

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2021

N° : 116

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Pédiatrie

PAR

NAZON Charlotte

née le 01/09/1990 à Mulhouse

Place de l'allogreffe haplo-identique dans le traitement des leucémies aiguës
myéloblastiques de l'enfant : étude rétrospective nationale.

Président de thèse : Vincent Laugel, Professeur
Directrice de thèse : Catherine Paillard, Professeur

Asseseurs : Pr. Jean-Hugues Dalle, Dr. Bruno Lioure, praticien hospitalier.

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2021

N° : 116

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Pédiatrie

PAR

NAZON Charlotte

née le 01/09/1990 à Mulhouse

Place de l'allogreffe haplo-identique dans le traitement des leucémies aiguës
myéloblastiques de l'enfant : étude rétrospective nationale.

Président de thèse : Vincent Laugel, Professeur
Directeur de thèse : Catherine Paillard, Professeur

Assesseurs : Pr. Jean-Hugues Dalle, Dr. Bruno Lioure, praticien hospitalier



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GALY Michaël

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LODES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Héléne Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01	Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03	Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01	Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02	Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01	Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01	Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00	Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie; Hépatologie; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
--------------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
 BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
 BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
 CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
 CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03
 GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
 KREMER Michel / 01.05.98
 KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
 MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
 PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
 SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
 WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hauteplaine** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Catherine, merci pour votre confiance et votre aide pour ce sujet et pour tous les autres passés et en cours, merci pour votre humour, pour les mimes d'aviron, les congrès (à Chamonix), les multiples digressions en rendez-vous. Merci de me faire confiance pour le poste à venir.

Au Pr. Laugel, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, et je vous en remercie. Merci d'avoir accepté malgré un emploi du temps que je sais très chargé.

Au Pr. Jean-Hugues Dalle et au Dr Bruno Lioure, vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury de thèse, merci pour votre disponibilité et pour l'intérêt que vous portez à ce sujet.

A mes parents, merci pour le soutien tout au long de ces (interminables) années d'étude et cela même si vous ne compreniez pas toujours ce que je faisais. A toi papa, pour ne m'avoir jamais laissé me contenter du minimum, pour l'importance que tu accordes à la famille et l'amour que tu m'as donné. A toi maman, pour ta bienveillance et ton amour inconditionnel, tes encouragements, merci d'avoir toujours été là et enveloppante dans les moments qui ont comptés.

A mon frère et Maud, merci de m'avoir fait confiance pour être la marraine de Romane, merci pour l'entraînement pratique à la gestion d'une hotline pédiatrique !

A papy Pierrot, j'espère te rendre fier en étant le premier Dr Nazon de la famille comme tu le disais souvent, j'aurais aimé que tu sois là pour m'accompagner, merci pour tout ce que tu m'as apporté.

A tout le reste de cette belle et grande famille : mamie Lulu, Sylvia, Jean-Marc, Franck et Loïc ; Jean-Yves, Marie, Charlie, Steph, Edith, Mathilde, Alexis, Quentin, Jean-Phi, Derya, Valentin, Carla, Eve, Michel, Anne-Laure et Marie. A la prochaine réunion familiale !

A Elisa, irréductible parmi les irréductibles, ma mémoire vive, merci d'être là, toujours, quoiqu'il arrive, de me rappeler mon groupe sanguin quand je l'ai oublié, de toujours me faire rire et m'épauler malgré la distance qui nous sépare maintenant. Je suis extrêmement fière de toi et de ton courage, tu feras une super anesthésiste.

A Massimo, pour la colle en tube ingérée, pour avoir fait mes exercices de solfège au collège, pour tes encouragements, pour ce que tu es devenu et l'avenir brillant qui t'attend avec Capu.

A Claire, merci pour ton soutien pendant tout cet internat, pour les fous rires, les tagadas, les réussites, les craquages, les patounes, le sevrage tabagique plus ou moins réussi et bien sûr pour ta confiance avec Oscar que j'ai hâte de continuer à voir grandir.

A Benzé et Cynthia, merci pour tous les repas, les soirées à refaire le monde, les confidences, l'écoute, merci d'avoir rendu ces confinements largement plus supportables.

A tout le reste du groupe, Chaton, Camille, Antoine, Clotilde, Vincent, Jordan, merci pour toutes ces soirées, ces Mumu beach, ces Do you know la pétanque. Tellement hâte de vivre toutes les prochaines avec vous.

A Juju, pour les soirées cuba libre, les tarots, les confidences, ton soutien.

A toute l'équipe médicale et paramédicale d'onco-hématologie pédiatrique, pour ce semestre avec vous, avec une pensée particulière pour Aurélie, Patricia et Nadège, oreilles attentives et réconfortantes.

A Alex, merci de m'avoir rendue plus exigeante, plus rigoureuse, merci d'avoir été une inspiration, de m'avoir donné goût (parfois contre ton gré) à cette surspécialité, de m'avoir tellement appris.

A toute l'équipe de réanimation pédiatrique : merci pour ce dernier semestre d'internat, merci Anne So pour ta confiance et ta bienveillance, Charlie pour ta capacité d'apaisement, les nanars et l'immensità, Alex pour les discussions, les sushis de garde et les comédies romantiques, Ombeline pour les fous rires, ta capacité de transmission et ta folie, Françoise pour ton côté thug et ta patience, Marie-Laure pour ton tupp Fleury Michon et ton humour.

A toute l'équipe infirmière, vous êtes au top, je suis ravie de pouvoir continuer à travailler avec vous.

A mes autres copines pédiatres, Jeannette pour les discussions sincères et endiablées sur tout et n'importe quoi, tu es brillante n'en doute jamais ; Léa pour le semestre aux nounous, les craquages, les dej, les pâtisseries, Saint Malo te rendra à Strasbourg un jour ; Chloé pour le semestre aux grands, les cafés avec Augustine ; Anne Lou pour les soirées, les fous rires aux grands ; Anne Laure pour les sessions DIUOP avec viennoiseries.

A Pierre, pour toutes ces années de médecine parcourues ensemble depuis le premier jour de rentrée de P1, pour toutes ces soirées, les sous-colles, les grandes discussions.

A Matthieu, je ne pourrai jamais arriver à exprimer toute ma reconnaissance pour ton amour, ta bienveillance et ton soutien tout au long de ces années d'internat, éprouvantes pour toi aussi. Merci d'avoir supporté les soirées médecine, les lendemains de garde difficiles, les horaires, les absences. Merci de t'être aussi bien occupé de nous (y compris de Michel et Yamcha) !

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	22
INTRODUCTION.....	23
1. LA GREFFE HAPLO-IDENTIQUE	23
a. Généralités.....	23
b. Historique de la greffe haplo-identique	24
c. Greffe haplo-identique en pédiatrie.....	28
2. LEUCEMIE AIGUË MYELOBLASTIQUE (LAM) ET ALLOGREFFE DE CSH.....	28
3. OBJECTIFS.....	34
MATERIEL ET METHODES	35
1. CARACTERISTIQUES DE L'ÉTUDE	35
2. DONNEES ETHIQUES	35
3. CRITERES D'INCLUSION	35
4. CRITERES DE NON-INCLUSION	36
5. RECUEIL DES DONNEES	36
6. ANALYSES STATISTIQUES.....	37
RESULTATS	38
1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	38
2. CARACTERISTIQUES DONNEUR/RECEVEUR.....	39
3. CONDITIONNEMENT PRE-GREFFE.....	40
4. CARACTERISTIQUES DU GREFFON	40
5. ANALYSE DE SURVIE DE LA COHORTE ENTIERE	41
6. ANALYSE DES PATIENTS ALLOGREFFES EN RC1	43
7. ÉVOLUTION DANS LE TEMPS	46
DISCUSSION	48
1. DISCUSSION DES PRINCIPAUX RESULTATS	48
2. LA GREFFE HAPLO-IDENTIQUE DANS LES HEMOPATHIES MALIGNES, UNE ALTERNATIVE SOLIDE	52
a. Chez l'adulte	52
b. En pédiatrie.....	53
c. Les avantages de la greffe haplo-identique	54
3. QUESTIONS EN SUSPENS.....	56
a. Les questions éthiques et psychologiques.....	56
b. La question de la greffe de cordon.....	57
c. « Perte de mismatch HLA ».....	58
d. La problématique des adolescents et jeunes adultes (AJA)	60
e. Critères de sélection du donneur à explorer	61
4. RECOMMANDATIONS.....	61
CONCLUSION	63
BIBLIOGRAPHIE	65
ANNEXES	84

LISTE DES ABBREVIATIONS

AJA : adolescents jeunes adultes
ALDH : aldéhyde déshydrogénase
CIBMTR : Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CsA : ciclosporine A
CSH : cellules souches hématopoïétiques
CSP : cellules de sang périphérique
DLI : donor lymphocyte infusion = *injection de lymphocytes du donneur*
DSA : donor specific antibodies = *anticorps anti-HLA*
EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplantation
EFS : event-free survival = *survie sans évènements*
GvH : graft versus host = *greffon contre l'hôte*
GvL : graft versus leukemia = *greffon contre la leucémie*
HLA : human leukocyte antigen = *antigène des leucocytes humains*
HvG : host versus graft = *hôte contre le greffon*
ICT : irradiation corporelle totale
KIR : killer cell Ig-like receptor
IS : immunosuppression
LAL : leucémie aiguë lymphoblastique
LAM : leucémie aiguë myéloblastique
LFS : leukemia-free-survival = *survie sans leucémie*
MAC : myeloablative conditioning = *conditionnement myéloablatif*
MFI : mean fluorescence intensity = *moyenne d'intensité de fluorescence*
MMF : mycophénolate mofétil
MRD : minimal residual disease = *maladie résiduelle*
MSD : matched sibling donor = *donneur compatible apparenté*
MTX : méthotrexate
MMUD : mismatched-unrelated donor = *donneur mismatch non apparenté*
MO : moelle osseuse
MUD : matched-unrelated donor = *donneur HLA-identique non apparenté*
NIMA : noninherited maternal HLA antigens = *antigène HLA maternel non hérité*
NIPA : noninherited paternal HLA antigens = *antigène HLA paternel non hérité*
NK : natural killer
NRM : non-relapse mortality = *mortalité non liée à la rechute*
OS : overall survival = *survie globale*
ProMISe : Project Manager Internet Server
PT-CY : post-transplant cyclophosphamide = *cyclophosphamide post-greffe*
RC : rémission complète
RIC : reduced intensity conditioning = *conditionnement à toxicité réduite*
SAL : sérum anti-lymphocytaire
SFGM-TC : Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
TBF : thiotépa-busulfan-fludarabine
USP : unité de sang placentaire
TRM : transplant-related mortality = *mortalité liée à la greffe*

INTRODUCTION

1. La greffe haplo-identique

a. Généralités

Des progrès considérables ont été réalisés dans le domaine de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et notamment sur une des problématiques essentielles : la disponibilité d'un donneur pour tous. En effet, seuls 25% des patients dont l'indication de greffe de CSH a été posée disposent d'un donneur intrafamilial HLA-identique (ou matched-sibling donor : MSD) (1) et un donneur non apparenté HLA-compatible (ou MUD : matched-unrelated donor) est identifié pour moins de 60% des patients restants (2). Pour pallier cette problématique, les greffes dites « alternatives » ont été développées : d'une part la greffe d'unité de sang placentaire (USP) et d'autre part la greffe haplo-identique qui est réalisée à partir de donneurs familiaux partageant avec le receveur un seul des deux haplotypes HLA.

Le principal atout de la greffe haplo-identique est de pouvoir mobiliser rapidement un donneur familial et ce pour plus de 90% des patients. Cela représente un avantage d'autant plus important pour les groupes de minorités ethniques, chez qui la probabilité de trouver un donneur de banque est moindre (3). Par ailleurs, ce type de greffe est avantageux dans certaines circonstances exceptionnelles comme celles de la pandémie de COVID-19 qui a rendu plus difficile encore la sécurité des prélèvements et leur acheminement (4). Enfin, la disponibilité du donneur permet un éventuel re-prélèvement dans le but de réaliser une immunothérapie post-greffe.

Le challenge majeur des greffes « mismatch » est la gestion du conflit immunologique, plus important dans ce type de greffe du fait de la différence au niveau du système HLA entre

les cellules du greffon et celles de l'hôte. Cela conduit d'un côté à la maladie du greffon contre l'hôte (ou GvH : graft versus host) et de l'autre au rejet du greffon (ou HvG : host versus graft). Le point clé de ce type de greffe est donc la prévention primaire et le traitement de ces deux pendants du conflit immunologique via principalement la maîtrise de l'alloréactivité des cellules T et donc l'adaptation du choix du greffon, du conditionnement et de la prophylaxie de la GvH. Sachant cela, des techniques de T déplétion ont été développées, in vitro et in vivo permettant la réalisation de ce type de greffe. Néanmoins cette technique amène deux problématiques : une reconstitution immunitaire lente nécessitant une adaptation des prophylaxies anti-infectieuses et la perte de l'effet graft versus leukemia (GvL) exposant à un risque plus important de rechute dans les maladies malignes.

b. Historique de la greffe haplo-identique

Les premiers essais de greffe « mismatch » conduits dans les années 1980 ont mené à des taux de GvH et une mortalité liée à la greffe (ou TRM : transplant-related mortality) inacceptables du fait de la lente cinétique de reconstitution immunitaire et d'un fort taux de rejet de greffon (5). Pour pallier ces problématiques, deux plateformes principales ont été développées : la déplétion T in vitro et in vivo.

