhose débutante connue d'origine possiblement mixte (auto-immune et hémochromatose). Chez ces 23 patients, 47.8% ont reçu un conditionnement non myéloablatif ou d'intensité réduite (11 patients) et 52.2% un conditionnement myéloablatif (12 patients). Pour ces mêmes patients, la moyenne de CGR transfusés dans les 100 premiers jours était de 7.3 culots (0 à 22 CGR). Un traitement de l'hémochromatose a été repris après l'allogreffe chez au moins 4 patients : des saignées ont été débutées après obtention d'une reconstitution hématopoïétique suffisante. Dans les 100 premiers jours de greffe, ils avaient été transfusés respectivement de 9, 3, 5 et 2 CGR et étaient indépendants des transfusions au-delà. L'un d'eux avait une atteinte hépatique et possiblement cardiaque mise en évidence par IRM en post-allogreffe (pas d'examen de référence avant la greffe). Une hémochromatose post-transfusionnelle a été mise en évidence après l'allogreffe chez 9 des 35 patients n'ayant pas de surcharge martiale connue

avant. Sept ont été traités en post-greffe : 4 par saignées et 3 par traitement chélateur du fer. Dans les 100 premiers jours de l'allogreffe, ils avaient été transfusés respectivement de 14.8 CGR en moyenne (7 à 33 CGR) contre 6.9 CGR en moyenne pour l'ensemble de la cohorte (donnée disponible pour 53 patients). Sur ces 9 patients, 8 avaient reçu un conditionnement myéloablatif pour l'allogreffe. L'hémochromatose post-transfusionnelle a été mise en évidence pour l'une d'entre eux après une deuxième allogreffe : elle avait reçu 33 CGR à J100 lors de la première greffe et 4 à J100 pendant la seconde avec une dépendance transfusionnelle persistante à 6 mois (et même à 1 an en contexte chirurgical).

Sur les 58 patients pour lesquels les données étaient disponibles, 17 patients avaient un antécédent d'ostéonécrose avant l'allogreffe avec une moyenne de 2.2 sites atteints (1 à 5). Parmi ces patients, 4 gardaient des douleurs séquellaires après l'allogreffe et 5 ont eu la mise en place d'une prothèse totale de hanche en post-allogreffe, pour une ostéonécrose déjà connue.

Une patiente ayant une ostéonécrose de la tête fémorale gauche avant la greffe a présenté d'autres localisations d'ostéonécrose en post-allogreffe. Il s'agit d'une patiente allogreffée 2 fois pour cause de rejet et pour laquelle le chimérisme était total donneur tout au long du suivi (6.7 ans) avec une hémoglobine S entre 30 et 40% du fait d'un donneur hétérozygote pour la drépanocytose.

Deux patients n'ayant pas d'ostéonécrose connue avant allogreffe ont présenté des localisations secondaires après la greffe : un patient avait un chimérisme mixte entre 80 et 85% tout au long du suivi (5.2 ans) avec une hémoglobine S inférieure à 2% (donneur H $\beta$ thal<sup>0</sup>) et l'autre avait un chimérisme mixte (93%) à J100 puis total donneur jusqu'à 6 ans après l'allogreffe avec un taux d'hémoglobine S nul.

Trois patients présentaient une consommation chronique d'opioïdes avant l'allogreffe qu'il s'agisse de syndromes douloureux chroniques ou d'authentiques addictions. La consommation d'opioïde a pu être arrêtée pour l'un de ces patients malgré la persistance de douleurs chroniques.

#### ***d. Autres complications post-allogreffe***

Un patient a présenté un premier épisode de thrombose veineuse profonde après l'allogreffe. Une patiente a présenté une pancréatite aiguë associée à une angiocholite à 7 mois de l'allogreffe. L'origine lithiasique ou non n'était pas connue.



Elle présentait une chimérisme à 93% de cellules du donneur à J100 puis 100% donneur à partir de M6. Les réticulocytes chez cette patiente étaient à 134G/L à J100 et 239G/L à M6 chez une patiente traitée par saignée pour hémochromatose (hémoglobine à 10.9g/dL à M6). Trois patients ont développé un diabète après l'allogreffe, 2 étant cortico-induits.

Six patients avaient un antécédent de maladie auto-immune ou inflammatoire avant l'allogreffe. Deux avaient une cholangite sclérosante. Pour l'un, les perturbations du bilan hépatique persistaient en post-allogreffe, il avait également présenté une GVH chronique cutanée, digestive et hépatique résolutive au bout de 10 mois et 27 jours. Pour l'autre patient, la cholangite était associée en pré-greffe à une rectocolite hémorragique traitée par infliximab 3 mois avant la greffe, il a présenté une GVH aiguë digestive et hépatique grade IV ayant entraîné le décès à J49. Une patiente avait un antécédent de maladie de Kikuchi traitée et de polyarthrite non étiquetée traitée par anti-TNF alpha, associée à des marqueurs lupiques et une anémie hémolytique auto-immune. Elle a présenté une poussée de sa maladie auto-immune en post-allogreffe en contexte de rejet (détaillé plus bas dans le paragraphe « secondes greffes »). Un patient avait des marqueurs lupiques associés à des signes articulaires nécessitant un traitement par hydroxychloroquine en pré-greffe : les facteurs anti-nucléaires étaient toujours positifs en post-greffe à 1/800 mais l'hydroxychloroquine avait pu être arrêté. Un autre patient était traité par hydroxychloroquine pour une suspicion de « syndrome des IgG4 », ce traitement avait pu être arrêté en post-greffe. Il présentait également un goitre multinodulaire ayant évolué, en post-greffe vers une maladie d'Hashimoto. Une patiente avait un antécédent d'uvéite antérieure aiguë non étiquetée, sans récurrence après l'allogreffe. Sur les 6 patients ayant un antécédent de maladie auto-immune ou inflammatoire avant la greffe, 2 ont présenté une GVH aiguë ou chronique et celle-ci concernait les organes touchés par la maladie auto-immune (il s'agit des 2 patients ayant une cholangite sclérosante). Deux patients ont présenté une manifestation classée « auto-immune » en post-allogreffe, sans antécédent préalable : une patiente a présenté un tableau de myosite secondairement résolutif, sans GVH et un patient a développé un vitiligo post-allogreffe en contexte de GVH aiguë cutanée grade II puis de GVH chronique musculo-squelettique, des muqueuses et pulmonaire pour laquelle le traitement immunosuppresseur est toujours en cours à 2.7 ans de l'allogreffe. Une patiente a présenté une anémie hémolytique allo-immune en contexte d'allogreffe haploidentique avec incompatibilité ABO majeure. Un

traitement par corticothérapie et immunoglobulines intraveineuses avait permis l'obtention d'une rémission de la cytopénie auto-immune mais un traitement par rituximab avait dû être instauré à presque 6 mois de l'allogreffe (4 perfusions) devant une récurrence à l'arrêt des immunoglobulines. L'anémie hémolytique avait nécessité la transfusion de 20 CGR dans les 100 premiers jours de greffe et était responsable d'une dépendance transfusionnelle persistante à M6, résolutive dans les suites sous érythropoïétine.

## **12. Fertilité**

Sur les 59 patients, 47 ont bénéficié de mesures de conservation des gamètes avant l'allogreffe. Celles-ci avaient parfois été réalisées antérieurement à la mise sous hydroxyurée et n'étaient alors pas systématiquement refaites, notamment si la qualité des prélèvements étaient satisfaisantes. Chez les hommes, une cryoconservation de sperme était réalisée le plus souvent. Quatre patients avaient eu une pulpectomie testiculaire, dont l'un du fait d'un échec de la conservation de sperme. Chez les femmes, la cryoconservation de tissu ovarien était pratiquée le plus souvent. Deux patientes ont eu une ponction d'ovocyte (suivi d'une cryoconservation de tissu ovarien pour l'une d'elles). Cinq patients n'ont pas eu de mesures de préservation de gamètes : 1 homme âgé de 35 ans ayant eu un échec de conservation de sperme, 2 patientes âgées de 15 et 19 ans allogreffées fin 2019 du fait d'un conditionnement non myéloablatif par alemtuzumab et irradiation corporelle totale de 300cGy, 1 femme sans désir de grossesse avec antécédent de ligature des trompes, 1 femme âgée de 36 ans pour une cause non connue. Pour les 2 patientes n'ayant pas eu de prélèvement de gamètes du fait de la faible intensité du conditionnement, il était prévu une réévaluation à distance de l'allogreffe et de l'immunosuppression avec possibilité de congélation d'ovocytes matures après stimulation à ce moment-là. Les données sur la réalisation ou non de mesures de préservation de la fertilité sont manquantes pour 7 patients.

Parmi les 31 femmes de la cohorte, 2 ont eu une grossesse spontanée après l'allogreffe. La grossesse a été menée à terme pour l'une des patientes, une interruption volontaire de grossesse a été réalisée chez la seconde. Ces patientes avaient respectivement 28 et 20 ans au moment de l'allogreffe. La première avait reçu un conditionnement non myéloablatif avec du cyclophosphamide à 50mg/kg, de la fludarabine à 150mg/m<sup>2</sup>, 10.5mg/kg de sérum anti-lymphocytaire et une irradiation

corporelle totale de 200cGy. L'autre patiente avait reçu un conditionnement d'intensité réduite comprenant du cyclophosphamide 29mg/kg, de la fludarabine 150mg/m<sup>2</sup>, du thiotepa 10mg/kg, du sérum anti-lymphocytaire à 4.5mg/kg et une irradiation corporelle totale de 200cGy.

### **13. Secondes greffes**

Sur les 3 patients ayant eu un rejet ou une non prise de greffe, 2 patients ont été greffés.

