

XIV^e CONGRÈS NATIONAL
DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE VIGILANCE ET DE THÉRAPEUTIQUE
TRANSFUSIONNELLE

Du 23 au 25 novembre 2022
Le Corum - Palais des Congrès

Montpellier

SFVTT

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la drépanocytose: spécificités transfusionnelles

Nathalie Dhedin
Hématologie pour adolescents et jeunes adultes
Hopital Saint Louis. Paris

ASSISTANCE
PUBLIQUE

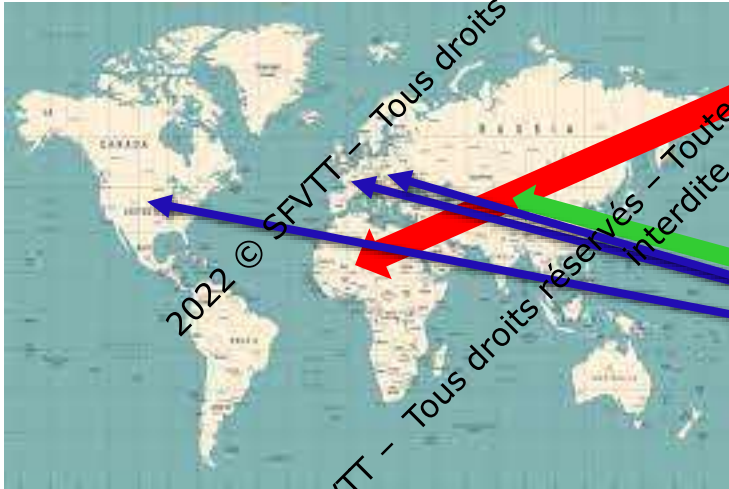


HÔPITAUX
DE PARIS



La drépanocytose : une maladie rare ?

25 millions patients dans le monde;
300 000 naissances par an



**En Afrique subsaharienne
:80%**

En Asie: 20%

Le reste ~1%:
France : 30 000 pts
500 naissances par an

L'allogreffe de CSH et drépanocytose

Option curative

Mais

Toxicité
(GVHD, infection,
infertilité)

Toxicité dépend

- Age
- Donneur

USA+ Europe:

Nx nés: 98% vivent > 18 ans
Adulte: âge décès: 33 à 53 a
Morbidity +++



2022 © SFVTT - Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

Principe de l'allogreffe de CSH

Receveur



Système immunitaire
(Lymphocytes T)

Réaction du greffon contre hôte
(GVHD) :

Prévention par traitement
par immunosuppresseur

Greffon



Cellules souches
Système immunitaire
(Lymphocytes T)



Non prise ou rejet

Conditionnement de greffe



Succès de la greffe

- Si prise de greffe
- Absence de décès liée à la greffe
- Absence de séquelles grave liée à la greffe: GVHD, fertilité

Etapes de la greffe de CSH

-Conditionnement (CDT) - Greffon - Aplasie - Immunosuppresseur

•Anti-rejet

* CSH
* système immunitaire

Prévention GVHD/ rejet



Chimiothérapie
(Radiothérapie)



Myéloablatif
Réduit
Non myéloablatif

Donneur

- Familial HLA identique
- Non apparenté
- Haplo-identique

L'allogreffe et drépanocytose en 2022: 3 plateformes principales*

Allogreffe familiale HLA identique à CDT myéloablatif
Allogreffe familiale HLA identique à CDT non myéloablatif
Allogreffe haplo-identique à CDT d'intensité réduite

* En dehors des greffes HLA identiques non apparentées et des greffes haplo-identiques T déplétées après CDT myéloablatif

Allogreffe familiale HLA identique à CDT myeloablatif

CDT	BU/EDX/AYG
Age	Enfants ++
Expérience	> 2000
Rejet	< 5%
Décès lié à la greffe	< 5%
Survie sans SCD	> 95%
cGVHD	10%

Toxicité plus élevée chez les adultes:
20% seulement des greffes après 15 ans



Allogreffe familiale HLA identique à CDT non myéloablative

CDT	Alemtuzumab/ICT 3Gy
Age	Adultes
Expérience	150
Rejet	13%
Décès lié à la greffe	7%
Survie sans SGD	~85%
cGVHD	0%