La déplétion T in vitro dont l'équipe de Perugia et al. a été pionnière à la fin des années 1990 a prouvé la faisabilité de ce type de greffe (6). Cette technique a montré des résultats encourageants dans une population adulte et pédiatrique de leucémies aigües lymphoblastiques (LAL) et myéloblastiques ayant reçu, après un conditionnement myéloablatif (ou myeloablative conditioning : MAC) lourd, un greffon avec sélection positive

de CD34⁺ (7). Cela impose l'utilisation d'un conditionnement très myéloablatif et d'une concentration de CD34⁺ plus importante que dans les greffes conventionnelles. Comme attendu, les causes d'échecs étaient la rechute (liée à l'absence d'effet GvL) et la TRM, due notamment aux infections post-greffe liées à la reconstitution immunitaire lente. Pour améliorer la cinétique de cette reconstitution immunitaire, des techniques de déplétion in vitro T et B (déplétion CD3/CD19) ont été développées par certaines équipes (8–11). Ces procédés présentent l'avantage de conserver dans le greffon un nombre important de CSH, de monocytes, de cellules dendritiques et de cellules NK (12). Par ailleurs, l'alloréactivité NK joue un rôle important dans l'effet GvL permettant une diminution du risque de rechute (13).

Des modifications de conditionnements ont également été introduites. Des conditionnements dits à toxicité réduite notamment sans irradiation corporelle totale (ICT) ont été développés afin de réduire la TRM. Une prévention de la GvH initialement par anti-CD3 in vivo (OKT-3) puis par sérum anti-lymphocytaire (SAL) ont donné des résultats intéressants par les équipes de Gênes et de Tübingen. A partir de 2010, une technique de déplétion négative des lymphocytes T alpha/beta a été développée. L'intérêt de ce procédé réside dans la conservation des cellules TCR gamma/delta dans le greffon qui jouent un rôle important dans la réponse immunitaire précoce post-greffe et dans l'activité anti-tumorale (14,15). Une équipe française a par la suite développé une méthode de déplétion CD45 Ra négative (16). Toutes ces techniques de déplétion in vitro ont montré des résultats intéressants mais il est à noter qu'elles représentent un coût important et nécessitent une expertise poussée de thérapie cellulaire (17).

Plus récemment, se sont développés chez l'adulte des techniques de déplétion in vivo.

La première technique mise au point repose sur un conditionnement comprenant de fortes doses de SAL et/ou une prophylaxie renforcée de la GvH. Plusieurs équipes ont élaboré ce type de conditionnement avec un greffon riche et une prophylaxie de la GvH par ciclosporine (CsA) et méthotrexate (MTX) (18) ou selon le protocole de Pékin, SAL, CsA, mycophénolate mofétil (MMF) et MTX (19,20) ou encore par l'utilisation de SAL, CsA, MTX, MMF et basiliximab (anticorps monoclonal anti-CD25) (21).

La deuxième technique de déplétion T *in vivo* consiste en une administration de cyclophosphamide à forte dose en post-greffe (ou post-transplant cyclophosphamide : PT-CY). Le mécanisme de déplétion par PT-CY s'explique par une des propriétés intrinsèques du cyclophosphamide : son principe actif est métabolisé dans les cellules ayant un faible taux d'aldéhyde déshydrogénase (ALDH), ce qui est le cas des lymphocytes T alloréactifs, mais respecte les lymphocytes T régulateurs qui possèdent eux de forts taux d'ALDH (22,23). L'équipe pionnière de cette méthode est celle de Baltimore (24–26) qui a développé un schéma de conditionnement d'intensité réduite (ou reduced-intensity conditioning : RIC) comprenant du cyclophosphamide, de la fludarabine et une ICT de 2 gray puis un greffon de moelle osseuse (MO) non manipulé suivi d'une prophylaxie de la GvH par MMF, CsA à J+5 et du PT-CY à J+1 et J+3. Les premiers résultats montraient une prise de greffe de plus de 90% avec un taux de GvH de 30 à 40% dont moins de 10% de GvH sévère, une mortalité non liée à la rechute (ou non-relapse mortality : NRM) de 15% mais un taux de rechute élevé jusqu'à 50% pour les hémopathies de haut risque. Depuis, cette pratique prometteuse, actuellement retenue en France chez l'adulte, a révolutionné la greffe haplo-identique dont l'utilisation a rapidement augmenté ces dernières décennies dans le monde (27) (Figure 1). En France, le nombre de greffes haplo-identiques a triplé sur la période 2014-2019 (28) (Figure 2).

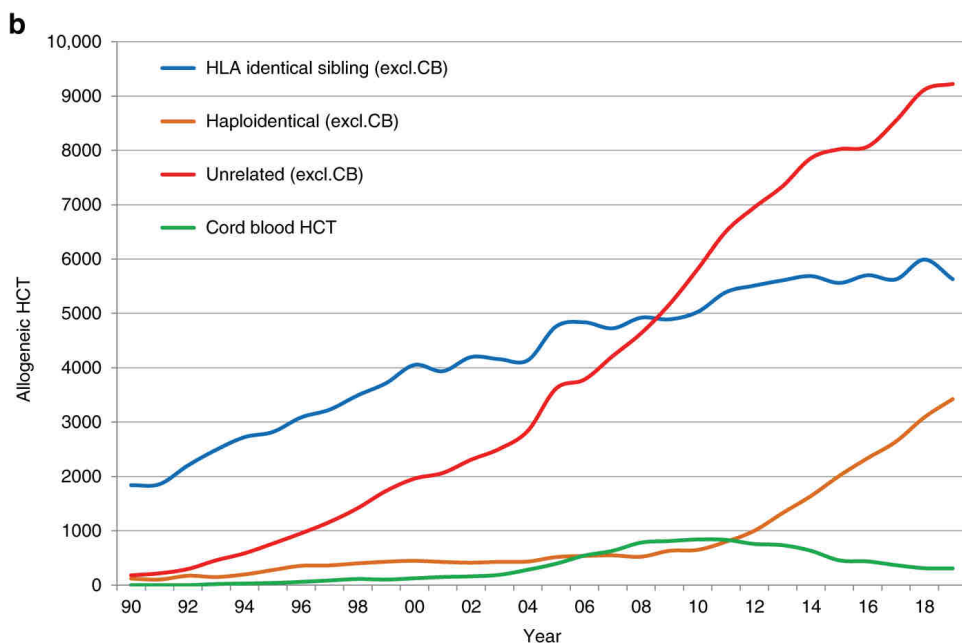


Figure 1 - Distribution du type de donneur parmi toutes les allogreffes de CSH de 1990 à 2018 dans 53 pays (27)

HLA identical sibling : donneur familial HLA-identique, haploidentical : haplo-identique, unrelated : donneur non apparenté, cord blood HCT : unité de sang placentaire.

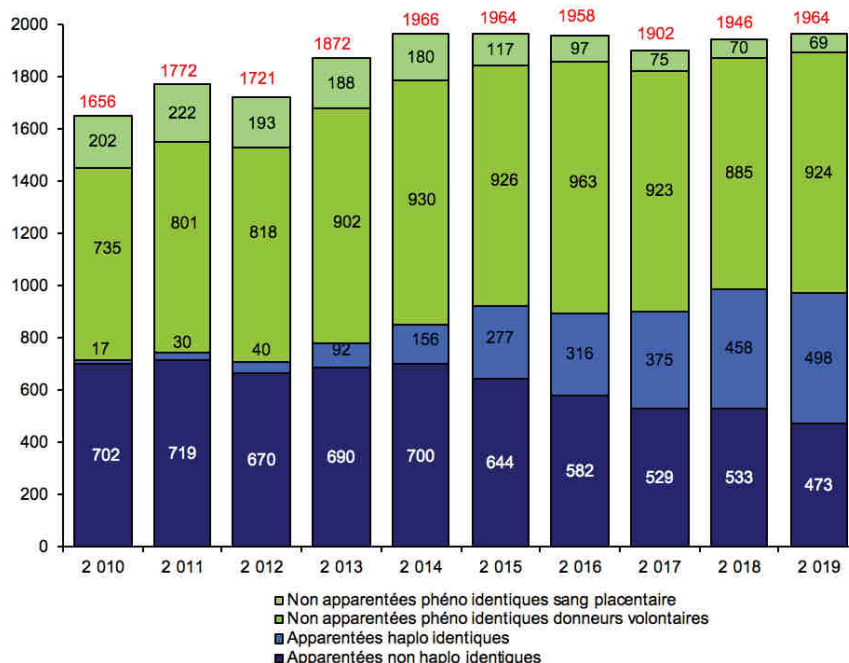


Figure 2 - Évolution du nombre d'allogreffes de CSH selon le type de donneur en France (rapport de l'agence de biomédecine de 2019 (28))

Depuis les premières publications, de nombreuses recommandations ont été publiées chez l'adulte sur le sujet (29,30). Plusieurs études comparatives rétrospectives chez l'adulte ont rapporté des survies similaires entre les greffons de MUD et de donneur haplo-identique (31). Pour la première fois récemment, une étude randomisée prospective chez l'adulte a comparé un double greffon d'USP et un greffon de MO haplo-identique : les résultats sont en faveur du donneur haplo-identique de MO (32). D'autres études comparatives prospectives notamment françaises (NCT03655145 : MacHaploMUD) sont actuellement en cours et très attendues.

c. Greffe haplo-identique en pédiatrie

En pédiatrie, les greffes « mismatch » sont utilisées dans les pathologies malignes comme les hémopathies malignes de haut risque, les neuroblastomes mais aussi dans les pathologies non malignes comme la drépanocytose (33), l'aplasie médullaire et les déficits immunitaires (34,35). La principale technique rapportée en pédiatrie est la déplétion T in vitro (2,36–39), mais l'utilisation du PT-CY a également montré des résultats intéressants (40–42).

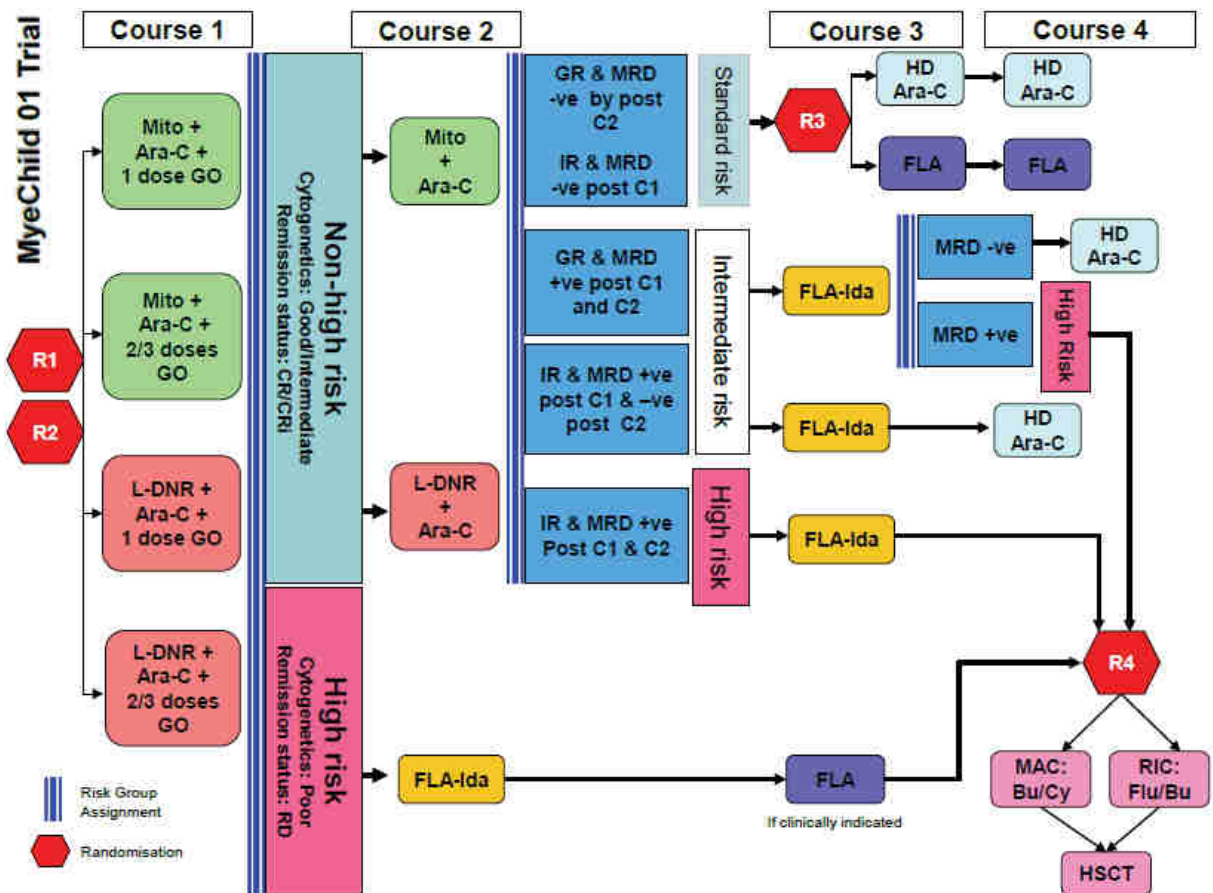
2. Leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et allogreffe de CSH

La LAM est une pathologie rare chez l'enfant, (environ 75 cas par an en France) qui représente 20% des leucémies aiguës de l'enfant et dont l'incidence est stable (43). La survie globale (ou overall-survival : OS) à 5 ans est de 63% et la survie sans évènement (ou event-free survival : EFS) de 50% (44,45). La survie des LAM de l'enfant s'est améliorée au cours des dernières décennies notamment grâce à l'amélioration des soins de support, à l'introduction

du gemtuzumab (anticorps monoclonal anti-CD33) couplé à l'ozogamicine (molécule cytotoxique) dans le protocole MyeChild 01 et à l'optimisation du conditionnement des allogreffes en première rémission complète (RC1). Dans le protocole ELAM02 (période 2005-2011), l'OS et l'EFS étaient d'environ 70% et 60% respectivement (46). Le taux de rechute reste malgré tout important sans amélioration sur les dernières décennies et la rechute reste la cause principale de décès chez ces patients. L'allogreffe, en comparaison avec la chimiothérapie de consolidation, réduit le risque de rechute en RC1 pour tous les groupes de risque à travers l'effet GvL, plus important dans les LAM que dans les LAL. Cependant cela ne se traduit pas par une amélioration de l'OS à cause de la TRM.