La première patiente est celle ayant présenté une non prise de greffe après une allogreffe haploidentique conditionnée en non myéloablatif (cf. supra). Une seconde greffe a été réalisée à 1 an et 3 mois de la première. Il s'agissait d'une allogreffe phénoïdétique avec incompatibilité ABO mineure et sexe mismatch. Un conditionnement non myéloablatif avec de l'alemtuzumab 1mg/kg et une irradiation corporelle totale de 300cGy avait été réalisée. Il n'y avait pas eu de prise de greffe et la patiente était toujours en aplasie à 1 mois. Une troisième allogreffe a été réalisée avec le même donneur à J33 après un conditionnement d'intensité réduite avec du cyclophosphamide 200mg/kg et 20mg/kg de sérum anti-lymphocytaire, sans plus de succès. Une quatrième allogreffe à partir de sang de cordon non apparenté avec incompatibilité ABO majeure a été réalisée à J32 de la précédente après perfusion de sérum anti-lymphocytaire 300mg/kg avec une sortie d'aplasie à J27 et un chimérisme à 79.2% donneur à J30. La patiente est décédée à J38 d'une infection fongique (aspergillose pulmonaire invasive compliquée d'hémorragie intra-alvéolaire).

La seconde patiente ayant reçu une seconde greffe avait présenté un rejet de greffe à J133 de la première en contexte d'immunosuppression rendue difficile par la survenue d'un PRES sévère (période transitoire sous corticothérapie seule). La deuxième allogreffe a été réalisée à 7 mois de la première, à partir de cellules souches du sang périphérique du même donneur (génénoïdétique). Le conditionnement était non myéloablatif et comprenait du cyclophosphamide 60mg/kg, de la fludarabine 120mg/m<sup>2</sup>, du sérum anti-lymphocytaire 7.5mg/kg et une irradiation corporelle totale de 200cGy. La prévention de la GVH était assurée par de la corticothérapie, du mycophénolate mofétil et de l'évérolimus. La sortie d'aplasie avait été observée à J9 et les plaquettes étaient supérieures à 50G/L à J23. Le chimérisme était 100% donneur à J100, ce qui était toujours le cas à 5 ans et 5 mois de l'allogreffe. La patiente n'a

présenté ni GVH aiguë ni GVH chronique. Elle a dû bénéficier d'un traitement chélateur du fer en post-allogreffe devant une hémochromatose secondaire. Elle n'a pas présenté de crise vaso-occlusive et est guérie de la drépanocytose. Lors de la dernière consultation, l'hémoglobine était à 14.3g/dL, avec une hémoglobine S à 40.7% (donneur hétérozygote pour l'hémoglobine S).

#### **IV- Discussion**

Ce travail retrouve une survie globale de 96.6% à 1 an et sans événements de 72.6% à 1 an après allogreffe chez des patients drépanocytaires adultes. En dehors du nombre de CD3<sup>+</sup> dans le greffon, nous n'avons pas retrouvé d'impact significatif de facteurs pré- ou post-greffe sur la survie sans événements à 1 an, notamment pas d'impact de l'âge du receveur ni de l'intensité du conditionnement. Nous ne retrouvons également pas d'éléments significatifs pour une toxicité excessive des allogreffes haploidentiques par rapport aux allogreffes génoidentiques.

Le caractère rétrospectif, le faible nombre de patients ainsi que d'événements ont limité ici les analyses statistiques. Le petit nombre de patients reflète la fréquence de cette pratique en France dans cette pathologie, qui reste rare à l'échelle de la population française. Le nombre plus important d'allogreffes depuis 2015 retrouvé dans notre étude peut suggérer une augmentation de ces pratiques. Nous n'avons pas observé de différences significatives en termes de complications post-greffe entre les cohortes génoidentiques et haploidentiques mais la grande différence d'effectif entre ces 2 groupes ne nous permet pas de conclure. L'hétérogénéité de la durée des suivis, ainsi que des données manquantes ont également compliquées l'analyse. Les différences de prise en charge entre les centres, notamment concernant le suivi biologique post-allogreffe, peuvent en partie expliquer les données manquantes. Toutes les données concernant les critères de jugement principaux étaient cependant présentes. Le nombre de patients analysables à 1 an reste également important (51 patients soit 86.4% de la cohorte initiale) et tient compte des 5 patients allogreffés depuis moins d'un an, des 2 patients décédés au cours de la première année de greffe et de la patiente ayant été greffée à M7 de la greffe (censurée à cette date). Les analyses réalisées à 1 an sont donc un bon reflet de l'ensemble de la cohorte. Malgré des données manquantes, nous avons choisi de conserver un maximum de patients

car un autre intérêt de ce travail était l'analyse descriptive d'une cohorte de patients drépanocytaires allogreffés adultes, rarement retrouvée dans la littérature.

Notre étude multicentrique est une des rares études abordant spécifiquement l'allogreffe dans la maladie drépanocytaire chez les patients adultes. Elle permet d'analyser les pratiques des 8 dernières années, en France principalement, dans cette population. De telles études sont nécessaires afin de mettre en lumière les progrès réalisés mais également les problématiques persistantes. Nous avons pu recueillir un grand nombre de paramètres, notamment sur les caractéristiques de la drépanocytose, ce qui peut manquer dans d'autres études.

Nous retrouvons dans notre étude une survie globale similaire ou supérieure à celles rapportées dans les principales études concernant l'allogreffe chez les patients drépanocytaires adultes (**tableau 2**). La survie sans événements semble basse (72.6% à 1 an) dans notre cohorte, cela s'explique par notre choix d'inclure la GVH chronique dans la définition des « événements ». La GVH chronique était cependant résolutive chez 61.5% des patients : la morbidité est donc probablement surestimée par notre calcul de la survie sans événements. Classiquement, la survie sans événements chez les patients allogreffés pour drépanocytose correspond aux patients en vie et ayant une prise de greffe durable. Si l'on suit cette définition, nous obtenons une survie sans rejet de greffe de 91.5% à 1 an dans notre cohorte. Notre choix d'ajouter la GVH chronique fait sens car, au-delà de l'obtention d'un taux de décès le plus faible possible et d'une prise de greffe stable dans le temps, la réduction du risque de GVH chronique est un des enjeux majeurs pour l'allogreffe des patients drépanocytaires, notamment chez les adultes, qui sont plus à risque. Dans les cohortes d'adultes, la survie sans événements « classique » varie entre 86 et 100% à 1 ou 2 ans et est de 81% à 4 ou 5 ans dans la littérature(57,98,104,105,116,118). Une étude, réalisée dans une cohorte de 125 adultes drépanocytaires, a intégré la GVH chronique extensive à la survie sans événements et retrouvait une survie sans événements de 81% à 4 ans(118). Par ailleurs, dans l'étude de Gluckman *et al.* la survie sans événements, sans prendre en compte la GVH chronique, était de 81% à 5 ans chez les patients de plus de 15 ans allogreffés en génoidentique mais la survie sans GVH aiguë grade III/IV ni GVH chronique extensive était de 77%(57). Ces chiffres se rapprochent davantage de nos résultats, sachant que nous avons également comptabilisé les formes non extensives de GVH chronique. Dans notre cohorte, si l'on considère le décès, le rejet, la non prise de greffe et les GVH chroniques extensives

uniquement, la survie sans événements est de 77.8% à 1 an, sachant que certaines GVH extensives ont par la suite été résolutive. Par ailleurs, dans l'étude de Eapen *et al.*, pour laquelle les types de greffe rapportés sont, comme dans la nôtre, hétérogènes, la survie sans événements était de 75.6% dans la cohorte des 418 patients âgés de plus de 13 ans(83). Ce chiffre est comparable au nôtre alors que la GVH chronique n'était pas prise en compte pour la survie sans événements dans l'étude d'Eapen *et al.* Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les cohortes génoidentique et haploidentique pour la survie sans événements sachant que l'effectif de la cohorte haploidentique était faible. Cependant il existe une différence de presque 20% sur la survie sans événements entre ces 2 groupes, en faveur de l'allogreffe génoidentique, avec des résultats proches de la significativité en analyse univariée. Eapen *et al.* faisait un constat similaire sur l'ensemble de leur cohorte d'enfants et d'adultes : la survie sans événements était de 89% à 3 ans en cas de greffe génoidentique et de 49% à 3 ans en cas de greffe haploidentique avec une différence retrouvée significative entre les 2 groupes(83). Dans notre étude, cette différence peut s'expliquer par une proportion plus importante de GVH chronique dans la cohorte haploidentique (mais seule 1 était extensive dans ce groupe contrairement à la cohorte génoidentique). Notre étude met en évidence un possible impact pronostique du nombre de lymphocytes CD3<sup>+</sup> sur la survie sans événements. Le rôle pronostique des lymphocytes T dans l'allogreffe est controversé, d'une part ils sont nécessaires à la prise de greffe et à l'effet du greffon contre les cellules malignes, d'autres part, ils sont pourvoyeurs de GVH. Des protocoles de greffe avec tri des lymphocytes T sont d'ailleurs réalisés, notamment en contexte de pathologie non maligne où l'effet « graft versus leukemia » n'est pas recherché(120). A l'inverse, certaines études sont en faveur d'un rôle pronostique favorable des lymphocytes T dans l'allogreffe, sans sur-risque de GVH sévère(121,122). Des tels résultats pourraient s'expliquer par le fait que les lymphocytes CD3<sup>+</sup>, outre les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> alloréactifs, comprennent également d'autres sous-populations, comme les lymphocytes T régulateurs dont le rôle bénéfique contre la GVH est proposé(123). Le rôle des lymphocytes T dans la prise de greffe pourrait également expliquer ces résultats. Dans notre étude, le nombre de données manquantes pour la quantité de CD3<sup>+</sup> peut avoir induit un biais. Des études prospectives à plus grande échelle, chez des adultes drépanocytaires, et dédiées sont nécessaires pour conclure.