70 à 80% des patients n'ont pas de donneur HLA identique

Allogreffe haplo-identique à CDT d'intensité réduite

CDT	Chimio+ATG+ICT2Gy+ EDX post-greffe
Age	Adultes/ enfants
Expérience	>80
Rejet	~10%
Décès lié à la greffe	~7%
Survie sans SCD	~80%
cGVHD	15-20%

En résumé:

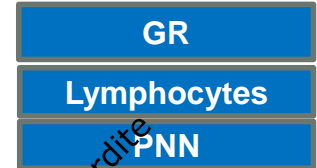
- En présence de donneur familial HLA identique
 - Chez l'enfant : la greffe à CDT myéloabaltif reste la référence
 - Chez l'adulte: la greffe à CDT non myéloabaltif donne de meilleurs résultats encourageants
- En l'absence de donneur familial HLA identique:
 - La greffe haplo-identiques est une alternative à discuter dans les formes sévères de la maladie

Chimérisme après allogreffe pour drépanocytose

Receveur



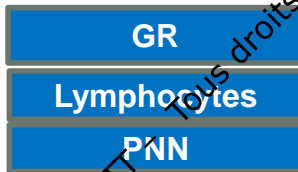
Donneur



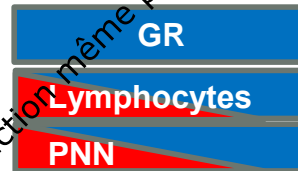
Greffe



Chimérisme complet



Chimérisme partiel



- Chimérisme donneur 50%: suffisant pour que les GR ne soient que du donneur
- Chimérisme mixte: persistance de LB mémoires du R qui peuvent avoir un impact sur la reconstitution érythrocytaire en cas de incompatibilité GR R/D
- Chimérisme mixte: plus fréquent dans les greffes HLA identiques à CDT NMA

Allogreffe et drépanocytose: Quand transfuser ?

- **Avant la greffe:** +/- 3 mois pré-greffe. Objectif: HB S <30%
 - Stabiliser la maladie durant la période pré-greffe
 - Freiner l'érythropoïèse
Objectif: diminuer le risque de rejet plus important que dans les greffes pour hémopathies malignes
 - Améliorer la tolérance au CDT (Sérothérapie anti-lymphocytes T, corticothérapie)
- **Après la greffe :** jusqu'à reprise de l'érythropoïèse du donneur

Allogreffe et drépanocytose: Comment transfuser ?

1. Recommandations transfusions greffe:
2. Selon les recommandations transfusion patients drépanocytaires:

Alloimmunisation anti GR
OU
IPTR

NON



Compatibilité ABO, RH, KEL1



OUI



Respecter AC présent ou non
Compatibilité ABO, RH, KEL1
phénotype étendu FY, JK, MNS



Test de compatibilité

Les questions concernant la transfusion:

Patients polytransfusés
+
Groupes sanguins: polymorphisme D/R

Fréquente alloimmunisation anti-GR

- Impasse transfusionnelle
- HPTR contraindiquant
les transfusions

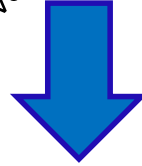
Que choisir CGR si
incompatibilité
R/D ?

CAT si ATCD
de RAI vs GR du D
sans RAI pré-greffe

Quid
érythropoïèse
post-greffe si
chimérisme
mixte et AC
érythro du R
vs D ?

Indication de greffe mais
Comment transfuser ?

Situations transfusionnelles parfois très complexes



RCP nationale :
transfusions complexes et drépanocytose

Pédiatrique: F Pirenne, C Pondarre, B Koehl

Adulte: F Pirenne, A Habibi, F Lionnet

Un exemple: M.N. né en 2003

HDM

- Drépanocytose SS sévère avec multiples VO et STA
- Sous hydroxycarbamide depuis 2010

Histoire transfusionnelle:

Groupe phénotype: B+, D+, C-, E₇+, e+, K-, Fy(a-b-), Jk (a-b+), M-N+, S-, s+

Transfusion

3 transfusions de 2015 à 2017 : Compatibilité ABO, RH, KEL1

- Apparition **anti Jka** le 13/12/2017 . Consignes phéno étendu
- Transfusion 12/04/2018 phéno étendu (Jka-).
- **HPTR** en Belgique. Retransfusion à Brx le 26/04/18 (2 CGR Jka- et M+). La RAI à Brx : anti Jka.
- 31/05/18 Apparition **anti M + +** persistance de l'anti Jka . Pas d'autre AC

Un exemple: M.N. né en 2003

Enquête immuno hémato et interprétation :

- Etant donnée l'apparition de l'anti-M de façon concomitante au tableau clinique et biologique, et la probabilité élevée (70%) d'avoir reçu des CGR A1+ le 12/04/18: l'anti-M possiblement responsable du HPTR.
- Patient haut répondeur à l'allo immunisation : 1^{er} allo-AC anti-Jka après 3 épisodes transfusionnels, anti-M après 4 ou 5 épisodes transfusionnels.

Evolution :

CVO++.

Projet: Reprise programme transfusionnel et greffe haplo-identique .

Prise en charge :

1. Rendre le patient « transfusable ». Mabthera et transfusions en phénotype étendu, CGR compatibilisés (CGR rares)

- 4 Mabthéra (en fonction des LB) à partir fev 2021
- Disparition des RIC à partir de mars 2021
- Hb S<50%. Pas de récurrence du HPTR. Diminution CVO.
- Possibilité de préparer le patient au projet de greffe

2. Evaluer les réserves en GR pour la greffe/ besoins

Et s'assurer avant la greffe de la disponibilité des produits (CGR cryoconservés en partie)

Besoin CGR	MAC geno	NMA géno	Haplo RIC
CGR jusqu'à J100	med 8 (2-29)	med 2 (0-9)	med 7 (2-11)

Prise en charge (suite) :

4. Poursuite des transfusions:

- 3CGR par mois jusqu'à la greffe
- Entrée pour la greffe: Hb 10.9/ Retic 221/LDH 2N/ Bili44/RAI-HBS=26%
- Tolérance correcte du CDT

5. Quid de la manipulation du greffon avec un donneur

O+, D+, C-, E-, c+, e+, K- Fya-FyB-, **Jka+Jkb+**. : Décision de désérythrocytation de la moelle malgré absence AC chez le patient . Greffe le 4 aout 2022

6. Suivi post-greffe:

- Protocole transfusionnel: **O+**, D+, C-, E-, c+, e+, K-, Fya-, **Jka-**, M-, S-,compatibilisés
- 15 CGR
- Sans récurrence accident transfusionnel

Prise en charge (suite) :

7. Impact chimérisme post greffe:

- Pb: en cas de chimérisme partiel lymphocytaire et AC du R contre les Ag GR du D: possible erythroblastopénie
- Incompatibilité ABO majeure ou RAI contre les GR du donneur: contre-indication à la greffe dans certains protocoles
- Chez le patient : chimérisme complet donneur sang total: Hb 8.7/Retic:41/LDH:1.5/Bili:N/Haplo:N/RAI neg/GR donneur présents, absence GR receveur
- Impact discuté et à évaluer rétrospectivement

8. Durée des transfusions en post greffe tenant compte des ATCD d'AC du R contre Ag du D (Fya -) ?

Arret si RAI neg et GR donneur circulants?

Conclusion:

1 Difficultés (impasses) transfusionnelles : indication croissantes d'allogreffe dans la drépanocytose

2. Nécessité de rendre le patient « transfusable » avant la greffe

3. Intérêt de collaboration très étroite entre médecins transfuseurs, cliniciens référents et médecins greffeurs :

RCP transfusions complexes :

- Analyser les ATCD transfusionnels
- Définir un protocole transfusionnel
- Proposer une prise en charge en cas ATCD HRPT
- Anticiper les besoins en CGR
- Manipulation du greffon

5. Besoin d'évaluation de l'impact du chimérisme sur la reconstitution érythrocytaire en cas AC du R contre GR du donneur

Merci de votre attention merci aussi



Les patients et
les familles

Cliniciens:

Service hémato AJA Saint Louis

Service pédiatrique CHIC (C Pondarro)

Service med interne HEGP (JB Arlet)

Médecins transfuseurs

EFS: AC Loprêtre, F Pirenne