La LAM reste la principale indication d'allogreffe de CSH (27). Le challenge est d'identifier les LAM à haut risque de rechute en RC1 afin de proposer une allogreffe chez ces patients. Les indications d'allogreffe dans la LAM ont évolué depuis le principe de la greffe pour tous peu importe le groupe de risque, à celui de la greffe pour tous sauf les patients à cytogénétique favorable (80% des patients) jusqu'à de nos jours, celui de greffer les patients présentant une combinaison de cytogénétique et biologie moléculaire défavorable et/ou une maladie résiduelle positive (30% des patients) (47). Dans le protocole ELAM02, 119 patients ont été allogreffés en RC1 avec une OS à 5 ans de 76,3% (81% pour ceux allogreffés en géno-identique et 69% pour ceux greffés avec un MUD ou une USP) avec une TRM de 6,3% (3,2% en géno-identique et 10,9% en MUD/USP) et un taux de rechute à 5 ans de 24% (22% en géno-identique et 26% en MUD/USP) (48).

Actuellement, et depuis 2015, les LAM de l'enfant sont traitées dans le protocole franco-anglais de phase III MyeChild 01 (NCT02724163) (Figure 3).



Ara-C: Cytarabine
 Bu/Cy: Busulfan & cyclophosphamide
 CR: Complete remission
 CRi: Complete remission with incomplete blood count recovery
 FLA: Fludarabine & cytarabine
 FLA-Ida: Fludarabine, cytarabine & idarubicin
 Flu/Bu: Fludarabine & busulfan
 GO: Gemtuzumab ozogamicin
 GR: Good risk cytogenetics/molecular genetics
 HD-Ara-C: High dose cytarabine
 HSCT: Haemopoietic stem cell transplant
 IR: Intermediate risk cytogenetics

L-DNR: Liposomal daunorubicin
 MAC: Myeloablative conditioning
 Mito: Mitoxantrone
 MRD: Minimal residual disease
 R1: Randomisation 1: Induction randomisation
 R2: Randomisation 2: Gemtuzumab ozogamicin randomisation
 R3: Randomisation 3: Consolidation randomisation
 R4: Randomisation 4: Haemopoietic stem cell transplant conditioning randomisation
 RIC: Reduced intensity conditioning
 RD: Resistant disease

Figure 3 – schéma de traitement du protocole MyeChild 01

La stratification du risque dans MyeChild 01 se fait selon la cytogénétique et la biologie moléculaire en LAM de risque standard, intermédiaire et défavorable (Figure 4).

Good Risk cytogenetic and molecular abnormalities

- t(8;21)(q22;q22)/*RUNX1-RUNX1T1*
- inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22)/*CBFB-MYH11*
- CN AML with mutation of *NPM1* without *FLT3-ITD*
- CN-AML with double mutation of *CEPBA* without *FLT3-ITD*

Intermediate Risk Cytogenetic abnormalities

- t(9;11)(p21;q23)/*MLL-MLLT3*
- t(11;19)(q23;p13.3)/*MLL-MLLT1*
- All other *MLL* rearrangements not classified as high risk
- All other abnormalities which are neither good or poor risk

Poor risk cytogenetic and molecular abnormalities

- inv(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26)/abn(3q)/high EVI1 expression
- -5/del(5q)
- -7
- t(6;9)(p23;q34)/*DEK-NUP214*
- t(9;22)(q34;q11)/*BCR-ABL-1*
- 12p abnormalities
- t(6,11)(q27;q23)/*MLL-MLLT4*
- t(4;11)(q21;q23)/*MLL-AFF1*
- t(10;11)(p11~14;q23)/*MLL-MLLT10*
- t(5;11)(q35;p15.5)/*NUP98-NSD1*
- t(7;12)(q36;p13)/*MNX1-ETV6*
- inv(16)(p13.3q .3q24.3)/*CBFA2T3-GLIS2*
- *FLT3-ITD* without *NPM1* or *CBF*
- *RUNX1* mutation

Figure 4 – critères cytogénétiques et de biologie moléculaire de stratification du risque des LAM de l'enfant dans le protocole MyeChild 01

Trois critères guident actuellement un patient en RC1 à la greffe : la cytogénétique, la biologie moléculaire et la réponse au traitement. L'indication d'allogreffe dans le protocole MyeChild 01 rassemble les patients de haut risque après la première cure (tous les patients avec une cytogénétique défavorable et les patients de risque intermédiaire qui ne sont pas en RC), les patients de risque intermédiaire avec une maladie résiduelle (ou minimal residual disease : MRD) > 0,1% en cytométrie de flux (CMF) après les deux premières cures, les patients de cytogénétique favorable avec MRD > 0,1% en CMF ou une diminution de la MRD moléculaire de moins de 3 log ou une augmentation des transcrits malgré une intensification. L'allogreffe est la seule option curative pour les patients ayant rechuté, ceux en deuxième rémission complète (RC2), et les patients réfractaires. Dans ce protocole, une randomisation

du conditionnement pré-greffe est réalisée (Figure 3) entre un protocole de référence myéloablatif avec Busulfan-Cyclophosphamide, et un protocole à toxicité réduite avec Fludarabine-Busulfan.

Chez l'adulte, pour le choix du type de donneur dans les LAM de risque intermédiaire et de haut risque, l'EBMT a publié des recommandations en 2017 préconisant dans les greffes urgentes d'avoir recours directement à la greffe haplo-identique (Figure 5) (49).

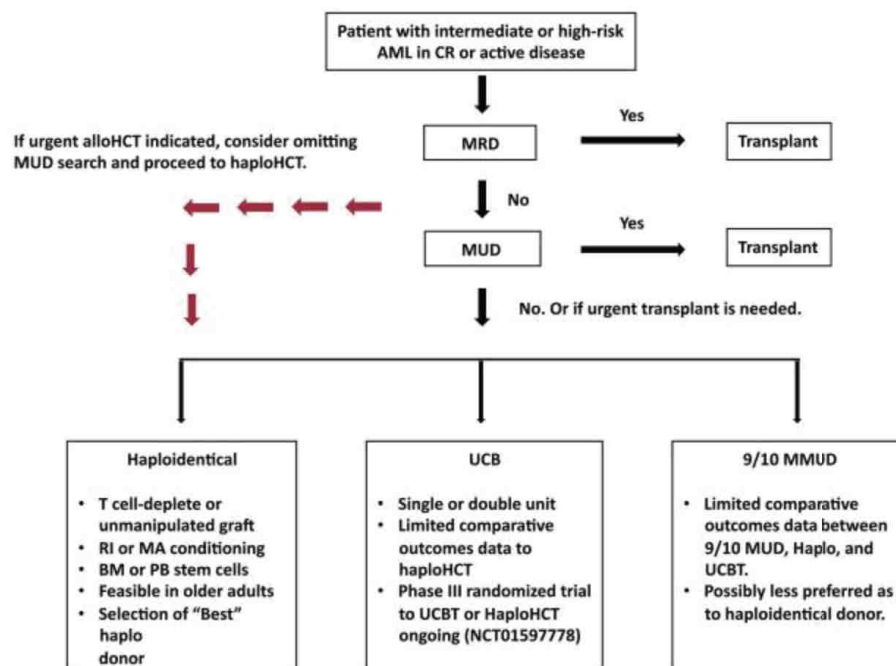


Figure 5 - Algorithme recommandé par l'EBMT pour le choix du donneur dans les LAM de haut risque ou de risque intermédiaire de l'adulte (49)

En pédiatrie, le protocole MyeChild 01 recommande en premier choix un donneur géno-identique puis un MUD 10/10 ou 8/8 et enfin un donneur mismatch non apparenté (ou mismatched unrelated donor : MMUD) 9/10 ou 5-7/8 ou familial (Figure 6). En cas de greffe haplo-identique le patient n'est pas randomisé pour le conditionnement et est traité selon le protocole local.

Choice	Family Donor	Unrelated Donor	Unrelated Cord Blood (CB)
1 st	MFD (bone marrow (BM), peripheral blood stem cells (PBSC) or CB)		
2 nd		10/10 MUD 9/10 1DQ MMUD	8/8 MUCB (Total Nucleated Cell (TNC) > 3 x 10 ⁷ /kg)
3 rd	9/10 MMFD	9/10 (other) MMUD	5-7/8 MMUCB (TNC > 3 x 10 ⁷ /kg)

NOTE: Patients in whom the best available donor is haploidentical, an 8/10 MMUD or a 4/8 MMUCB are excluded from the randomisation and should be transplanted as per local practice at their transplant centre.

Figure 6 – Hiérarchie de choix du greffon dans le protocole MyeChild 01

MFD : matched family donor = donneur familial HLA-identique, MUD : matched unrelated donor = donneur non apparenté HLA-compatible, MMUD : mismatched unrelated donor = donneur non apparenté non HLA-compatible, MMFD : mismatched family donor = donneur haplo-identique, MUCB et MMUCB : matched et mismatched unrelated cord blood = unité de sang placentaire HLA-compatible et non HLA-compatible.

Lorsqu'il n'y a pas de donneur HLA-identique, la greffe haplo-identique pourrait être une alternative intéressante, comme démontré chez l'adulte en RC1 avec PT-CY (28) (Figure 7).

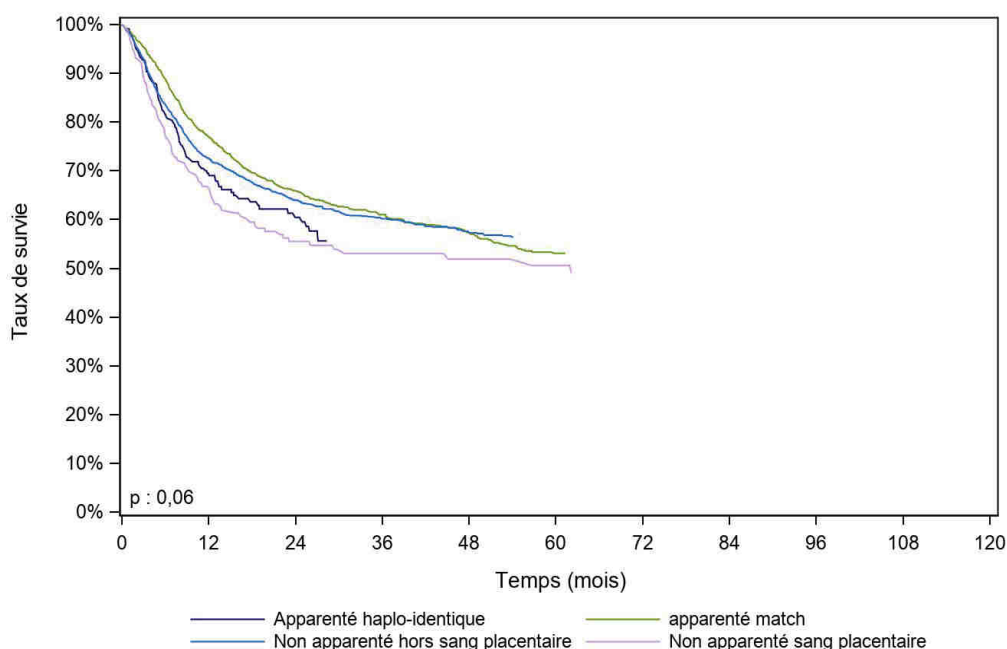


Figure 7 - Survie des adultes après allogreffe de CSH pour LAM en RC1, selon le type de donneur (période 2010-2019) en France, rapport de l'agence de biomédecine (28)

3. Objectifs

Il n'existe pas actuellement de publications rapportant les données françaises de la greffe haplo-identique dans les LAM de l'enfant. Au vu des bons résultats chez l'adulte, nous avons analysé rétrospectivement ces patients pour en ressortir une vision des pratiques de la greffe haplo-identique pédiatrique en France dans cette pathologie, ses axes d'amélioration et sa place dans la greffe alternative.