Concernant la mortalité, 2 patients sont décédés après une première allogreffe et 1 patient après une quatrième allogreffe. Ces décès étaient directement liés au traitement. La proportion est comparable à celles décrites dans la littérature (**tableau 2**). Pour les deux premiers patients, ils étaient âgés de moins de 20 ans à l'allogreffe et sont décédés précocement dans la première année suivant la transplantation. Alors que l'âge représente souvent un frein à l'allogreffe, il est intéressant de noter qu'il n'y a pas eu de décès chez les patients âgés de plus de 30 ans qui représentent 15% de notre cohorte. Le taux de non prise de greffe et de rejet est également comparable aux études les plus récentes dans la littérature (**tableau 2**).

En ce qui concerne la réaction du greffon contre l'hôte, 22% de notre cohorte a présenté une GVH chronique. Cette proportion est plus importante que celles retrouvées dans la majorité des cohortes d'adultes drépanocytaires allogreffés disponibles dans la littérature (**tableau 2**). La majorité de ces cohortes concernent des allogreffes génoidentiques uniquement et pour les cohortes haploidentiques, l'effectif est en général plus faible que celui de notre cohorte et avec un taux de rejet ou non prise de greffe plus important (**tableau 2**). Dans l'étude de Bernaudin *et al.*, 29.7% des patients drépanocytaires âgés de 15 à 30 ans allogreffés en génoidentique entre 1988 et 2012 avaient présenté une GVH chronique. Ces résultats sont en faveur d'une réduction de la toxicité chez les adultes drépanocytaires allogreffés au cours de la dernière décennie(61). Par ailleurs, l'impact de la GVH chronique sur la qualité de vie à long terme semble acceptable à l'échelle de notre cohorte puisque la proportion de formes extensives était de 13.5% et que, sur les 13 patients ayant présenté de la GVH chronique, 8 ont eu une forme résolutive. Parmi les 5 patients ayant une GVH non résolutive, 2 conservent « uniquement » une atteinte muqueuse (oculaire ou lichen buccal), une patiente a eu un suivi court puisqu'elle est décédée d'infection dans l'année ayant suivi l'allogreffe et les 2 derniers patients ont toujours une GVH cutanéomuqueuse et hépatique à 3.3 ans pour l'un et cutanéomuqueuse, pulmonaire et musculaire à 2.7 ans pour l'autre. On peut noter que nous retrouvons davantage de GVH aiguë (25% en plus) et de GVH chronique (10% en plus) chez les patients allogreffés en haploidentique sans que cela ne soit significatif en analyses univariées ( $p = 0.054$  et  $p = 0.347$  respectivement). Cependant pour la GVH chronique, sur les 8 formes extensives, seule 1 concernait un patient allogreffé en haploidentique. L'étude rétrospective multicentrique de Eapen *et al.* comprend des proportions importantes d'allogreffes avec donneur alternatif (haploidentique et phénoidentique) : le taux de

GVH chronique y est également de 22%(83). Dans cette étude, un impact significatif de l'allogreffe haploidentique est retrouvé par rapport à l'allogreffe génoidentique pour la GVH aiguë de grade supérieur ou égal à 2, mais pas pour la survenue de GVH chronique. Un risque équivalent de GVH aiguë ou chronique entre les allogreffes intrafamiliales HLA-identique et haploidentique est maintenant admis en contexte d'hémopathie maligne(124–128).

Concernant les chimérismes mixtes, notre étude est en accord avec les observations de Bernaudin *et al.* avec un seuil minimal de 50% de cellules totales du donneur nécessaire à l'absence d'hémolyse et des manifestations vaso-occlusives pouvant apparaître pour des chimérismes inférieurs à 15-20%(61). Par ailleurs, en prenant en considération les limites de notre étude et notamment le faible effectif, l'étude de l'évolution des chimérismes au cours du temps peut suggérer que la majorité des chimérismes mixtes à 1 an restent stables par la suite. Le patient ayant un chimérisme à 50% de cellules du donneur à 1 an avait présenté plusieurs épisodes de priapisme lors de la première année de greffe. Ce tableau est atypique et nous n'avons pas retrouvé d'équivalent dans la littérature. Les épisodes de priapisme ne sont pas en rapport avec une hémolyse persistante puisque les numérations pendant la première année ne montraient pas de stigmates biologiques d'hémolyse et que le taux d'HbS était toujours inférieur à 3% (donneur homozygote AA). Il est possible que le priapisme ne soit plus réversible si les corps caverneux sont trop fibrosés. Une patiente dans notre cohorte a présenté à 2 ans de l'allogreffe une décroissance du chimérisme à 20% de cellules du donneur avec poursuite lente de la décroissance dans les suites et semblant évoluer vers un rejet de greffe. Cette patiente avait reçu un traitement immunosuppresseur court avec un arrêt à J128 alors que le chimérisme était à 85% donneur. Bernaudin *et al.* ont également décrit des rejets tardifs, jusqu'à 9 ans post-allogreffe(61). Cette patiente n'a pas présenté de CVO depuis l'allogreffe mais a développé une atteinte rénale à plus de 6 ans, pouvant s'expliquer par la vasculopathie secondaire à l'hémolyse chronique persistante. Une étude plus précise des chimérismes mixtes nécessite un travail prospectif permettant d'établir un protocole précis et uniforme entre les centres, de prélèvements des chimérismes ainsi que de recueil des données biologiques d'hémolyse et cliniques de vaso-occlusion. L'utilisation du chimérisme myéloïde semble par ailleurs un marqueur à privilégier, ou au moins complémentaire, pour évaluer le risque de récurrence de signes biologiques ou cliniques de la maladie en cas de chimérisme mixte(95,129).



La durée médiane de l'immunosuppression en post-greffe retrouvée dans notre cohorte est plus importante que celles retrouvées lors d'allogreffes de pathologies malignes. En effet, en contexte de drépanocytose, une immunosuppression plus prolongée est recommandée(130). Les objectifs de l'immunosuppression chez les patients drépanocytaires allogreffés sont de réduire le risque de survenue de GVH et de rejet du greffon chez des patients ayant un système immunitaire « sain » et potentiellement plus propice au rejet. Ceci est d'autant plus faisable que l'effet « graft versus leukemia », contrairement aux hémopathies malignes, n'est pas recherché.

Cette étude rétrospective permet de faire un état des lieux des pratiques actuelles en France et de les comparer aux recommandations d'experts et à la littérature scientifique. On voit notamment que l'allogreffe génoidentique reste le gold standard, mais que l'allogreffe haploidentique est la principale option envisagée lorsqu'il n'y a pas de donneur HLA-identique intrafamilial. Il n'y a aucune première allogreffe réalisée en phénoïdentique ou avec du sang de cordon dans notre cohorte. Comparativement aux recommandations, 4 indications principales ressortent ici : la persistance de CVO ou de syndrome thoracique aigu malgré un traitement optimal ou nécessitant une prise en charge par échanges transfusionnels au long cours, la présence d'une vasculopathie cérébrale, l'allo-immunisation et la demande du patient. Cette dernière n'est pas explicitement mentionnée dans les recommandations d'experts mais semble valable, après analyse du rapport bénéfice/risque par une équipe médicale, en l'absence de contre-indications. Dans une étude sur 100 patients drépanocytaires, il était rapporté que 60% des patients acceptaient un risque de mortalité à court terme si une guérison définitive était possible et 15% des patients se disaient prêts à accepter un risque de mortalité supérieur à 35%, sans qu'il n'y ait de différence significative entre la population acceptant un risque et celle n'en acceptant pas(131). Par ailleurs, dans cette même étude, il y avait une discordance entre les recommandations données par les praticiens de santé et le risque consenti par les patients. Une information adaptée sur l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit être donnée à tous les patients drépanocytaires. Dans notre cohorte, l'indication de l'allogreffe était une allo-immunisation pour 17.7% des allogreffes haploidentiques contre 9.5% des allogreffes génoidentiques, sans différence statistiquement significative. Cette tendance pourrait s'expliquer par le fait qu'un risque plus important soit toléré chez les patients allo-immunisés ou ayant un antécédent d'hémolyse post-transfusionnelle, du fait de leur pronostic plus sombre. La

portion presque égale de conditionnements myéloablatifs (classique ou à toxicité réduite) et d'intensité réduite ou non myéloablatifs reflète bien les pratiques actuelles. Il y a en effet plus de conditionnements non myéloablatifs par rapport à ce qui est fait dans la population pédiatrique, avec comme objectifs théoriques une réduction de la toxicité mais des conséquences potentielles sur l'efficacité de l'allogreffe. Les conditionnements myéloablatifs gardent cependant une place et restent favorisés par certaines équipes. Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé d'impact du type de conditionnement alors que les populations de ces 2 groupes de conditionnements semblent globalement de même sévérité avant l'allogreffe. La diversité des conditionnements utilisés dans notre cohorte, raison pour laquelle nous les avons classés en 2 groupes, rend difficile l'obtention d'un message clair. Une étude à plus grande échelle, idéalement prospective et avec une population plus homogène, serait nécessaire pour répondre à cette question. Il n'y a à ce jour pas de données suffisantes pour préférer, en fonction de la compatibilité HLA du greffon, un seul type de conditionnement chez l'adulte drépanocytaire. Nous ne retrouvons notamment pas de sur-risque de toxicité des conditionnements myéloablatifs par rapport aux conditionnements non myéloablatifs.

10.2% de notre cohorte a présenté un PRES. Il s'agit d'une proportion élevée par rapport à ce qui est classiquement observé en contexte d'allogreffe pour hémopathie maligne(132). La susceptibilité des patients drépanocytaires au PRES est décrite en contexte d'allogreffe mais également hors transplantation de moelle(133–135). Il n'y a pas de facteurs de risque clairement identifiés bien que l'association avec les inhibiteurs de la calcineurine soit fréquemment rapportée(136). Quatre des 6 patients ayant présenté un PRES dans notre cohorte étaient traités par ciclosporine. Cela représente 12.9% des patients ayant reçu un traitement immunosuppresseur au long cours par ciclosporine en première intention. Bien que plus rares, des PRES ont également été rapportés sous sirolimus(137,138). Il a d'ailleurs été montré in vitro que le sirolimus pouvait entraîner des lésions astrocytaires(139). La moitié des patients de notre cohorte ayant présenté un PRES avait une vasculopathie cérébrale, ainsi que les 2 patients ayant présenté des complications neurologiques non PRES après l'allogreffe. Les effectifs de notre cohorte ne permettent pas d'étudier statistiquement cette association. Actuellement, la vasculopathie n'a pas été identifiée comme un facteur de risque de PRES après allogreffe chez des enfants atteints d'hémoglobinopathies(140).