MATERIEL ET METHODES

1. Caractéristiques de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique sur registre (base de données ProMISe : Project Manager Internet Server), nationale française au nom de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). La base de données ProMISe est coordonnée par l'EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) et anonymisée. Les informations qualitatives sur chaque greffe sont saisies par chaque centre dans la base de données et gérées par Nicole Raus, data manager de la SFGM-TC.

2. Données éthiques

Ce travail de thèse ne relève donc pas de la loi "Informatique et libertés" et ne nécessite pas de déclaration auprès de la CNIL. Selon la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite loi Jardé, il s'agit d'une étude non interventionnelle de catégorie « hors champ », qui n'est pas soumise à une déclaration au Comité d'Éthique.

Cette étude, approuvée par la SFGM-TC, a été menée dans le respect de la déclaration d'Helsinki et tous les patients ont donné leur consentement pour l'utilisation rétrospective de leurs données cliniques.

3. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion de cette analyse étaient les patients d'âge pédiatrique (moins de 18 ans) ayant présenté une LAM traitée par une allogreffe de CSH (MO ou CSP) d'un donneur haplo-identique (≥ 2 antigènes mismatch sur 8) en France dans un centre de greffe membre

de la SFGM-TC. Les premiers patients inclus avaient été traités en 1995 et les derniers en 2020. Vingt-quatre patients (pour 25 allogreffes haplo-identiques) étaient éligibles et ont tous été inclus dans l'étude.

4. Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion regroupaient : un donneur parental provenant d'un couple consanguin (un patient n'a donc pas été inclus), l'absence de la donnée concernant le statut vivant ou décédé à la date des dernières nouvelles.

5. Recueil des données

Les différentes variables ont été recueillies par des data manager spécifiques à chaque centre. Les données d'intérêt pour cette étude extraites de la base ProMiSe ont été :

- Facteurs liés au receveur : âge à la greffe, sexe, pathologie initiale avec cytogénétique et biologie moléculaire, statut de la maladie à la greffe, ligne de greffe, statut sérologique pour le CMV, EBV, groupe sanguin.
- Facteurs liés au donneur : âge, sexe, lien de parenté, compatibilité HLA avec le receveur, statut sérologique pour le CMV, EBV, groupe sanguin.
- Facteurs liés à la greffe : source de CSH, richesse du greffon, MAC ou RIC, chimiothérapies utilisées, utilisation de SAL, ICT, prophylaxie de la GvH.
- Évènements post-greffe : GvH aiguë, GvH chronique, rechute, sortie d'aplasie, chimérisme, décès et sa cause.

La stratification du risque des LAM a été réalisée selon les critères du protocole MyeChild 01 (Figure 4).

6. Analyses statistiques

Nous avons analysé la survie globale définie comme la probabilité d'être vivant aux dernières nouvelles et la survie sans évènement pour laquelle le décès et la rechute étaient considérés comme des événements tandis que les patients vivants étaient censurés aux dernières nouvelles. Les probabilités de survie globale et sans évènement ont été calculées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier via GraphPad Prism version 8.4.3 pour Mac, GraphPad Software (San Diego, California, USA). L'incidence cumulée a été calculée pour la NRM, avec comme risque compétitif la rechute, et pour la GvH aiguë de grade III/IV et chronique étendue, avec comme risque compétitif le décès. Pour cela, le logiciel XLSTAT version 2021.2.2 pour Mac, Addinsoft, (New York, New York, USA) a été utilisé. Les variables quantitatives ont été rapportées en médiane et rang et les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage via le logiciel Microsoft Excel pour Mac version 16.30. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

Entre 1995 et 2020, 24 patients de moins de 18 ans ont reçu une greffe haplo-identique pour une LAM en France. Le Tableau 1 résume les principales caractéristiques cliniques des patients ainsi que celles de la greffe.

L'âge médian à la greffe était de 13,2 ans (1,5-17,8) et il s'agissait principalement de patients de sexe féminin (87,5%). En ce qui concerne la stratification du risque au diagnostic défini selon le protocole MyeChild 01, 9 patients présentaient une LAM de mauvais pronostic, 9 intermédiaires et 4 de risque standard. Pour 2 patients la donnée était manquante. Il s'agissait d'une première ligne de greffe pour 80% des patients, un patient a été greffé en haplo-identique deux fois donc 25 greffes ont été analysées. Trente-six pourcents des patients ont été allogreffés en RC1, 36% en RC2, un en troisième rémission, six patients (24%) présentaient une maladie réfractaire ou en rechute. Le temps médian entre le diagnostic de la LAM et la greffe était de 14,2 mois (3,2-135,4).

	Cohorte entière (n=24)	Patients greffés en RC1 (n=9)
Age à la greffe , en années, médiane (rang)	13,2 (1,5-17,8)	15 (1,5-17,8)
Sexe féminin , nombre (%)	21 (87,5%)	8 (88,9%)
Temps entre le diagnostic et la greffe , en mois, médiane (rang)	14,2 (3,2-135,4)	5,3 (3,4-9,2)
Première ligne de greffe , nombre de patients (%)	20 (80%)	9

	Cohorte entière (n=24)	Patients greffés en RC1 (n=9)
<u>Groupes de risque</u>	<u>Évaluable : n=22</u>	<u>Évaluable : n=7</u>
Standard	4 (18%)	0
Intermédiaire	9 (41%)	1
Défavorable	9 (41%)	6
<u>Statut à la greffe</u>		
RC1	9 (36%)	9 (100%)
RC2 et 3	10 (40%)	/
Rechute/réfractaire/progression	6 (24%)	/
<u>Conditionnement</u>		
TBF	9 (36%)	5
Bu-Cy 200	2 (8%)	1
ICT	7 (28%)	0
SAL	8 (32%)	2
MAC/RIC	18/6	9/0
NA	1	0

Tableau 1 – caractéristiques cliniques et de la greffe de la cohorte entière et des patients greffés en RC1

RC1, 2, 3 : première, deuxième, troisième rémission complète, TBF : thiotépa, busulfan, fludarabine, Bu-Cy 200 : Busulfan-Cyclophosphamide à 200mg/kg, ICT : irradiation corporelle totale, SAL : sérum anti-lymphocytaire, MAC : conditionnement myéloablatif, RIC : conditionnement d'intensité réduite, NA : donnée manquante.

2. Caractéristiques donneur/receveur

Pour la majorité des patients, le donneur était un parent (92%), 10 patients ont reçu un greffon de leur mère, 13 de leur père, un d'un frère et un d'une sœur. Tous les patients ayant

un donneur féminin étaient de sexe féminin. L'âge médian du donneur était de 37 ans (17.7-58). Vingt patients avaient le même statut CMV (7 négatif/négatif, 13 positif/positif), 3 patients CMV positif ont reçu un greffon CMV négatif et un patient CMV négatif a reçu un greffon CMV positif. En ce qui concerne le statut EBV, 19 avaient le même statut sérologique (18 positif/positif, 1 négatif/négatif), 5 patients présentant un statut EBV positif ont reçu un greffon EBV négatif. La compatibilité ABO entre le receveur et le donneur a été respectée pour 6 patients, un avait une incompatibilité majeure, la donnée manquait pour le reste des patients.

3. Conditionnement pré-greffe

Dans notre population, 10 types de conditionnements différents ont été réalisés, en grande majorité myéloablatif (72% des patients). Plus de la moitié des patients (66%) ont reçu du Busulfan. Le conditionnement le plus fréquemment réalisé (36% des patients) était de type Thiotépa-Busulfan-Fludarabine (TBF). Sept patients ont reçu une ICT et 8 du SAL.

4. Caractéristiques du greffon

La grande majorité des patients a reçu un greffon de cellules de sang périphérique (CSP) (76%) avec un compte médian de cellules nucléées total de $3,7.10^8/\text{kg}$ (0,02-12,3) et un compte médian de CD34^+ de $6,3.10^6/\text{kg}$ (1,1-14,9). Cinq patients ont reçu un greffon manipulé dont 4 une déplétion in vitro CD3/CD19. Quatorze patients ont reçu un greffon non manipulé avec PT-CY (56%). La donnée est manquante pour 6 patients.

5. Analyse de survie de la cohorte entière

Pour l'ensemble des 24 patients, l'OS était de 59,2% (Figure 8A) avec un temps médian entre l'allogreffe et le décès de 8,6 mois (1,4-20,4). L'EFS était de 40,4% (Figure 8B), et la survie sans rechute (ou relapse-free survival : RFS) de 46% (Figure 8C).

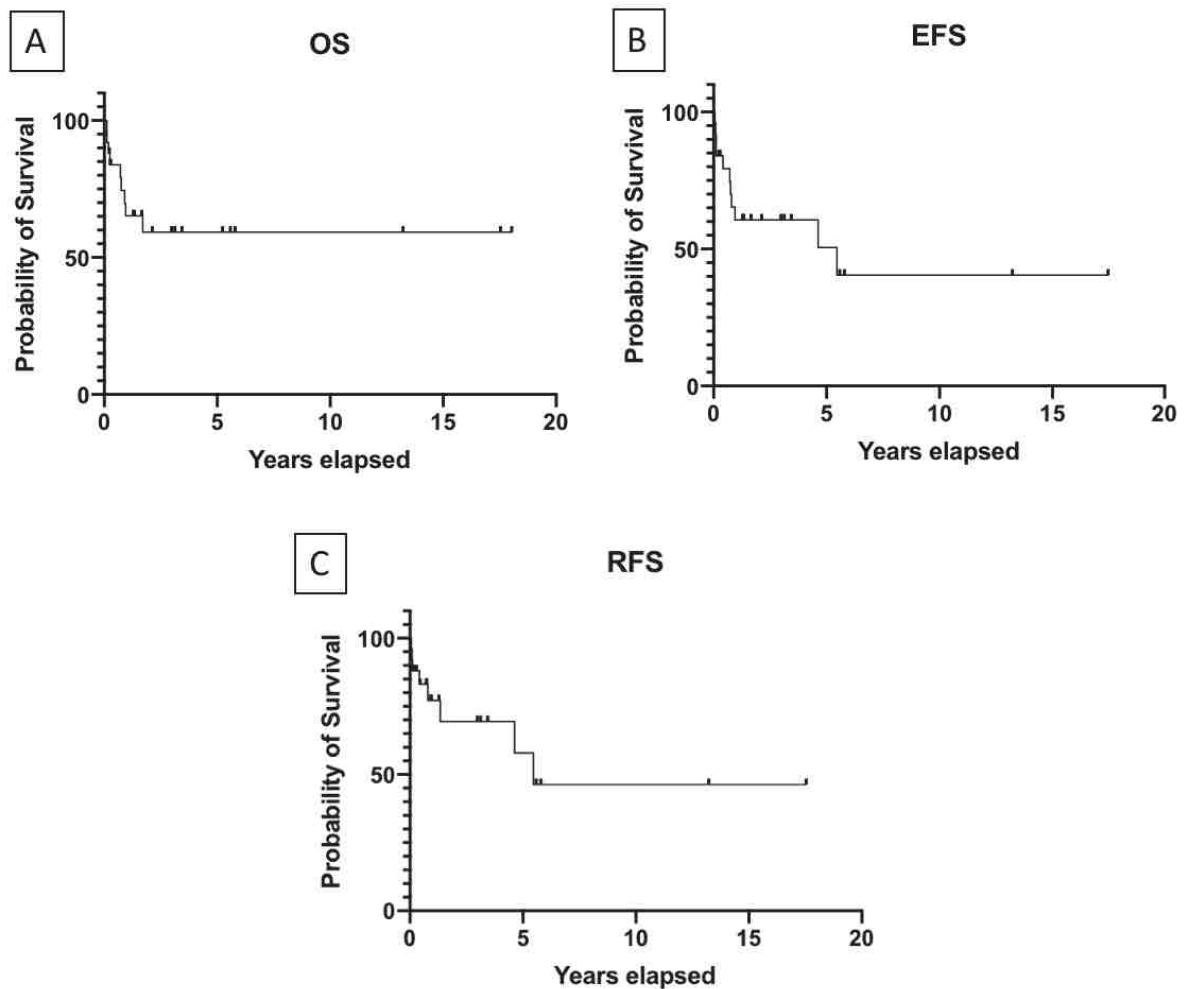


Figure 8 – Estimation par la méthode de Kaplan-Meier de la survie globale (A), sans évènement (B) et sans rechute (C) de la cohorte entière.

OS : overall survival (survie globale), EFS : event-free survival (survie sans évènement), RFS : relapse-free survival (survie sans rechute)

La TRM s'élevait à 16% ; deux patients sont décédés d'une infection, un d'une défaillance multi-viscérale, un de GvH et un d'infection et de GvH. La NRM était de 16,5% (Figure 9).