Comme exposé initialement, un des enjeux dans la prise en charge des patients drépanocytaires est la prévention des complications chroniques afin de limiter la morbi-mortalité. Il n'a pas été possible de recueillir de manière systématique l'évolution des complications chroniques drépanocytaires post-allogreffe dans notre cohorte. Le suivi et le dépistage de ces complications en post-greffe sont très hétérogènes selon les centres, la période de greffe et les patients. Le maintien d'un suivi spécialisé dédié à la drépanocytose, en plus du suivi hématologique de l'allogreffe, nous semble primordial afin de dépister l'apparition ou l'aggravation d'une complication chronique de la drépanocytose et de poursuivre la surveillance et la prise en charge des autres problématiques spécifiques aux patients drépanocytaires. Dans ce travail, nous rapportons quelques cas de patients dont l'atteinte chronique d'organe d'origine drépanocytaire a évolué ou est apparue après l'allogreffe.

Des patients ont notamment présenté des lésions d'ostéonécroses après l'allogreffe, il est possible que ces lésions soient passées inaperçues avant. Par ailleurs, l'ostéonécrose est une complication possible des HSCT, notamment en cas de corticothérapie pour GVH(141). Un bilan radiologique complet avant l'allogreffe, couplé à une scintigraphie osseuse corps entier pourrait établir une cartographie d'éventuelles ostéonécroses qui seraient passées inaperçues chez les patients drépanocytaires. La recherche d'ostéoporose par ostéodensitométrie pourrait également permettre d'identifier les patients avec ce facteur de risque supplémentaire, afin de le prendre en charge.

Il n'existe, à notre connaissance, pas d'études prospectives (comparatives ou non) s'intéressant à l'évolution des complications chroniques drépanocytaires post-allogreffes chez l'adulte. Certaines études ou cas cliniques abordent plus spécifiquement l'une ou l'autre des complications. Si l'on prend l'exemple de la consommation d'opioïdes, seul 1 patient sur 3 ayant une consommation chronique d'opioïdes a pu être sevré en post-greffe dans notre cohorte. Darbari *et al.* rapportaient une réduction des douleurs et de la consommation d'antalgiques en post-allogreffe chez les patients drépanocytaires bien que 40% des patients traités par opioïdes avant l'allogreffe ne pouvaient pas être sevrés dans les suites(142).

Dallas *et al.*, à travers l'étude d'allogreffes génoidentiques ou haploidentiques de 22 enfants ont étudié de manière prospective l'évolution de certaines complications chroniques de la drépanocytose avec des résultats mitigés(143). Pour la vasculopathie cérébrale, ils observaient, en imagerie par résonance magnétique, que des

modifications parenchymateuses cérébrales pouvaient persister dans les 3 premières années de l'allogreffe mais que l'atteinte cérébrale était stable cliniquement et radiologiquement au-delà de 5 ans d'allogreffe chez les patients ayant une prise de greffe persistante. L'étude de la vascularisation cérébrale était stable ou améliorée en post-greffe. La fonction rénale évaluée par la clairance de la créatinine sur 24h, semblait statistiquement diminuée chez les patients allogreffés en génoïdente, en post-greffe, tout en restant normale. Ce chiffre est difficile à interpréter car on sait qu'il existe un stade d'hyperfiltration rénale chez les patients atteints de drépanocytose. Aucun patient n'avait de protéinurie en post-greffe. Concernant l'atteinte pulmonaire, les 9 patients ayant une atteinte restrictive authentifiée avant l'allogreffe dans leur étude, évoluaient en proportion équivalente vers la stabilité ou l'aggravation. Un patient avait une amélioration de la fonction respiratoire. On peut également noter que chez l'enfant, il existe plusieurs études en faveur d'une amélioration de la fonction splénique post-allogreffe(143,144).

Concernant les complications cardiovasculaires, un cas de réversion d'hypertension artérielle pulmonaire sévère a été rapporté chez une adulte drépanocytaire après allogreffe haploïdente avec chimérisme mixte(145).

Les données sur la fertilité dans notre cohorte montrent un respect des bonnes pratiques avec des mesures de préservation de la fertilité proposées à tous les patients, sous réserve des données manquantes. 2 grossesses spontanées ont été possibles chez des patientes ayant reçu des conditionnements d'intensité non myéloablative ou d'intensité réduite sans busulfan ce qui a également été rapporté dans la littérature(61).

Presque 40% des patients de notre cohorte avaient une surcharge en fer préalable à la greffe. L'évaluation de la surcharge en fer, en particulier hépatique, doit être réalisée préalablement à la greffe, d'autant plus qu'un conditionnement par busulfan est prévu, du fait du risque d'augmentation de la toxicité hépatique. L'IRM hépatique, plus fiable que la ferritine, est à privilégier. Dans notre cohorte, 30% de ces patients n'avaient pas eu d'évaluation par IRM de la surcharge en fer, que ce soit hépatique ou cardiaque, avant la greffe. On peut cependant noter qu'aucun patient n'a développé de toxicité hépatique en dehors d'une GVH, ni de maladie veino-occlusive. Par ailleurs, seuls 4 patients ont dû reprendre un traitement spécifique de la surcharge en fer après l'allogreffe. A l'inverse, il est possible que la transplantation ait précipité une hémochromatose post-transfusionnelle chez certains patients : 25.7% des patients

sans surcharge en fer connue avant la greffe en ont développé une après transplantation. La majorité de ces patients étaient sous échanges transfusionnels avant l'allogreffe et il est donc probable, qu'en l'absence de greffe, ils aient également développé une hémochromatose secondaire. Il serait intéressant d'étudier l'évolution de la surcharge en fer et notamment de la nécessité persistante ou non d'un traitement, à distance de l'allogreffe. Le bilan pré-greffe chez les patients drépanocytaires enfants et adultes diffère puisque ces derniers ont un risque beaucoup plus important d'avoir une atteinte chronique d'organe, infra-clinique ou non et un risque plus important de toxicité secondaire à l'allogreffe. Le bilan minimal des complications chroniques d'organe chez un patient adulte drépanocytaire avant allogreffe devrait comprendre de manière systématique : une IRM cérébrale avec angio-IRM, des épreuves fonctionnelles respiratoires avec gazométrie artérielle, un scanner thoracique pour l'évaluation du parenchyme pulmonaire, une échographie cardiaque transthoracique avec recherche de signes indirects d'hypertension artérielle pulmonaire, la recherche d'une protéinurie et une évaluation de la fonction rénale (clairance au <sup>51</sup>Cr-EDTA), une IRM hépatique avec évaluation de la charge en fer.

En ce qui concerne les comorbidités pré-greffe non drépanocytaires, il est intéressant de noter que sur les 6 patients ayant un antécédent de maladie auto-immune ou inflammatoire, 3 ont eu une issue défavorable de l'allogreffe : un patient décédé en contexte de GVH digestive et hépatique aiguë réfractaire au traitement, une patiente ayant eu une non prise de greffe et décédée après la 4<sup>ème</sup> allogreffe et pour le dernier, une GVH chronique cutanée, digestive et hépatique mais limitée et résolutive. En dehors de cas cliniques et de séries rétrospectives descriptives, il n'existe pas d'études dans la littérature analysant l'association entre maladies auto-immunes et drépanocytose. Les anomalies du complément connues dans cette pathologie laissent penser qu'un sur-risque est possible(146). Deux études rapportent une allogreffe chez des patients drépanocytaires atteints de maladie auto-immune : sur les 4 patients décrits, un patient est décédé de GVH(146,147), les autres ont été guéris des 2 pathologies. Il n'existe pas, à notre connaissance, de données prouvant un sur-risque de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints de maladie auto-immune bien qu'on considère en général l'allogreffe à distance des poussées de la maladie.

Ce travail est en faveur de la faisabilité de l'allogreffe chez les patients drépanocytaires adultes. Il rapporte l'hétérogénéité des pratiques en France, notamment en termes de conditionnement, sans qu'un protocole ne puisse actuellement être préféré aux autres. Les conditionnements myéloablatifs ne sont pas, dans notre étude, associés à un excès de mortalité ou de GVH chronique. L'absence de différence significative entre l'allogreffe génoidentique et haploidentique pour les principaux critères de jugement va dans le sens des données les plus récentes de la littérature montrant que l'allogreffe haploidentique est une bonne option en cas de non disponibilité de donneur génoidentique. Au vu des progrès réalisés ces dernières années, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques devrait être proposée à davantage d'adultes drépanocytaires. Un des principaux axes d'amélioration est la réduction de la survenue de GVH chronique dont l'incidence reste encore importante. Il est également nécessaire d'étudier plus précisément l'évolution et la survenue des complications chroniques d'organe chez les patients drépanocytaires après l'allogreffe.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Marotta CA, Forget BG, Cohne-Solal M, Wilson JT, Weissman SM. Human beta-globin messenger RNA. I. Nucleotide sequences derived from complementary RNA. *J Biol Chem.* 25 juill 1977;252(14):5019-31.
2. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet.* 12 janv 2013;381(9861):142-51.
3. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):704-12.
4. Houwing ME, de Pagter PJ, van Beers EJ, Biemond BJ, Rettenbacher E, Rijnveld AW, et al. Sickle cell disease: Clinical presentation and management of a global health challenge. *Blood Reviews.* sept 2019;37:100580.
5. Dessaigne A. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. déc 2013;
6. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLoS Med.* 2013;10(7):e1001484.
7. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers.* 15 2018;4:18010.
8. Williams TN. Sickle Cell Disease in Sub-Saharan Africa. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1 avr 2016;30(2):343-58.
9. Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality. *Am J Prev Med.* déc 2011;41(6 Suppl 4):S398-405.
10. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 2 août 2020]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/8/2015\\_8\\_2.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/8/2015_8_2.html)
11. Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005. *Public Health Rep.* avr 2013;128(2):110-6.
12. Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999-2009). *Pediatr Blood Cancer.* sept 2013;60(9):1482-6.
13. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood.* 08 2016;128(10):1436-8.
14. 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.* mai 2014;89(5):530-5.
15. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood.* 15 juill 1994;84(2):643-9.

16. Mancini EA, Culbertson DE, Yang Y-M, Gardner TM, Powell R, Haynes J, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol.* oct 2003;123(2):359-65.
17. Serjeant GR, Chin N, Asnani MR, Serjeant BE, Mason KP, Hambleton IR, et al. Causes of death and early life determinants of survival in homozygous sickle cell disease: The Jamaican cohort study from birth. *PLoS One.* 2018;13(3):e0192710.
18. Bonds DR. Three decades of innovation in the management of sickle cell disease: the road to understanding the sickle cell disease clinical phenotype. *Blood Reviews.* mars 2005;19(2):99-110.
19. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 9 juin 1994;330(23):1639-44.
20. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine.* nov 2005;84(6):363-76.
21. Shet AS, Thein SL. A Growing Population of Older Adults with Sickle Cell Disease. *Clin Geriatr Med.* 2019;35(3):349-67.
22. Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, Telen MJ, Zhao X, Wright EC, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol.* janv 2010;85(1):36-40.
23. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *The New England Journal of Medicine.* 7 juill 2011;365(1):44-53.
24. Fonseca GHH, Souza R, Salemi VMC, Jardim CVP, Gualandro SFM. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *The European Respiratory Journal.* janv 2012;39(1):112-8.
25. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA.* 28 mars 2012;307(12):1254-6.
26. Day TG, Drasar ER, Fulford T, Sharpe CC, Thein SL. Association between hemolysis and albuminuria in adults with sickle cell anemia. *Haematologica.* févr 2012;97(2):201-5.
27. The changing face of homozygous sickle cell disease: 102 patients over 60 years - PubMed [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/sirius.parisdescartes.fr/18644042/>
28. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, et al. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med.* 21 nov 1991;325(21):1476-81.
29. Sandhu MK, Cohen A. Aging in Sickle Cell Disease: Co-morbidities and New Issues in Management. *Hemoglobin.* 2015;39(4):221-4.
30. Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, McClish DK, Roberts JD, Dahman B, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 15 janv 2008;148(2):94-101.



31. van Tuijn CFJ, van Beers EJ, Schnog J-JB, Biemond BJ. Pain rate and social circumstances rather than cumulative organ damage determine the quality of life in adults with sickle cell disease. *Am J Hematol.* juill 2010;85(7):532-5.
32. Dampier C, LeBeau P, Rhee S, Lieff S, Kesler K, Ballas S, et al. Health-related quality of life in adults with sickle cell disease (SCD): a report from the comprehensive sickle cell centers clinical trial consortium. *Am J Hematol.* févr 2011;86(2):203-5.
33. Taylor LEV, Stotts NA, Humphreys J, Treadwell MJ, Miaskowski C. A review of the literature on the multiple dimensions of chronic pain in adults with sickle cell disease. *Journal of Pain and Symptom Management.* sept 2010;40(3):416-35.
34. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak KK, Gordeuk VR, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2014;189(6):727-40.
35. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *The New England Journal of Medicine.* 2 juill 1998;339(1):5-11.
36. Steinberg MH, Sebastiani P. Genetic modifiers of sickle cell disease. *American Journal of Hematology.* août 2012;87(8):795-803.
37. Kalpatthi R, Novelli EM. Measuring success: utility of biomarkers in sickle cell disease clinical trials and care. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 30 nov 2018;2018(1):482-92.
38. Rees DC, Gibson JS. Biomarkers in sickle cell disease. *British Journal of Haematology.* févr 2012;156(4):433-45.
39. Platt OS, Orkin SH, Dover G, Beardsley GP, Miller B, Nathan DG. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. *J Clin Invest.* août 1984;74(2):652-6.
40. Cokic VP, Smith RD, Beleslin-Cokic BB, Njoroge JM, Miller JL, Gladwin MT, et al. Hydroxyurea induces fetal hemoglobin by the nitric oxide-dependent activation of soluble guanylyl cyclase. *The Journal of Clinical Investigation.* janv 2003;111(2):231-9.
41. King SB. Nitric oxide production from hydroxyurea. *Free Radical Biology & Medicine.* 15 sept 2004;37(6):737-44.
42. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet.* 14 mai 2011;377(9778):1663-72.
43. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *The New England Journal of Medicine.* 18 mai 1995;332(20):1317-22.

44. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood*. 25 mars 2010;115(12):2354-63.
45. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2 avr 2003;289(13):1645-51.
46. Qureshi A, Kaya B, Pancham S, Keenan R, Anderson J, Akanni M, et al. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2018;181(4):460-75.
47. Ware RE, Helms RW, SWITCH Investigators. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH). *Blood*. 26 avr 2012;119(17):3925-32.
48. Schultz WH, Ware RE. Malignancy in patients with sickle cell disease. *American Journal of Hematology*. déc 2003;74(4):249-53.
49. de Montalembert M, Davies SC. Is hydroxyurea leukemogenic in children with sickle cell disease? *Blood*. 1 nov 2001;98(9):2878-9.
50. Adams RJ, Brambilla D, Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *The New England Journal of Medicine*. 29 déc 2005;353(26):2769-78.
51. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, Noetzel MJ, White DA, Sarnaik SA, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 21 août 2014;371(8):699-710.
52. Sins JWR, Biemond BJ, van den Bersselaar SM, Heijboer H, Rijnveld AW, Cnossen MH, et al. Early occurrence of red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2016;91(8):763-9.
53. Narbey D, Habibi A, Chadebecq P, Mekontso-Dessap A, Khellaf M, Lelièvre J-D, et al. Incidence and predictive score for delayed hemolytic transfusion reaction in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. déc 2017;92(12):1340-8.
54. Vermeylen C, Fernandez Robles E, Ninane J, Cornu G. Bone marrow transplantation in five children with sickle cell anaemia. *Lancet*. 25 juin 1988;1(8600):1427-8.
55. Pasquini M, Wang Z, Horowitz MM, Gale RP. 2013 report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR): current uses and outcomes of hematopoietic cell transplants for blood and bone marrow disorders. *Clin Transpl*. 2013;187-97.
56. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood*. 1 oct 2007;110(7):2749-56.
57. 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*. 16 2017;129(11):1548-56.

58. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR, Ringdén O, et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 15 déc 2004;22(24):4872-80.
59. 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*. févr 2016;22(2):207-11.
60. Centre de référence de la prise en charge de la drépanocytose de l'enfant à l'adulte de Paris et Créteil et al. ALD n° 10 - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2010 [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_938890/fr/ald-n-10-syndromes-drepanocytaires-majeurs-de-l-enfant-et-de-l-adolescent](https://www.has-sante.fr/jcms/c_938890/fr/ald-n-10-syndromes-drepanocytaires-majeurs-de-l-enfant-et-de-l-adolescent)
61. Bernaudin F, Dalle J-H, Bories D, de Latour RP, 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*. janv 2020;105(1):91-101.
62. Bourzac K. Gene therapy: Erasing sickle-cell disease. *Nature*. 27 2017;549(7673):S28-30.
63. Kalkan BM, Kala EY, Yuce M, Karadag Alpaslan M, Kocabas F. Development of gene editing strategies for human  $\beta$ -globin (HBB) gene mutations. *Gene*. 15 avr 2020;734:144398.
64. Ribeil J-A, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magnani A, Semeraro M, Magrin E, et al. Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. 2 mars 2017;376(9):848-55.
65. Tisdale JF, Kanter J, Mapara MY, Kwiatkowski JL, Krishnamurti L, Schmidt M, et al. Current Results of Lentiglobin Gene Therapy in Patients with Severe Sickle Cell Disease Treated Under a Refined Protocol in the Phase 1 Hgb-206 Study. *Blood*. 29 nov 2018;132(Supplement 1):1026-1026.
66. Telen MJ. Beyond hydroxyurea: new and old drugs in the pipeline for sickle cell disease. *Blood*. 18 févr 2016;127(7):810-9.
67. Carden MA, Little J. Emerging disease-modifying therapies for sickle cell disease. *Haematologica*. 2019;104(9):1710-9.
68. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al. A Phase 3 Trial of l-Glutamine in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 19 juill 2018;379(3):226-35.
69. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 8 août 2019;381(6):509-19.
70. Telen MJ, Wun T, McCavit TL, De Castro LM, Krishnamurti L, Lanzkron S, et al. Randomized phase 2 study of GMI-1070 in SCD: reduction in time to resolution of vaso-occlusive events and decreased opioid use. *Blood*. 23 avr 2015;125(17):2656-64.
71. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 02 2017;376(5):429-39.