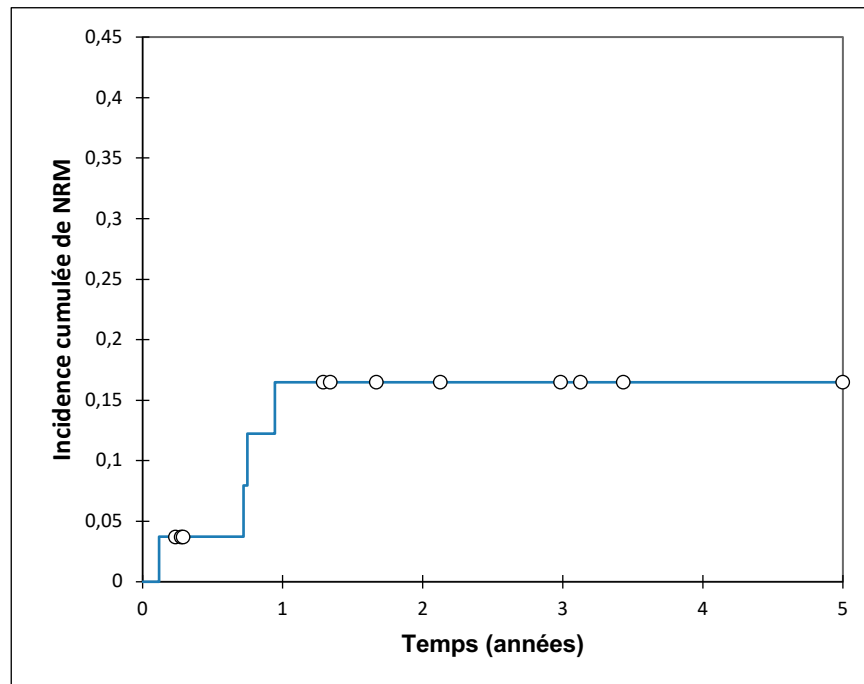


Figure 9 – Mortalité non liée à la rechute (NRM) de la cohorte entière

Sept patients (28%) ont rechuté à un temps médian de 7,4 mois (0,75-65,4). Quarante-huit pourcents des patients ont obtenu un chimérisme complet, 2 patients présentaient un chimérisme partiel et un était en aplasie. Soixante-huit pourcents des patients ont présenté une GvH aiguë, majoritairement de grade II, à un temps médian de 29 jours (11-56) et 24% des patients ont présenté une GvH chronique à un temps médian de 227 jours (91-606). L'incidence cumulée de GvH aiguë de grade III/IV et de GvH chronique étendue était de 25,8% (Figure 10).

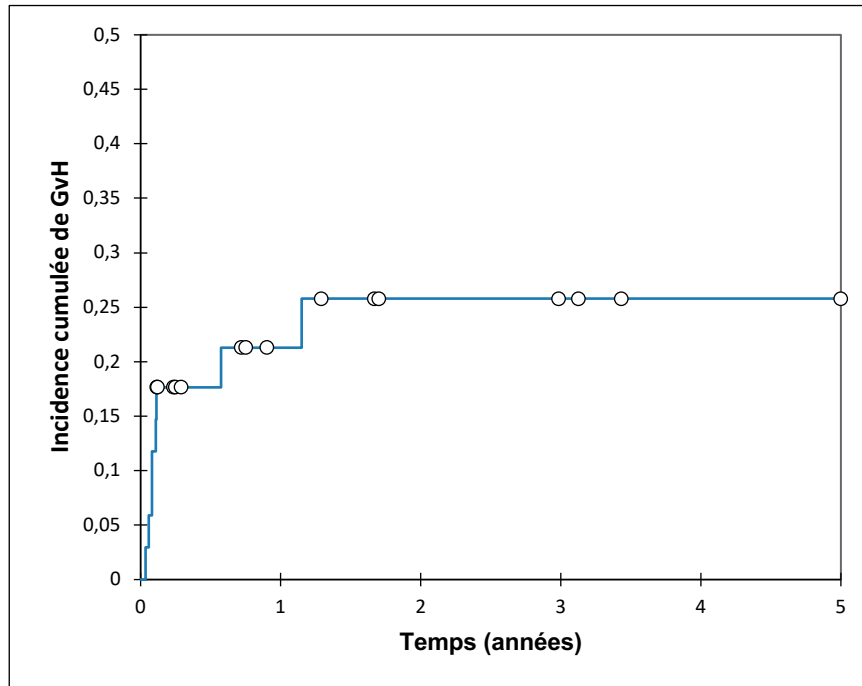


Figure 10 – incidence cumulée à 5 ans de GvH aiguë de grade III/IV et de GvH chronique étendue de la cohorte entière

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes de survie globale et sans évènement entre les patients ayant reçu du PT-CY et le reste de la cohorte. Lorsque l'on compare l'OS des patients selon le type de greffon, nous pouvons remarquer une tendance à une meilleure survie pour les patients ayant reçu un greffon de MO par rapport à ceux ayant reçu des CSP, mais de manière statistiquement non significative ($p > 0,05$, Figure 14A). Nous n'avons pas retrouvé de différence d'OS statistiquement significative entre les patients de jeune âge et les adolescents.

6. Analyse des patients allogreffés en RC1

Neuf patients ont été allogreffés en RC1. Le Tableau 1 résume leurs caractéristiques cliniques et d'allogreffe. L'âge médian à la greffe était de 15 ans (1,5-17,8) et le temps médian entre le diagnostic de LAM chez ces patients et l'allogreffe était de 5,3 mois (3,4-9,2). Quatre

patients ont reçu un greffon de MO et cinq de CSP. Cinq patients ont reçu un conditionnement par TBF avec PT-CY, tous les conditionnements étaient myéloablatifs. L'OS était de 76% (Figure 11A), l'EFS de 50,7% (Figure 11B) et la RFS de 66,6% (Figure 11C).

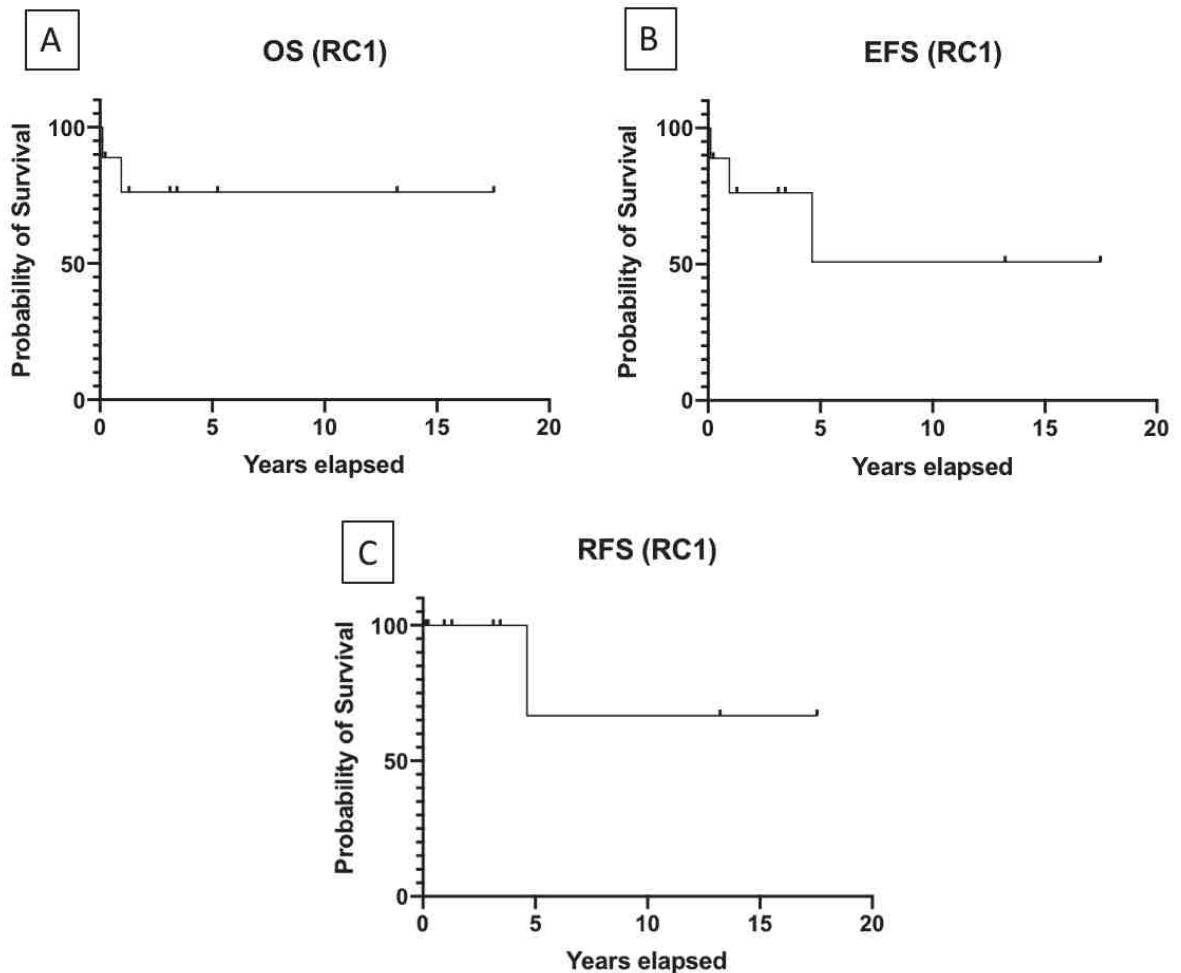


Figure 11 – Estimation par méthode de Kaplan-Meier de la survie globale (A), sans évènement (B) et sans rechute (C) des patients allogreffés en première rémission complète (RC1).

OS : overall survival (survie globale), EFS : event-free survival (survie sans évènement), RFS : relapse-free survival (survie sans rechute).

Tous les décès étaient liés à la greffe (2 patients : un de GvH et d'infection et un d'infection) avec une NRM à 21,3% (Figure 12).

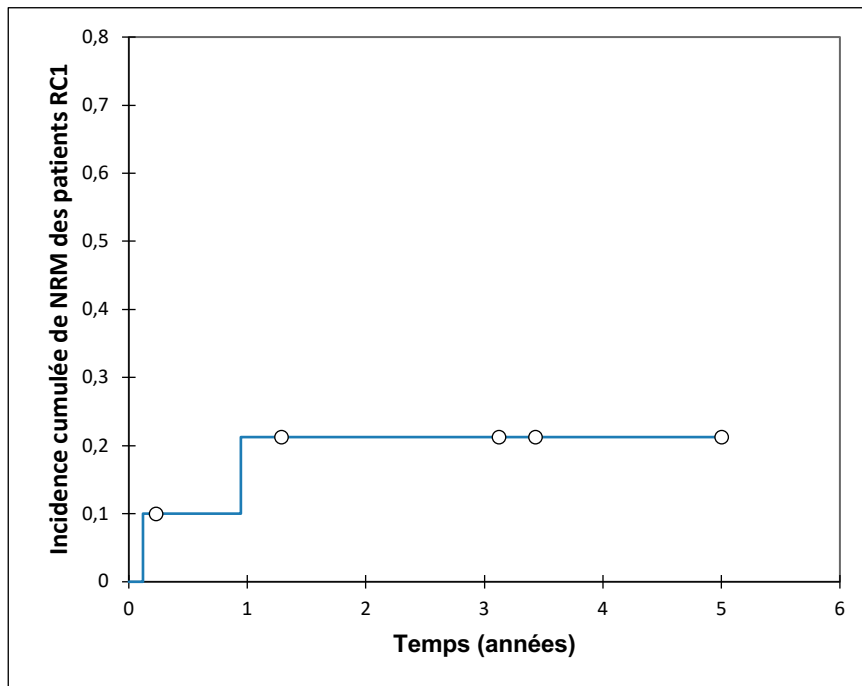


Figure 12 – Mortalité non liée à la rechute (NRM) de la cohorte greffée en première rémission complète (RC1)

Huit patients sur les 9 avaient un chimérisme complet donneur, le dernier n'est pas sorti d'aplasie et fait partie des deux patients décédés. Cinq patients ont présenté une GvH aiguë à un temps médian de 28 jours (19-45), 4 de grade II et une de grade IV. Trois patients ont présenté une GvH chronique, 2 limitées et une étendue. L'incidence cumulée de GvH aiguë de grade III/IV et de GvH chronique étendue était de 19,3% (Figure 13). Il y a eu une seule rechute à 4,6 ans.

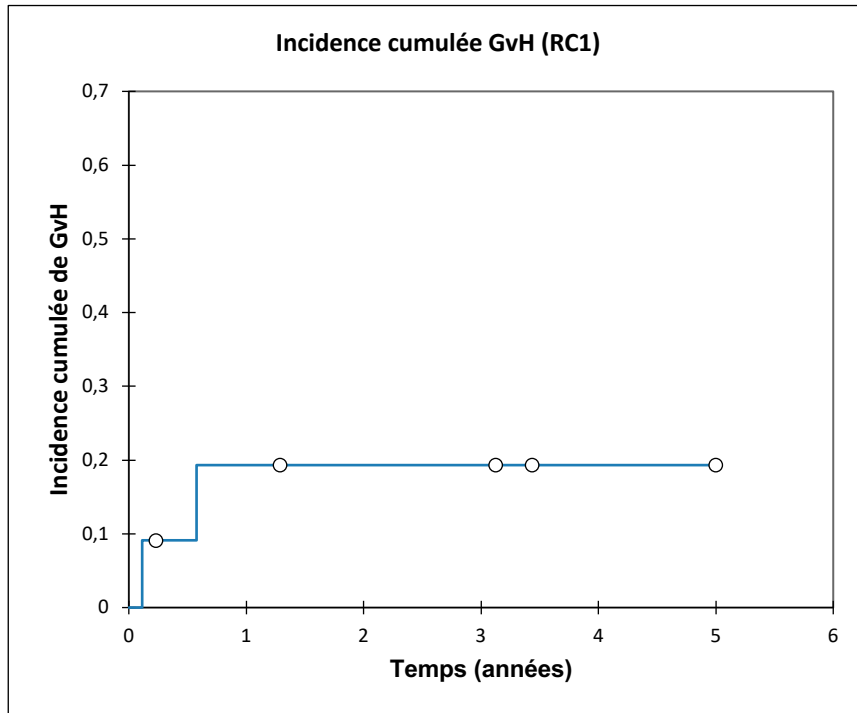


Figure 13 – incidence cumulée à 5 ans de GvH aiguë de grade III/IV et de GvH chronique étendue de la population allogreffée en première rémission complète (RC1)

7. Évolution dans le temps

Étant donné la longue période étudiée, nous avons voulu comparer le taux de survie avant et après 2014, date à laquelle ont été réalisées les premières greffes avec PT-CY dans notre cohorte. De cette analyse, se dégage une tendance à une meilleure survie après 2014 mais avec un $p > 0,05$ donc statistiquement non significatif (Figure 14B).