72. Lim SH, Dutta D, Moore J. Rifaximin for sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2019;94(12):E325-8.
73. Dhédin N, Paillard C, Dalle J-H, Ouachée M, Buchbinder N, Brissot E, et al. [Allogeneic hematopoietic stem cell transplant in children and adults with sickle cell disease: Indications and modalities]. *Bull Cancer*. sept 2020;107(9):925-33.
74. Hulbert ML, Shenoy S. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: Progress and challenges. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(9):e27263.
75. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. mai 2014;99(5):811-20.
76. Mentzer WC, Heller S, Pearle PR, Hackney E, Vichinsky E. Availability of related donors for bone marrow transplantation in sickle cell anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. févr 1994;16(1):27-9.
77. Joseph JJ, Abraham AA, Fitzhugh CD. When there is no match, the game is not over: Alternative donor options for hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease. *Semin Hematol*. 2018;55(2):94-101.
78. Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, Lanzkron SM, Gamper CJ, Jones RJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood*. 22 nov 2012;120(22):4285-91.
79. Horan JT, Liesveld JL, Fenton P, Blumberg N, Walters MC. Hematopoietic stem cell transplantation for multiply transfused patients with sickle cell disease and thalassemia after low-dose total body irradiation, fludarabine, and rabbit anti-thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant*. janv 2005;35(2):171-7.
80. Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ, Chen AR, Jones RJ, Woolfrey A, et al. Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and beta-thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. août 2003;9(8):519-28.
81. 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*. 10 déc 2009;361(24):2309-17.
82. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. juin 2008;14(6):641-50.
83. 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*. nov 2019;6(11):e585-96.

84. Foell J, Pfirstinger B, Rehe K, Wolff D, Holler E, Corbacioglu S. Haploidentical stem cell transplantation with CD3+/-CD19+/- depleted peripheral stem cells for patients with advanced stage sickle cell disease and no alternative donor: results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(6):938-40.
85. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, et al. HLA Match Likelihoods for Hematopoietic Stem-Cell Grafts in the U.S. Registry. *New England Journal of Medicine.* 24 juill 2014;371(4):339-48.
86. Mazur M, Kurtzberg J, Halperin E, Ciocci G, Szabolcs P. Transplantation of a child with sickle cell anemia with an unrelated cord blood unit after reduced intensity conditioning. *J Pediatr Hematol Oncol.* déc 2006;28(12):840-4.
87. Abraham A, Cluster A, Jacobsohn D, Delgado D, Hulbert ML, Kukadiya D, et al. Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation for Sickle Cell Disease Following Reduced-Intensity Conditioning: Results of a Phase I Trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* sept 2017;23(9):1587-92.
88. Miniero R, Rocha V, Saracco P, Locatelli F, Bricard B, Nagler A, et al. Cord blood transplantation (CBT) in hemoglobinopathies. *Eurocord. Bone Marrow Transplant.* juill 1998;22 Suppl 1:S78-79.
89. Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, Ghavamzadeh A, Roberts I, Li CK, et al. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood.* 8 août 2013;122(6):1072-8.
90. 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.* juin 2015;169(5):726-36.
91. 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.* 24 nov 2016;128(21):2561-7.
92. Rangarajan HG, Abu-Arja R, Pai V, Guilcher GMT, Soni S. Outcomes of Unrelated Donor Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Patients with Severe Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(2):413-7.
93. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giral S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* déc 2009;15(12):1628-33.
94. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Rogers ZR, Aquino VM, Buchanan GR, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(12):665-73.
95. Fitzhugh CD, Cordes S, Taylor T, Coles W, Roskom K, Link M, et al. At least 20% donor myeloid chimerism is necessary to reverse the sickle phenotype after allogeneic HSCT. *Blood.* 26 2017;130(17):1946-8.
96. Krishnamurti L, Kharbanda S, Biernacki MA, Zhang W, Baker KS, Wagner JE, et al. Stable long-term donor engraftment following reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* nov 2008;14(11):1270-8.

97. King AA, Kamani N, Bunin N, Sahdev I, Brochstein J, Hayashi RJ, et al. Successful matched sibling donor marrow transplantation following reduced intensity conditioning in children with hemoglobinopathies. *Am J Hematol.* déc 2015;90(12):1093-8.
98. Ozdogu H, Boga C, Yeral M, Kozanoglu I, Gereklioglu C, Aytan P, et al. Allogenic peripheral stem cell transplantation from HLA-matched related donors for adult sickle cell disease: remarkable outcomes from a single-center trial. *Bone Marrow Transplant.* juill 2018;53(7):880-90.
99. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, Chakraverty RK, Chakrabarti S, Robinson S, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents GvHD following nonmyeloablative stem-cell transplantation. *Cytotherapy.* 2001;3(3):197-201.
100. Chakraverty R, Peggs K, Chopra R, Milligan DW, Kottaridis PD, Verfuert S, et al. Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. *Blood.* 1 févr 2002;99(3):1071-8.
101. Auffermann-Gretzinger S, Eger L, Schetelig J, Bornhäuser M, Heidenreich F, Ehninger G. Alemtuzumab depletes dendritic cells more effectively in blood than in skin: a pilot study in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Transplantation.* 15 mai 2007;83(9):1268-72.
102. Havari E, Turner MJ, Campos-Rivera J, Shankara S, Nguyen T-H, Roberts B, et al. Impact of alemtuzumab treatment on the survival and function of human regulatory T cells in vitro. *Immunology.* janv 2014;141(1):123-31.
103. Powell JD, Lerner CG, Schwartz RH. Inhibition of cell cycle progression by rapamycin induces T cell clonal anergy even in the presence of costimulation. *J Immunol.* 1 mars 1999;162(5):2775-84.
104. Hsieh MM, Fitzhugh 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.* 2 juill 2014;312(1):48-56.
105. 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.* mars 2016;22(3):441-8.
106. Kuentz M, Robin M, Dhedin N, Hicheri Y, Peffault de Latour R, Rohrlich P, et al. Is there still a place for myeloablative regimen to transplant young adults with sickle cell disease? *Blood.* 20 oct 2011;118(16):4491-2; author reply 4492-4493.
107. Smith-Whitley K. Reproductive issues in sickle cell disease. *Blood.* 4 déc 2014;124(24):3538-43.
108. Roux C, Amiot C, Agnani G, Aubard Y, Rohrlich P-S, Piver P. Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Fertil Steril.* 1 mai 2010;93(7):2413.e15-19.
109. Madden LM, Hayashi RJ, Chan KW, Pulsipher MA, Douglas D, Hale GA, et al. Long-Term Follow-Up after Reduced-Intensity Conditioning and Stem Cell Transplantation for Childhood Nonmalignant Disorders. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(8):1467-72.

110. Kumar A, Ahmed J, Anwar A, Fanucchi M, Lim SH. Applicability of and potential barriers preventing allogeneic stem cell transplant in sickle cell patients treated outside a sickle cell program. *Am J Hematol.* 2018;93(6):E150-2.
111. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 15 oct 2005;106(8):2912-9.
112. Rotz SJ, O'Riordan MA, Kim C, de Lima M, Gladwin MT, Little JA. Traffic Light: prognosis-based eligibility for clinical trials of hematopoietic SCT in adults with sickle cell anemia. *Bone Marrow Transplant.* juill 2015;50(7):918-23.
113. Fitzhugh CD, Hsieh MM, Taylor T, Coles W, Roskom K, Wilson D, et al. Cyclophosphamide improves engraftment in patients with SCD and severe organ damage who undergo haploidentical PBSCT. *Blood Adv.* 25 avr 2017;1(11):652-61.
114. Pawlowska AB, Cheng JC, Karras NA, Sun W, Wang LD, Bell AD, et al. HLA Haploidentical Stem Cell Transplant with Pretransplant Immunosuppression for Patients with Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(1):185-9.
115. 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.
116. 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;94(4):446-54.
117. 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.
118. 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.* déc 2019;104(12):e543-6.
119. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, multi-center standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the MAGIC consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* janv 2016;22(1):4-10.
120. Bertaina A, Merli P, Rutella S, Pagliara D, Bernardo ME, Masetti R, et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of  $\alpha\beta^+$  T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood.* 31 juill 2014;124(5):822-6.
121. Kałwak K, Porwolik J, Mielcarek M, Gorczyńska E, Owoc-Lempach J, Ussowicz M, et al. Higher CD34(+) and CD3(+) cell doses in the graft promote long-term survival, and have no impact on the incidence of severe acute or chronic graft-versus-host disease after in vivo T cell-depleted unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant.* oct 2010;16(10):1388-401.
122. Saad A, Lamb L, Wang T, Hemmer MT, Spellman S, Couriel D, et al. Impact of T Cell Dose on Outcome of T Cell-Replete HLA-Matched Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* sept 2019;25(9):1875-83.

123. Whangbo JS, Antin JH, Koreth J. The role of regulatory T cells in graft-versus-host disease management. *Expert Rev Hematol.* févr 2020;13(2):141-54.
124. Martínez C, Gayoso J, Canals C, Finel H, Peggs K, Dominietto A, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 20 oct 2017;35(30):3425-32.
125. Blaise D, Fürst S, Crocchiolo R, El-Cheikh J, Granata A, Harbi S, et al. Haploidentical T Cell-Replete Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Patients in or above the Sixth Decade of Age Compared with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from an Human Leukocyte Antigen-Matched Related or Unrelated Donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* janv 2016;22(1):119-24.
126. Devillier R, Legrand F, Rey J, Castagna L, Fürst S, Granata A, et al. HLA-Matched Sibling versus Unrelated versus Haploidentical Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Donor Comparison. *Biol Blood Marrow Transplant.* juill 2018;24(7):1449-54.
127. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *J Clin Oncol.* 10 sept 2016;34(26):3141-9.
128. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol.* 1 avr 2013;31(10):1310-6.
129. Magnani A, Pondarré C, Bouazza N, Magalon J, Miccio A, Six E, et al. Extensive multilignage analysis in patients with mixed chimerism after allogeneic transplantation for sickle cell disease: insight into hematopoiesis and engraftment thresholds for gene therapy. *Haematologica.* mai 2020;105(5):1240-7.
130. Guilcher GMT, Truong TH, Saraf SL, Joseph JJ, Rondelli D, Hsieh MM. Curative therapies: Allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched related donors using myeloablative, reduced intensity, and nonmyeloablative conditioning in sickle cell disease. *Semin Hematol.* 2018;55(2):87-93.
131. van Besien K, Koshy M, Anderson-Shaw L, Talishy N, Dorn L, Devine S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for sickle cell disease. A study of patients' decisions. *Bone Marrow Transplant.* sept 2001;28(6):545-9.
132. Dowling MR, Li S, Dey BR, McAfee SL, Hock HR, Spitzer TR, et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and impact. *Bone Marrow Transplant.* févr 2018;53(2):199-206.
133. Thompson D, Harrington Y, Fuente J de la. The Incidence Of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Is Increased In BMT For Haemoglobinopathies. *Blood.* 15 nov 2013;122(21):4579-4579.
134. Geevasinga N, Cole C, Herkes GK, Barnett Y, Lin J, Needham M. Sickle cell disease and posterior reversible leukoencephalopathy. *J Clin Neurosci.* août 2014;21(8):1329-32.