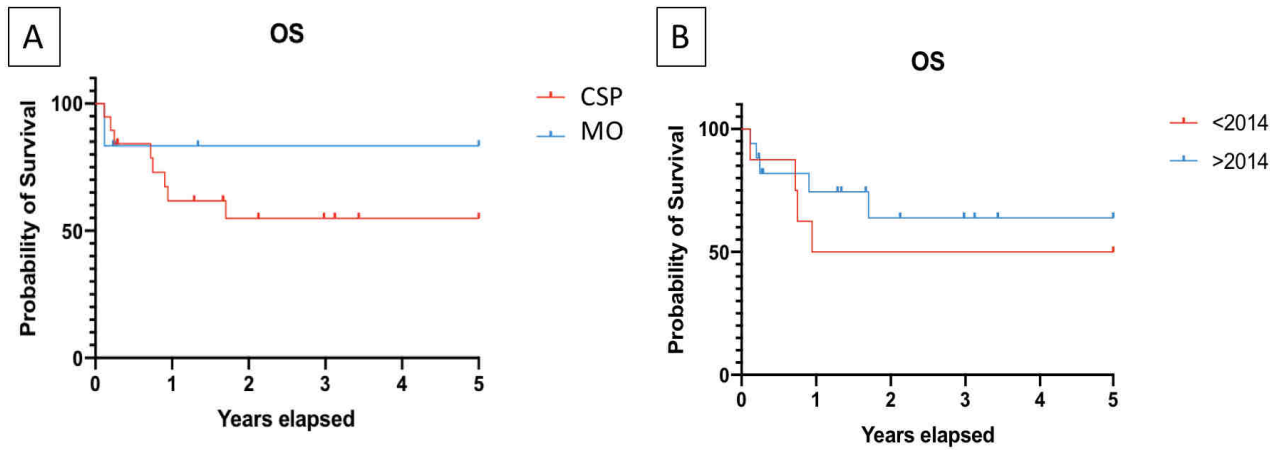


Figure 14 – Comparaison de la survie globale de l'ensemble de la cohorte en fonction de la nature du greffon (A, $p=0,49$) et de la date de greffe (B, $p=0,47$).

<2014 : avant 2014, >2014 : après 2014, CSP : cellules souches périphériques, MO : moelle osseuse, OS : overall-survival (survie globale)

DISCUSSION

1. Discussion des principaux résultats

Dans les cohortes adultes, la greffe haplo-identique est une alternative intéressante pour les patients n'ayant pas de donneur HLA-identique disponible. L'analyse de notre cohorte pédiatrique de 24 patients sur 25 ans a montré une OS de 59%, une EFS de 60% avec 16% de TRM et 46% de RFS. L'incidence cumulée de GvH aiguë de grade III/IV et de GvH chronique étendue était de 25,8%. Les patients allogreffés en RC1 (n=9) avaient une meilleure survie globale de 76% mais une NRM plus importante, unique cause de décès dans cette cohorte. L'incidence cumulée de GvH aiguë de grade III/IV et de GvH chronique étendue était moins importante à 19,3%. Ces taux de survie des LAM pédiatriques allogreffées en RC1 sont cohérents par rapport à ceux des greffes d'USP et MUD de 69% rapportés dans le protocole ELAM02 (48) mais dans notre cohorte, la TRM et l'incidence de GvH aiguë et chronique restent plus importantes. Certaines données peuvent expliquer ces résultats.

Tout d'abord, nos patients ont très majoritairement reçu un greffon de CSP (80%). Dans le protocole prospectif MyeChild 01, l'algorithme de choix de greffon recommande en premier un greffon de MO et d'éviter au maximum l'utilisation de CSP pour les donneurs mismatch. De nombreux centres préfèrent les greffes de CSP qui ne requièrent pas d'anesthésie, pas de gestion logistique du bloc opératoire et ont été associées dans les greffes de donneur HLA-identique à moins de rejet du greffon (50,51) et à une prise de greffe plus rapide (52–56). Par contre, il a fréquemment été rapporté une augmentation de l'incidence de GvH chronique dans les greffes de CSP par rapport aux greffons de MO. Simonin et al. ont

montré dans une large cohorte pédiatrique de LAL que la TRM et l'incidence de GvH chronique étaient significativement plus élevées après des CSP malgré une OS similaire entre les deux types de greffon (57). Par ailleurs, il n'y a pas de preuve d'un meilleur effet GvL après un greffon de CSP en pédiatrie. En ce qui concerne la greffe haplo-identique, dans les premières études utilisant du PT-CY, la source du greffon était de la MO (25,58). En greffe haplo-identique avec PT-CY, la sortie d'aplasie après CSP apparaît en moyenne 1 à 2 jours en amont de celle avec utilisation de MO et l'incidence de rejet du greffon semble être similaire entre CSP et MO (59–61). Deux autres études comparent CSP et MO dans la greffe haplo-identique non manipulée : l'étude de l'EBMT (62) montre une augmentation de l'incidence de GvH aiguë mais les mêmes taux de GvH chronique, rechute et survie globale et l'étude CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) rapporte une augmentation de la GvH aiguë et chronique, une diminution du nombre de rechute mais une survie à deux ans similaire (59).

Deuxièmement, les patients allogreffés en haplo-identique sont les plus sévères. Il est à noter que nous avons stratifié le risque de ces LAM en fonction des critères du protocole MyeChild 01 (mis en place en 2015) mais les premières allogreffes enregistrées dans notre base de données remontent à 1995 quand les protocoles de chimiothérapie et les indications d'allogreffe de CSH n'étaient pas les mêmes.

Vingt-quatre pourcents des patients de notre cohorte présentaient des LAM réfractaires, en rechute ou en progression avec un risque de rechute extrêmement élevé. Parmi ces 6 patients, 4 ont rechuté (sur les 7 rechutes au total de la cohorte entière). De nombreuses études ont montré l'impact négatif de la présence d'une MRD en pré-greffe. Logiquement, la présence d'une maladie résiduelle en pré-greffe de donneur haplo-identique

est également un facteur de risque de rechute avec un taux de rechute à 2 ans de 37% versus 16% chez les patients MRD-négative avant la greffe (63). Dans une étude sur des patients présentant une LAM active, une comparaison a été effectuée entre les patients greffés en haplo-identique, avec un MUD ou un donneur non apparenté 9/10 : aucune différence n'a été retrouvée en termes de survie globale, de survie sans leucémie (ou leukemia-free-survival : LFS) de 25% à 2 ans, de rechute ou de NRM (64). Des thérapies de maintenance (comme par exemple le blinatumomab, venetoclax etc.) ou des immunothérapies prophylactiques post-greffe (donor lymphocyte infusion (DLI) ou natural killer cell infusion) pour prévenir la rechute chez ces patients à haut risque doivent être envisagées.

Par ailleurs, plus de 10 conditionnements différents ont été réalisés. Cela est bien entendu expliqué en partie par la large période d'étude et l'évolution de la greffe haplo-identique et des différentes méthodes de déplétion. Notre taille de population est trop peu importante pour mettre en avant une différence statistiquement significative dans le temps. Il s'agissait pour la grande majorité de conditionnements myéloablatifs qui entraînent une TRM plus élevée. La question du conditionnement myéloablatif versus d'intensité réduite se pose. Par exemple, l'équipe de Baltimore a comparé différentes plateformes avec PT-CY : MAC géno-identique, MAC MUD et RIC haplo-identique et ils n'ont pas trouvé de différence significative en termes de survie sans GvH et sans rechute (65). Pareillement à la greffe HLA-compatible, il y avait moins de rechute avec le conditionnement MAC mais plus de GvH et de mortalité non liée à la rechute aboutissant à une survie globale similaire. Cependant, cette analyse comparait l'intensité du conditionnement mais aussi des sources de donneurs différentes. Dans une analyse ajustée uniquement sur la greffe haplo-identique, la comparaison entre MAC et RIC ne retrouvait pas de différence significative en termes d'OS ou

de LFS mais le conditionnement RIC était associé à un taux de rechute plus important et à une NRM plus basse. L'incidence de GvH chronique et aiguë n'était pas différente entre les deux (66).

Enfin, une donnée manquante majeure de notre étude est la notion de présence ou non d'anticorps anti-HLA chez le receveur (Donor Specific Antibodies : DSA). En effet, le lien entre DSA et rejet de greffon a été largement prouvé et notamment dans les greffes haplo-identiques (67–70). L'incidence des DSA est plus importante chez les femmes ayant déjà eu des enfants (52% versus 31% chez les nullipares et 11% chez les hommes), ce qui est rare en pédiatrie, mais peut aussi être augmentée chez les patients ayant été beaucoup transfusés (68). Le titre de DSA a aussi un impact, avec en CMF une intensité de fluorescence moyenne (MFI : mean fluorescence intensity) >2000 associée avec une dysfonction du greffon (71), une MFI > 5000 associée avec un rejet de greffon (70) et une MFI > 10 000 avec une forte incidence de rejet de greffon (71). Le taux de DSA rédhibitoire n'est pas fixé, l'équipe de Baltimore considère que le niveau d'anticorps est faible avec des valeurs de MFI entre 1000 et 3000, modéré entre 3000 et 5000 et haut si supérieur à 5000 (72). Des niveaux modérés à hauts sont plus fréquemment dirigés contre les donneurs haplo-identiques familiaux plutôt que contre les MMUD, ce qui rend l'exploration de ces donneurs particulièrement importante en cas de forts taux de DSA (68). Il est toutefois à noter que les valeurs de MFI diffèrent entre les laboratoires et que chaque centre doit donc définir ses propres valeurs seuils pour le risque de rejet du greffon. Du fait de l'importance de cette notion, l'absence de DSA est aujourd'hui un critère majeur de sélection du donneur et des protocoles de désensibilisation peuvent être réalisés avant le conditionnement si nécessaire (73).

2. La greffe haplo-identique dans les hémopathies malignes, une alternative solide

a. Chez l'adulte

Chez l'adulte, depuis plusieurs décennies les donneurs haplo-identiques sont de plus en plus utilisés lorsqu'un donneur HLA-compatible n'est pas disponible. La greffe haplo-identique a donné des résultats similaires voire meilleurs que la greffe de MUD dans la LAM de l'adulte et notamment grâce à l'utilisation du PT-CY (74). On peut citer entre autres, l'étude de l'équipe de Baltimore de 2015 (75) : en comparant selon la stratification du risque les greffes de donneur HLA-compatible et la greffe haplo-identique de MO avec PT-CY, l'OS à 3 ans était respectivement de 70% vs 73% dans les bas risque, 47% vs 49% dans les risques intermédiaires et 25 vs 37% dans les hauts et très hauts risques. La même année, Ciurea et al. ont démontré parmi des patients avec une LAM en rémission complète qu'il n'y avait pas de différence significative de survie globale à 3 ans entre un MUD avec CsA et un donneur haplo-identique avec MAC ou RIC et PT-CY (76). Dans une autre étude du CIBMTR, il n'y avait pas de différence significative d'incidence de GvH aiguë, de rechute, de NRM ou d'OS pour les LAM en RC1 après greffe d'un MSD et après greffe haplo-identique, mais il y avait moins de GvH chronique après greffon haplo-identique peu importe le type du greffon (77). Le PT-CY est même utilisé en greffe de MUD 10/10 puisqu'une efficacité équivalente comme prophylaxie de la GvH en comparaison au SAL a été rapportée dans les LAM adultes en RC1 (78). En ce qui concerne les LAM de mauvais pronostic en RC, quand toutes les sources de greffon sont comparées, donneur géno-identique, haplo-identique et MUD ne sont pas différents en termes de survie globale mais les greffes d'USP et les MUD 9/10 sont associés à une moins bonne survie globale (79). Il a également été démontré des résultats similaires entre la greffe haplo-identique avec utilisation du protocole de Pékin (SAL, CsA, MMF et MTX) et la greffe de MSD dans la LAM de l'adulte (80). Récemment, la combinaison du protocole de Pékin et du

PT-CY a montré une réduction du taux de GvH, de la NRM et une amélioration de la survie sans GvH ni rechute (81).