135. Vargas A, Testai FD. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in adult sickle-cell patients: Case series and literature review. *J Clin Neurosci*. déc 2019;70:249-50.
136. Zama D, Masetti R, Cordelli DM, Vendemini F, Giordano L, Milito G, et al. Risk factor analysis of posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant*. déc 2014;49(12):1538-40.
137. Bodkin CL, Eidelman BH. Sirolimus-induced posterior reversible encephalopathy. *Neurology*. 5 juin 2007;68(23):2039-40.
138. Moskowitz A, Nolan C, Lis E, Castro-Malaspina H, Perales M-A. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to sirolimus. *Bone Marrow Transplant*. mai 2007;39(10):653-4.
139. Serkova N, Christians U, Flögel U, Pfeuffer J, Leibfritz D. Assessment of the mechanism of astrocyte swelling induced by the macrolide immunosuppressant sirolimus using multinuclear nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem Res Toxicol*. déc 1997;10(12):1359-63.
140. Gaziev J, Marziali S, Paciaroni K, Isgrò A, Di Giuliano F, Rossi G, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Hemoglobinopathies. *Biol Blood Marrow Transplant*. sept 2017;23(9):1531-40.
141. Schulte CMS, Beelen DW. Avascular osteonecrosis after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: diagnosis and gender matter. *Transplantation*. 15 oct 2004;78(7):1055-63.
142. Darbari DS, Liljencrantz J, Ikechi A, Martin S, Roderick MC, Fitzhugh CD, et al. Pain and opioid use after reversal of sickle cell disease following HLA-matched sibling haematopoietic stem cell transplant. *Br J Haematol*. 2019;184(4):690-3.
143. Dallas MH, Triplett B, Shook DR, Hartford C, Srinivasan A, Laver J, et al. Long-term outcome and evaluation of organ function in pediatric patients undergoing haploidentical and matched related hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. mai 2013;19(5):820-30.
144. Nickel RS, Seashore E, Lane PA, Alazraki AL, Horan JT, Bhatia M, et al. Improved Splenic Function After Hematopoietic Stem Cell Transplant for Sickle Cell Disease. *Pediatr Blood Cancer*. mai 2016;63(5):908-13.
145. Pittman C, Hsieh MM, Coles W, Tisdale JF, Weir NA, Fitzhugh CD. Reversal of pre-capillary pulmonary hypertension in a patient with sickle cell anemia who underwent haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(4):641-2.
146. Li-Thiao-Te V, Uettwiller F, Quartier P, Lacaille F, Bader-Meunier B, Brousse V, et al. Coexistent sickle-cell anemia and autoimmune disease in eight children: pitfalls and challenges. *Pediatr Rheumatol Online J [Internet]*. 17 janv 2018 [cité 20 janv 2021];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5772694/>
147. Vinit C, Guitton C, Benhaim P, Missud F, Montalembert MD, Amor L, et al. Ab1071 Auto-Immune and Inflammatory Diseases in Children with Sickle Cell Disease: Diagnostic and Therapeutic Issues. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 juin 2019;78(Suppl 2):1999-1999.

## ANNEXES

	HR (IC95% ; p)
<b>Analyse univariée :</b>	
- <b>Incompatibilité ABO</b>	2.72 (1.01-7.36 ; 0.049)
- <b>Âge du receveur</b>	1.03 (0.97-1.08 ; 0.364)
- <b>Compatibilité HLA (réf : génoïdétique)</b>	2.48 (0.96-6.44 ; 0.062)
- <b>Nombre de CD3<sup>+</sup> dans le greffon</b>	0.96 (0.92-0.99 ; 0.046)
- <b>Conditionnement (réf : MAC)</b>	1.21 (0.47-3.14 ; 0.692)
- <b>Chimérismes (réf : total donneur)</b>	
<b>J100</b>	0.72 (0.25-2.12 ; 0.555)
<b>M6</b>	0.44 (0.12-1.63 ; 0.220)
<b>1 an</b>	0.74 (0.18-2.97 ; 0.674)
<b>Analyse multivariée :</b>	
- <b>Incompatibilité ABO</b>	1.78 (0.42-7.65 ; 0.433)
- <b>Compatibilité HLA (réf : génoïdétique)</b>	2.33 (0.51-10.53 ; 0.273)
- <b>Nombre de CD3<sup>+</sup> dans le greffon</b>	0.94 (0.89-0.99 ; 0.025)
- <b>Conditionnement (réf : MAC)</b>	0.62 (0.17-2.31 ; 0.480)

**Tableau 8 : Analyses univariée et multivariée selon le modèle de Cox pour la survie sans événements dans la cohorte globale**

Seules certaines variables sont indiquées pour les analyses univariées.

*Abréviations : HR = hazard ratio ; MAC = conditionnement myéloablatif classique ou à toxicité réduite ; réf = référence.*

	HR (IC95% ; p)
<b>Analyse univariée :</b>	
- Incompatibilité ABO	3.64 (0.87-15.35 ; 0.078)
- Âge du receveur	1.06 (0.99-1.13 ; 0.099)
- Nombre de CD3 <sup>+</sup> dans le greffon	0.98 (0.95-1.02 ; 0.332)
- Conditionnement (réf : MAC)	0.43 (0.09-2.08 ; 0.295)
- Chimérismes (réf : total donneur)	
<b>J100</b>	0.65 (0.15-2.62 ; 0.549)
<b>M6</b>	0.56 (0.13-2.51 ; 0.450)
<b>1 an</b>	0.75 (0.13-4.52 ; 0.758)

**Tableau 9 : Analyse univariée selon le modèle de Cox pour la survie sans événements dans la cohorte génoïdentique**

Seules certaines variables sont indiquées.

*Abréviations : HR = hazard ratio ; MAC = conditionnement myéloablatif classique ou à toxicité réduite ; réf = référence.*

	OR (IC95% ; p)
<b>Analyse univariée :</b>	
- Âge du receveur	1.01 (0.94-1.09 ; 0.722)
- Compatibilité HLA (réf : génoïdentique)	3.26 (0.98-10.87 ; 0.054)
- Source des CSH (réf : moelle osseuse)	0.80 (0.15-4.42 ; 0.798)
- Conditionnement (réf : MAC)	3.53 (1.05-11.86 ; 0.041)
- Chimérisme à M6 (réf : total donneur)	0.173 (0.03-0.88 ; 0.035)
<b>Analyse multivariée :</b>	
- Conditionnement (réf : MAC)	3.96 (0.94-16.66 ; 0.060)
- Chimérisme à M6 (réf : total donneur)	0.15 (0.03-0.79 ; 0.026)

**Tableau 10 : Principaux résultats des modèles de régression logistique univariée et multivariée pour la réaction aiguë du greffon contre l'hôte**

Seules certaines variables sont indiquées pour les analyses univariées.

*Abréviations : CSH = cellules souches hématopoïétiques ; MAC = conditionnement myéloablatif classique ou à toxicité réduite ; OR = odds ratio ; réf = référence.*

	OR (IC95% ; p)
<b>Analyse univariée :</b>	
- Incompatibilité ABO	3.13 (0.79-12.43 ; 0.106)
- Âge du receveur	1.04 (0.89-1.01 ; 0.065)
- Compatibilité HLA (réf : génoïdientique)	1.88 (0.51-6.94 ; 0.347)
- Source de CSH (réf : moelle osseuse)	0.44 (0.05-3.95 ; 0.464)
- Conditionnement (réf : MAC)	0.86 (0.25-2.96 ; 0.808)
- Chimérisme à 1 an (réf : total donneur)	0.71 (0.15-3.35 ; 0.670)
<b>Analyse multivariée :</b>	
- Conditionnement (réf : MAC)	0.93 (0.21-4.12 ; 0.924)
- Chimérisme à 1 an (réf : total donneur)	0.72 (0.15-3.40 ; 0.678)

**Tableau 11 :** Principaux résultats des modèles de régression logistique univariée et multivariée pour la réaction chronique du greffon contre l'hôte dans la cohorte globale

Seules certaines variables sont indiquées pour les analyses univariées.

*Abréviations : CSH = cellules souches hématopoïétiques ; MAC = conditionnement myéloablatif classique ou à toxicité réduite ; OR = odds ratio ; réf = référence.*

	OR (IC95% ; p)
<b>Analyse univariée :</b>	
- Incompatibilité ABO	7.25 (1.07-49.03 ; 0.042)
- Âge du receveur	1.07 (0.97-1.17 ; 0.171)
- Conditionnement (réf : MAC)	0.45 (0.08-2.59 ; 0.372)
- Chimérisme à 1 an (réf : total donneur)	0.67 (0.09-4.67 ; 0.683)
<b>Analyse multivariée :</b>	
- Incompatibilité ABO	14.16 (0.85-235.32 ; 0.065)
- Conditionnement (réf : MAC)	0.27 (0.02-4.87 ; 0.373)
- Chimérisme à 1 an (réf : total donneur)	0.57 (0.04-7.65 ; 0.668)

**Tableau 12 :** Principaux résultats des modèles de régression logistique univariée et multivariée pour la réaction chronique du greffon contre l'hôte dans la cohorte génoïdientique

Seules certaines variables sont indiquées pour les analyses univariées.