Étant donné cette efficacité équivalente (82), la pratique chez l'adulte suggérée par l'équipe de Baltimore serait de ne plus systématiquement rechercher un MUD à moins qu'il existe une contre-indication à une greffe haplo-identique (72). Pour répondre à cette problématique d'interrogation systématique des registres, un essai clinique encore en cours de recrutement (BMT CTN 1702) vise à comparer les résultats de deux bras : un bras de patients ayant plus de 90% de chance d'avoir un MUD (basé sur la fréquence des allèles HLA et l'origine ethnique du patient) et pour lesquels un MUD sera recherché, et un bras de patients ayant moins de 10% de chances d'avoir un MUD qui auront une greffe alternative (USP, haplo-identique ou MMUD). Cette étude interroge sur la différence de résultats entre le fait d'attendre un MUD ou de procéder à une greffe alternative d'emblée.

b. En pédiatrie

En pédiatrie, la déplétion T in vitro a montré des résultats intéressants (2,36–39). Notamment, la greffe haplo-identique avec déplétion TCR alpha/beta semble permettre une amélioration de la reconstitution immunitaire (83), et une survie similaire aux MSD et MUD à la fois chez les enfants présentant une hémopathie maligne (84) y compris réfractaire (85). Cela a été confirmé par une étude multicentrique de phase I/II (86).

Par ailleurs, des études analysant des greffes haplo-identiques pédiatriques utilisant du PT-CY ont également rapporté des résultats encourageants (40,41). Une étude récente monocentrique rétrospective a comparé la survie des patients avec une hémopathie maligne recevant une greffe haplo-identique avec PT-CY avec ceux recevant une greffe de MUD ou de

donneur mismatch non apparenté (ou mismatch unrelated-donor : MMUD) (87). Les trois types de donneur montraient des résultats similaires en termes de survie globale. Dernièrement, l'équipe de Baltimore a rapporté une étude monocentrique prospective de phase III de greffe haplo-identique avec conditionnement MAC et PT-CY dans une population d'adultes et d'enfants présentant une hémopathie maligne (88). L'OS et l'EFS des 29 patients de moins de 25 ans étaient respectivement de 79% et 69% avec des taux de prise de greffe important et un taux bas de TRM et GvH. Une étude récente de plus grande ampleur multicentrique a analysé 180 enfants allogreffés pour une LAL sur la période 2011-2019 avec un greffon de donneur haplo-identique non manipulé et PT-CY (89). La survie globale à 2 ans était de 76% pour les patients allogreffés en RC1 avec une LFS de 65% et une TRM de 9,8%. En analyse multivariée, le statut de la maladie à la greffe et en particulier une maladie active, un âge de plus de 13 ans et l'utilisation d'un greffon de CSP ressortaient comme des facteurs de mauvais pronostic.

c. Les avantages de la greffe haplo-identique

Le bénéfice intrinsèque majeur de l'utilisation de donneurs haplo-identiques est la disponibilité quasi-universelle et rapide de plusieurs donneurs potentiels. En effet, même si la probabilité de trouver un MUD a augmenté sur les dernières années grâce au développement des registres de donneurs dans le monde, certains obstacles persistent : la sous-représentation de certaines minorités ethniques dans les registres, l'expansion du métissage et le délai à l'obtention du greffon. Sur ce point, il a été rapporté que le délai d'allogreffe avec un donneur de banque compatible est d'environ 4 mois (90,91). Il est de 2 mois pour une USP et de moins de 3 semaines pour un donneur apparenté haplo-identique (90,91). Le donneur haplo-identique familial étant disponible et accessible, le délai entre l'indication et réalisation

de l'allogreffe est extrêmement raccourci, ce qui peut être déterminant dans certaines situations d'urgence. Cette différence est majeure, en particulier pour les hémopathies malignes de haut risque. L'objectif est de greffer en rémission ou avec la MRD la plus basse possible et il y a un risque de progression de la maladie dans ce laps de temps d'attente jusqu'à l'allogreffe. De plus, en pédiatrie ces donneurs sont de la fratrie ou les parents et donc généralement des donneurs jeunes or en greffe haplo-identique un âge jeune et un lien de parenté du donneur avec le receveur sont des déterminants majeurs de la survie chez les patients leucémiques (92,93).

Au-delà de gagner un temps précieux pour ces patients, la greffe haplo-identique est également plus intéressante sur un plan organisationnel et économique (94). La greffe haplo-identique serait une alternative moins coûteuse par rapport aux greffes d'USP et de donneurs non apparentés issus de fichiers (94,95). Le moindre coût et la facilité pour trouver un donneur haplo-identique vont probablement favoriser l'essor en cours de ce type de greffe. Ceci intéresse particulièrement les pays en voie de développement qui disposent de moyens limités, mais également les pays développés dans un souci d'économie de santé.

De plus, puisqu'en moyenne 2,5 donneurs haplo-identiques sont disponibles pour un patient (72), cela permet de choisir le plus avantageux par rapport à l'âge, le sexe, les compatibilités de statut CMV, EBV, ABO ce qui est préférable (96,97). Il a par ailleurs été récemment démontré la faisabilité des greffes de donneur haplo-identique apparenté au second degré, majoritairement neveu, nièces et petits-enfants (98), ce qui augmente encore le nombre de donneurs potentiels. La proximité du donneur est aussi à prendre en considération puisqu'une augmentation du temps entre le prélèvement et la perfusion du greffon réduit la viabilité cellulaire et peut potentiellement nuire à la prise de greffe.

En outre, deux études prospectives de l'équipe de Baltimore ont démontré qu'une prophylaxie par PT-CY pouvait permettre un arrêt plus précoce de l'immunosuppression (IS) post-allogreffe (99,100). Dans les premiers protocoles, l'IS était poursuivie jusqu'à J+180. Dans la première étude de 2018 (99), l'immunosuppression après une greffe haplo-identique de MO pour hémopathie maligne, conditionnée par un RIC, a pu être arrêtée autour de J+60 de manière sécuritaire. La deuxième étude de 2020 (100) s'intéresse aux greffons de CSP et a également montré la faisabilité d'un arrêt de l'IS à J+60. L'arrêt précoce de l'IS pourrait réduire le risque de rechute et améliorer la reconstitution immunitaire.

L'un des véritables enjeux de ce type de greffe, est également la facilité de réaliser de l'immunothérapie post-greffe dans les leucémies de haut risque. Par exemple, une équipe de Tübingen a rapporté une immunothérapie dépendante des cellules NK particulièrement efficace après la greffe haplo-identique par augmentation de l'activité anti-leucémique (101). C'est une notion particulièrement importante dans une pathologie comme la LAM dont la principale cause de décès reste la rechute.

3. Questions en suspens

a. Les questions éthiques et psychologiques

Le récent succès de la greffe haplo-identique sous-entend que plus de donneurs familiaux vont être impliqués et que donc des bases éthiques doivent être posées. La question de l'arbitrage entre plusieurs donneurs potentiels apparentés à moitié compatibles (mère, père, fratrie, etc.), est particulièrement complexe. Outre le choix qui se fait sur le meilleur

greffon, une analyse psychologique et une discussion avec la famille doivent être mis en place. Les équipes devront expliquer leur choix et accompagner le donneur et le receveur en cas de problèmes psychologiques liés aux complications telles que l'enfant qui rechute, les complications douloureuses ou à plus long terme, la GVH chronique voire le décès.

b. La question de la greffe de cordon

Les greffes haplo-identique et de cordon sont des procédures alternatives. La greffe de cordon offre plusieurs avantages : le recherche du donneur est plus rapide qu'une recherche de MUD donc le temps à la greffe est plus court qu'avec un donneur de banque, il n'y a pas de risque pour le donneur et un plus grand mismatch HLA est acceptable (102). Cependant, l'augmentation importante du nombre de greffes haplo-identiques se fait au détriment de la greffe d'USP, en décroissance depuis 2011 (27). Il s'agit de deux types de greffe dont les indications sont similaires. Ces populations de patient sont éligibles aux deux options ce qui explique la compétition ces dernières années entre la greffe haplo-identique et la greffe d'USP. Dans tous les cas, on note une augmentation des types de donneurs disponibles pour les patients le nécessitant. Il est intéressant de noter une hétérogénéité des pratiques de greffe dans les différents pays (103). La greffe haplo-identique serait plus fréquente dans les pays du bassin méditerranéen (Italie, Espagne) probablement en raison du brassage HLA plus important dans ces pays. Surtout, ces deux modalités de greffe nécessitent une expertise de centre, ce qui explique la disparité d'utilisation et la préférence de l'une des deux procédures par rapport à l'autre, y compris au sein d'un même pays, comme c'est le cas en France. En pédiatrie, les résultats des greffes de cordon sont meilleurs

que chez l'adulte et on peut donc penser que ce type de procédure a encore toute sa place dans la greffe alternative.

c. « Perte de mismatch HLA »

Malgré le fait que les taux de survie et de rechute soient similaires entre la greffe haplo-identique et HLA-compatible, un mécanisme immun diffère et est à l'origine de rechutes, appelé « perte de mismatch HLA » dans les cellules leucémiques du receveur. Elle est retrouvée dans 20 à 40% des LAM en rechutes après une greffe haplo-identique (104–108). Une étude récente montre qu'elle est plus fréquemment retrouvée chez les femmes, les patients présentant une maladie active avant greffe et ceux ayant eu plus de lignes de traitement pré-greffe ; les rechutes liées à une perte de mismatch HLA sont plus tardives que les autres rechutes (106,107). Par ailleurs, ce mécanisme a surtout été décrit en post allogreffe haplo-identique non manipulée avec PT-CY et plus rarement dans les greffes manipulées (105,107,109). Dans les hémopathies malignes et dans la LAM en particulier, les altérations de la région HLA sont assez peu communes et notamment au moment du diagnostic. Cette notion est cruciale puisque l'effet GvL médié par les cellules T du donneur dépend majoritairement de l'expression des molécules HLA à la surface des cellules leucémiques. En cas d'incompatibilité, les molécules HLA servent de cible à l'allo-réactivité. Dans la greffe haplo-identique où un haplotype HLA entier est incompatible entre le donneur et le receveur, les cellules T allo-réactives se dirigent contre ces molécules incompatibles qui deviennent les cibles majeures de l'effet GvL. Sachant l'importance du rôle des molécules HLA dans la greffe haplo-identique, il paraît logique que les cellules leucémiques sous la pression immunologique puissent trouver un moyen d'échappement via

l'altération des molécules HLA. Une exploration plus approfondie a été réalisée via whole-genome single-nucleotide polymorphism arrays qui a retrouvé une perte d'hétérozygotie au niveau du chromosome 6p suggérant un évènement de disomie uniparentale somatique acquise (110). Cette altération génomique consiste en une perte d'une région du chromosome qui est remplacé par une copie homologue ce qui résulte en une homozygotie acquise de cette région sans vraie perte de matériel génomique. Dans le cas de la perte de HLA, les réarrangements observés touchaient dans la majorité des cas la région HLA entière et donc incluaient les loci des HLA de classe I et II (110). La question des cellules NK se pose : en théorie, les cellules NK devraient pouvoir cibler les cellules leucémiques malgré la perte de HLA. Mais les allèles HLA perdues par les cellules leucémiques représentent souvent les ligands des récepteurs KIRs (killer cell Ig-like receptor)(111). La biologie à la base de l'échec des cellules NK à prévenir et contrôler l'émergence de la perte de HLA doit être explorée. Sa compréhension permettrait une immunothérapie basée sur les cellules NK pour pallier ces rechutes de variants.

Il est à noter que ce mécanisme a également été rapporté mais de manière moins fréquente dans les MMUD et les MUD (112). Cette découverte fournit une explication d'échappement des cellules leucémiques à un contrôle préexistant mais aussi contre indique la réalisation de DLI à partir du même donneur puisque ces cellules ne trouveraient pas de cible à attaquer. La fréquence de perte de HLA suggère l'importance d'évaluer le génotype HLA des cellules leucémiques en cas de rechute post-allogreffe pour sélectionner avant DLI un donneur alternatif dont les cellules T pourraient éliminer les cellules leucémiques ayant échappé au contrôle immunologique.

d. La problématique des adolescents et jeunes adultes (AJA)

C'est dans les deux premières années de vie et dans l'adolescence que la LAM est la plus fréquente. La LAM représente 33% des leucémies aiguës des AJA. Mais il est à noter que les avancées thérapeutiques des dernières décennies dans les LAM ont été moins bénéfiques chez les AJA que chez les enfants et les adultes plus âgés (113,114) avec une amélioration de la survie, d'environ 30 % en 20 ans, ce qui semble même plus faible que pour les autres hémopathies (115). Aux USA, le taux de participation des AJA dans les protocoles cliniques est très largement inférieur en comparaison aux patients plus âgés (116), cette différence est moindre en Europe où les patients sont inclus dans les protocoles nationaux quel que soit le centre. Les protocoles adultes et pédiatriques sont souvent différents et peu d'études ont analysé quel était le protocole adapté pour les AJA (117,118).