*Abréviations : MAC = conditionnement myéloablatif classique ou à toxicité réduite ; OR = odds ratio ; réf = référence.*

	OR (IC95% ; p)
<b>Analyse univariée :</b>	
- Incompatibilité ABO	0.90 (0.19-4.38 ; 0.896)
- Âge du receveur	1.02 (0.95-1.10 ; 0.531)
- Compatibilité HLA (réf : génoïdétique)	0.21 (0.04-1.14 ; 0.070)
- Source de CSH (réf : moelle osseuse)	10.42 (1.09-99.29 ; 0.042)
- Nombre de CD34 <sup>+</sup> dans le greffon	1.36 (0.98-1.89 ; 0.066)
- Conditionnement (réf : MAC)	1.53 (0.045-5.25 ; 0.495)
- Nombre de CGR et CP transfusés dans les 100 premiers jours	0.95 (0.91-1.01 ; 0.062)
<b>Analyse multivariée :</b>	
- Source de CSH (réf : moelle osseuse)	3.25 (0.15-71.01 ; 0.454)
- Nombre de CD34 <sup>+</sup> dans le greffon	1.35 (0.86-2.13 ; 0.197)
- Conditionnement (réf : MAC)	0.09 (0.01-0.89 ; 0.040)
- Nombre de CGR et CP transfusés dans les 100 premiers jours	0.93 (0.85-1.01 ; 0.077)

**Tableau 14 : Principaux résultats des modèles de régression logistique univariée et multivariée pour le chimérisme à 1 an (total donneur versus mixte)**

La référence prise ici est : total donneur. Seules certaines variables sont indiquées pour les analyses univariées.

*Abréviations : CGR = culots globulaires rouges ; CP = concentrés plaquettaires ; CSH = cellules souches hématopoïétiques ; MAC = conditionnement myéloablatif classique ou à toxicité réduite ; OR = odds ratio ; réf = référence.*

**OR (IC95% ; p)**

<b>Analyse univariée :</b>	
- Incompatibilité ABO	1.80 (0.38-8.51 ; 0.458)
- Sexe mismatch	5.44 (1.02-29.19 ; 0.048)
- Âge du receveur	1.02 (0.93-1.11 ; 0.722)
- Âge du donneur	0.99 (0.94-1.05 ; 0.848)
- Compatibilité HLA (réf : génoïdétique)	0.73 (0.13-3.96 ; 0.711)
- Source de CSH (réf : moelle osseuse)	0.69 (0.08-6.47 ; 0.750)
- Conditionnement (réf : MAC)	0.12 (0.01-0.99 ; 0.049)
- Chimérisme à J100 (réf : total donneur)	0.41 (0.08-2.17 ; 0.292)
<b>Analyse multivariée :</b>	
- Sexe mismatch	4.65 (0.82-26.39 ; 0.082)
- Conditionnement (réf : MAC)	0.13 (0.02-1.19 ; 0.071)

**Tableau 15 :** Principaux résultats des modèles de régression logistique univariée et multivariée pour la dépendance transfusionnelle à J100

Seules certaines variables sont indiquées pour les analyses univariées.

*Abréviations : CSH = cellules souches hématopoïétiques ; MAC = conditionnement myéloablatif classique ou à toxicité réduite ; OR = odds ratio ; réf = référence.*

Hémoglobine (g/dL)	Cohorte totale, n=58 (J100), 57 (M6), 51 (1 an)	Génoïdétique, n=42 (J100), 41 (M6), 36 (1 an)	Haploïdétique, n=16 (J100 et M6), 15 (1 an)
<b>A J100</b>	10.8 (7.9-15.9)	10.9 (8.2-15.9)	10.3 (7.9-14)
<b>A 6 mois</b>	11.7 (7.8-15.5)	11.7 (8-15.5)	11.6 (7.8-14.5)
<b>A 1 an</b>	12.6 (8.7-15.7)	12.5 (9.1-15.5)	12.7 (8.7-15.7)

**Tableau 16 :** Taux d'hémoglobine à J100, 6 mois et 1 an

Ce tableau reprend le taux d'hémoglobine chez les patients analysables à J100, 6 mois et 1 an. Les données sont manquantes pour 3 patients à J100 (2 allogreffés en génoïdétiques et 1 en haploïdétique) et à 6 mois et 1 an pour 1 patient allogreffé en génoïdétique. Les chiffres sont des médianes (la parenthèse indique le minimum et le maximum).

	<b>Cohorte totale, n=12</b>	<b>Génoïdétique, n=6</b>	<b>Haploïdétique, n=6</b>
<b>Hémoglobine (g/dL)</b>	12.7 (8.2-15.8)	12.9 (11.2-13.5)	12.7 (8.2-15.8)
<b>Plaquettes (G/L)</b>	244 (142-339)	239 (181-339)	276 (142-323)
<b>Leucocytes (G/L)</b>	5.9 (3.1-9.4)	4.9 (3.1-6.2)	7.8 (4.9-9.4)
<b>Polynucléaires neutrophiles (G/L)</b>	2.3 (0.9-4.6)	2 (0.9-2.9)	2.9 (2.1-4.6)
<b>Lymphocytes (G/L)</b>	2.4 (1.3-5.6)	2.1 (1.3-3.2)	2.7 (1.4-5.6)
<b>Bilirubine totale (µM)</b>	9 (2-14)	10 (8-14)	8 (2-12)

**Tableau 17 : Reconstitution hématopoïétique à la dernière visite (suivi entre 1 et 2 ans)**

Ce tableau reprend la numération formule sanguine des 12 patients dont le suivi est d'au moins 1 an et inférieur à 2 ans. Les données sont manquantes pour 1 patient allogreffé en haploïdétique. Les chiffres sont des médianes (la parenthèse indique le minimum et le maximum).

	<b>Cohorte totale, n=11</b>	<b>Génoïdétique, n=8</b>	<b>Haploïdétique, n=3</b>
<b>Hémoglobine (g/dL)</b>	13.3 (9.9-17.6)	13.2 (9.9-14.9)	15.3 (11.1-17.6)
<b>Plaquettes (G/L)</b>	297 (203-414)	303 (243-414)	290 (203-315)
<b>Leucocytes (G/L)</b>	5.8 (4-16.9)	6.6 (4-16.9)	5.8 (3.97-6.13)
<b>Polynucléaires neutrophiles (G/L)</b>	1.8 (0.9-7.5)	2.7 (0.9-7.5)	1.72 (0.9-1.84)
<b>Lymphocytes (G/L)</b>	3.3 (1.7-7.3)	3.2 (2-7.3)	3.56 (1.65-4.3)
<b>Réticulocytes (G/L)</b>	74.6 (39.9-110.2)	82.1 (39.9-110.2)	74 (69.9-93.9)
<b>Bilirubine totale (µM)</b>	7.1 (3-20.1)	7.4 (4-20.1)	5.8 (3-7.2)

**Tableau 18 : Reconstitution hématopoïétique à la dernière visite (suivi entre 2 et 3 ans)**

Ce tableau reprend la numération formule sanguine des 11 patients dont le suivi est d'au moins 2 ans et inférieur à 3 ans. Les données sont manquantes pour 1 patient allogreffé en haploïdétique. Les données pour la bilirubine totale sont manquantes pour un patient allogreffé en génoïdétique. Les chiffres sont des médianes (la parenthèse indique le minimum et le maximum).

	<b>Cohorte totale, n=28</b>	<b>Génoïdentique, n=22</b>	<b>Haploïdentique, n=6</b>
<b>Hémoglobine (g/dL)</b>	13.4 (8.7-17.1)	13.5 (9.1-17.1)	13 (8.7-16.9)
<b>Plaquettes (G/L)</b>	231 (137-392)	221 (137-392)	293 (198-325)
<b>Leucocytes (G/L)</b>	6.3 (3.5-12.6)	5.5 (3.5-10.9)	7.5 (4.1-12.6)
<b>Polynucléaires neutrophiles (G/L)</b>	2.5 (1.2-7.3)	2.3 (1.2-5.8)	3.7 (1.6-7.3)
<b>Lymphocytes (G/L)</b>	2.5 (0.8-4.6)	2.4 (0.4-4.6)	3.2 (1.8-4.5)
<b>Bilirubine totale (µM)</b>	8.1 (3-56.5)	7.1 (3-54)	11.3 (8.4-56.5)

**Tableau 19 : Reconstitution hématopoïétique à la dernière visite (suivi d'au moins 3 ans)**

Ce tableau reprend la numération formule sanguine des 28 patients dont le suivi est supérieur ou égal à 3 ans. Les données sont manquantes pour 1 patient allogreffé en haploïdentique. Les données de la numération sanguine sont manquantes pour 1 patient allogreffé en génoïdentique. Les données pour la bilirubine totale sont manquantes pour 4 patients (3 allogreffés en génoïdentique et 1 en haploïdentique). Les chiffres sont des médianes (la parenthèse indique le minimum et le maximum).



## ABREVIATIONS

CGR : culot globulaire rouge

CMV : cytomégalovirus

CVO : crise vaso-occlusive

DOM-TOM : départements d'outre-mer et territoires d'outre-mer

GVH : réaction du greffon contre l'hôte / graft versus host disease

HbS : hémoglobine S

HCT-CI : Hematopoietic cell Transplantation-specific comorbidity index

HHV6 : herpesvirus humain de type 6

HLA : antigènes leucocytaires humains (constituent le complexe majeur d'histocompatibilité)

HSCT : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques / hematopoietic stem cell transplantation

IRM : imagerie par résonance magnétique

MAC : conditionnement myéloablatif

NMAC : conditionnement non myéloablatif

NO : monoxyde d'azote

OMS : organisation mondiale de la santé

ONU : organisation des Nations Unies

PRES : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

RIC : conditionnement d'intensité réduite

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**