Dans notre cohorte, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de survie en fonction de l'âge à la greffe. Les études concernant la survie des patients AJA post-allogreffe de LAM sont contradictoires : la majorité retrouve une meilleure survie que chez l'adulte plus âgé (119) et une moins bonne survie chez les AJA par rapport aux enfants (119,120) notamment à cause d'une TRM plus élevée dans cette population (119,121), un taux de rechute plus important (122) et une incidence de GvH plus importante (123). D'autres ne montrent pas de différence de survie entre les AJA et les enfants après allogreffe de CSH (123). Majhail et al. ont également montré que les résultats de l'allogreffe chez les AJA se sont améliorés de manière similaire à l'amélioration des enfants et des adultes (119). On peut donc se poser la question de la place de la greffe haplo-identique chez ces patients présentant déjà une TRM et des taux de GvH plus importants. Il semble crucial dans cette population d'être particulièrement vigilant en cas de greffe haplo-identique à limiter les

facteurs aggravant la TRM : privilégier un greffon de MO, adapter le conditionnement, et les prophylaxies anti-infectieuses.

e. Critères de sélection du donneur à explorer

D'autres critères de sélection sont encore à étudier notamment l'intérêt d'un mismatch KIR : Oevermann et al. ont montré en pédiatrie chez 85 patients atteints de LAL qu'un mismatch KIR permet de diminuer le risque de rechute après une greffe haplo-identique et suggèrent d'intégrer ce critère dans la sélection du donneur (124).

Par ailleurs, l'influence des incompatibilités NIMA (noninherited maternal HLA antigens) et/ou NIPA (noninherited paternal HLA antigens), a été rapportée dans les greffes haplo-identiques non manipulées avec du SAL à fortes doses et a montré moins de GvH aiguë quand le donneur partage l'haplotype paternel avec le receveur (NIMA mismatch) (73). Une des explications à cette tolérance pourrait être que le taux de lymphocytes T régulateurs naïfs est plus élevé à J + 30 chez les patients greffés en NIMA mismatch par rapport à ceux greffés en NIPA mismatch. Cette hypothèse est encore à explorer et notamment dans la greffe haplo-identique avec PT-CY.

4. Recommandations

Il est évident qu'il y a plus d'une manière de réaliser une greffe haplo-identique mais l'amélioration de la prise en charge doit passer par le suivi des protocoles cliniques pour harmoniser notre pratique et doit passer par des centres d'expertise. En pédiatrie, des études randomisées prospectives sont nécessaires. Des recommandations ont déjà été

émises concernant la greffe haplo-identique par la SFGM-TC (29,30,73) : les critères de sélection du donneur rassemblent l'absence de DSA, prioritairement une MO non manipulée en prenant en compte comme c'est le cas dans les greffes classiques l'âge, le statut CMV, le poids, le groupe sanguin et le genre. Le groupe pédiatrique a précisé les modalités de conditionnement et recommande du TBF avec une prophylaxie de la GvH par PT-CY, CsA et MMF selon le protocole rapporté sur la Figure 14.

Conditionnement myélo-ablatif à toxicité réduite TBF

THIOTEPA: 5mg/kg/J IV à J-6

FLUDARABINE: 40mg/m²/J IV , J-5 à J-2

BUSULFAN: adapté au poids de l'enfant : J-5 à J-2, cible d'AUC basse

Greffon : Injection de CSH (Moelle) non T déplétée à J0. G-CSF à partir de J5

Prophylaxie de la GvHD

CY: 50mg/Kg/j à J3 et J4

Csa: 3mg/Kg iv à partir de J5

MMF: 15 mg/Kg X3/j iv à partir de J5

Figure 14 - recommandations du groupe de greffe pédiatrique de la SFGM-TC.

CONCLUSION

Les progrès considérables réalisés ces dernières décennies en greffe haplo-identique pourraient permettre de se rapprocher de l'idéal d'un donneur pour tous. Pour les enfants n'ayant pas de donneur géno- ou phéno-identique, et notamment dans la LAM qui reste la première indication d'allogreffe, cette possibilité offre une chance de guérison.

Cependant le choix du type de donneur doit se faire également selon l'expérience du centre et on peut remarquer des disparités de pratique. Les patients ayant reçu une greffe haplo-identique en France pour une LAM étaient les plus graves suggérant que le recours à la greffe haplo-identique s'est fait en dernier recours.

Au final, la greffe haplo-identique reste une procédure alternative et doit être considérée comme telle, c'est-à-dire que les infections, la GvH et la toxicité peuvent être plus fréquentes et expose les patients à une TRM plus importante. Sachant cela, les taux de survie rapportés notamment pour les LAM en RC1 dans notre cohorte font de ce type de greffe une alternative solide chez ces patients aux pathologies extrêmement graves en l'absence de donneur HLA-identique. La nécessité d'harmoniser nos pratiques pédiatriques est majeure pour améliorer les résultats de la greffe haplo-identique qui a été, notamment grâce au cyclophosphamide post-greffe, une réelle avancée chez l'adulte.

La greffe haplo-identique pourrait prendre une importance croissante dans notre pratique de greffe pédiatrique.

VU
Strasbourg, le 25/5/21

Le président du Jury de Thèse

Professeur LAUGEL

Professeur Vincent LAUGEL
UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Département de Pédiatrie
Strasbourg Cedex
Téléphone : 03 88 12 81 56
Fax : 10002463429

VU et approuvé
Strasbourg, le 02 Juin 2021
Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILLA



BIBLIOGRAPHIE

1. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, De Lorenzo P, Klingebiel T, Peters C, et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet*. 2005 Aug 20;366(9486):635–42.
2. Rocha V, Kabbara N, Ionescu I, Ruggeri A, Purtill D, Gluckman E. Pediatric related and unrelated cord blood transplantation for malignant diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Nov;44(10):653–9.
3. 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. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):339–48.
4. Stanley K, Hanmod S, Simpson RJ, Katsanis E. Haploidentical hematopoietic cell transplantation is even more advantageous during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Transplant*. 2021 Mar 17;e14004.
5. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med*. 1985 Sep 26;313(13):765–71.
6. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*. 1998 Oct 22;339(17):1186–93.
7. Handgretinger R, Klingebiel T, Lang P, Schumm M, Neu S, Geiselhart A, et al. Megadose transplantation of purified peripheral blood CD34(+) progenitor cells from HLA-mismatched parental donors in children. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Apr;27(8):777–83.

8. Lang P, Teltschik H-M, Feuchtinger T, Müller I, Pfeiffer M, Schumm M, et al. Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia. *Br J Haematol*. 2014 Jun;165(5):688–98.
9. Pérez-Martínez A, González-Vicent M, Valentín J, Aleo E, Lassaletta A, Sevilla J, et al. Early evaluation of immune reconstitution following allogeneic CD3/CD19-depleted grafts from alternative donors in childhood acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Nov;47(11):1419–27.
10. Bader P, Soerensen J, Jarisch A, Ponstingl E, Krenn T, Faber J, et al. Rapid immune recovery and low TRM in haploidentical stem cell transplantation in children and adolescence using CD3/CD19-depleted stem cells. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Sep;24(3):331–7.
11. Locatelli F, Vinti L, Palumbo G, Rossi F, Bertaina A, Mastronuzzi A, et al. Strategies to optimize the outcome of children given T-cell depleted HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Sep;24(3):339–49.
12. Lang P, Pfeiffer M, Teltschik H-M, Schlegel P, Feuchtinger T, Ebinger M, et al. Natural killer cell activity influences outcome after T cell depleted stem cell transplantation from matched unrelated and haploidentical donors. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Sep;24(3):403–11.
13. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*. 2002 Mar 15;295(5562):2097–100.
14. 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*. 2014 Jul 31;124(5):822–6.

15. Handgretinger R. Negative depletion of CD3(+) and TcR $\alpha\beta$ (+) T cells. *Curr Opin Hematol*. 2012 Nov;19(6):434–9.
16. Touzot F, Neven B, Dal-Cortivo L, Gabrion A, Moshous D, Cros G, et al. CD45RA depletion in HLA-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary combined immunodeficiency: A preliminary study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 May;135(5):1303-1309.e1-3.
17. Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, Locatelli F, Darbyshire P, Handgretinger R, et al. Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Blood*. 2010 Apr 29;115(17):3437–46.
18. Lee K-H, Lee J-H, Lee J-H, Kim D-Y, Seol M, Lee Y-S, et al. Reduced-intensity conditioning therapy with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin for HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2011 Sep 1;118(9):2609–17.
19. Huang X-J, Liu D-H, Liu K-Y, Xu L-P, Chen H, Han W, et al. Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Feb;15(2):257–65.
20. Wang Y, Liu D-H, Liu K-Y, Xu L-P, Zhang X-H, Han W, et al. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center. *Cancer*. 2013 Mar 1;119(5):978–85.
21. Di Bartolomeo P, Santarone S, De Angelis G, Picardi A, Cudillo L, Cerretti R, et al.

Haploidentical, unmanipulated, G-CSF-primed bone marrow transplantation for patients with high-risk hematologic malignancies. *Blood*. 2013 Jan 31;121(5):849–57.

22. Kanakry CG, Ganguly S, Zahurak M, Bolaños-Meade J, Thoburn C, Perkins B, et al. Aldehyde dehydrogenase expression drives human regulatory T cell resistance to posttransplantation cyclophosphamide. *Sci Transl Med*. 2013 Nov 13;5(211):211ra157.

23. Luznik L, Engstrom LW, Iannone R, Fuchs EJ. Posttransplantation cyclophosphamide facilitates engraftment of major histocompatibility complex-identical allogeneic marrow in mice conditioned with low-dose total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8(3):131–8.

24. Luznik L, Jalla S, Engstrom LW, Iannone R, Fuchs EJ. Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and posttransplantation cyclophosphamide. *Blood*. 2001 Dec 1;98(12):3456–64.

25. 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*. 2008 Jun;14(6):641–50.

26. Luznik L, Fuchs EJ. High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Res*. 2010 Jul;47(1–3):65–77.

27. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Feb 23;

28. Agence de la biomédecine [Internet]. [cited 2021 Jun 7]. Available from:

<https://rams.agence-biomedecine.fr/cellules-souches-hematopoiétiques>

29. Blaise D, Nguyen S, Bay J-O, Chevallier P, Contentin N, Dhédin N, et al. Greffes de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur haplo-identique : recommandations de la SFGM-TC (première partie). *Pathologie Biologie*. 2014 Aug;62(4):180–4.
30. Nguyen S, Chalandon Y, Lemarie C, Simon S, Masson D, Dhedin N, et al. Greffe de cellules-souches hématopoïétiques haplo-identiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*. 2016 Nov;103(11):S229–42.
31. Fuchs EJ. Related haploidentical donors are a better choice than matched unrelated donors: Point. *Blood Adv*. 2017 Feb 14;1(6):397–400.
32. Fuchs EJ, O'Donnell PV, Eapen M, Logan B, Antin JH, Dawson P, et al. Double unrelated umbilical cord blood vs HLA-haploidentical bone marrow transplantation: the BMT CTN 1101 trial. *Blood*. 2021 Jan 21;137(3):420–8.
33. Oostenbrink LVE, Pool ES, Jol-van der Zijde CM, Jansen-Hoogendijk AM, Vervat C, van Halteren AGS, et al. Successful mismatched hematopoietic stem cell transplantation for pediatric hemoglobinopathy by using ATG and post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 2021 May 3;
34. Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):434–46.
35. 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*. 2012 Nov 22;120(22):4285–91.

36. Luznik L, O'Donnell PV, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol*. 2012 Dec;39(6):683–93.
37. Ruggeri A, Michel G, Dalle J-H, Caniglia M, Locatelli F, Campos A, et al. Impact of pretransplant minimal residual disease after cord blood transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in remission: an Eurocord, PDWP-EBMT analysis. *Leukemia*. 2012 Dec;26(12):2455–61.
38. Berger M, Lanino E, Cesaro S, Zecca M, Vassallo E, Faraci M, et al. Feasibility and Outcome of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Hematologic Malignancies: An AIEOP-GITMO Retrospective Multicenter Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 May;22(5):902–9.
39. Klein OR, Buddenbaum J, Tucker N, Chen AR, Gamper CJ, Loeb D, et al. Nonmyeloablative Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Pediatric and Young Adult Patients with High-Risk Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Feb;23(2):325–32.
40. Jaiswal SR, Chakrabarti A, Chatterjee S, Bhargava S, Ray K, O'Donnell P, et al. Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Children with Advanced Acute Leukemia with Fludarabine-, Busulfan-, and Melphalan-Based Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Mar;22(3):499–504.
41. Sawada A, Shimizu M, Isaka K, Higuchi K, Mayumi A, Yoshimoto Y, et al. Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for advanced pediatric malignancies. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Nov;31(8):754–64.

42. Wiebking V, Hütker S, Schmid I, Immler S, Feuchtinger T, Albert MH. Reduced toxicity, myeloablative HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2017 Aug;96(8):1373–7.
43. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev*. 2010 May;19(3):173–81.
44. Desandes E, Faure L, Guissou S, Goujon S, Berger C, Minard-Colin V, et al. Infant cancers in France: Incidence and survival (2000–2014). *Cancer Epidemiology*. 2020 Apr;65:101697.
45. Lacour B, Goujon S, Guissou S, Guyot-Goubin A, Desmée S, Désandes E, et al. Childhood cancer survival in France, 2000–2008. *European Journal of Cancer Prevention*. 2014 Sep;23(5):449–57.
46. Petit A, Ducassou S, Leblanc T, Pasquet M, Rousseau A, Ragu C, et al. Maintenance Therapy With Interleukin-2 for Childhood AML: Results of ELAM02 Phase III Randomized Trial. *Hemasphere*. 2018 Dec;2(6):e159.
47. Gibson BES, Sauer MG, Amrolia P. Acute Myeloid Leukemia in Children. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cited 2021 Jun 13]. p. 523–30. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_70
48. Alloin A-L, Leverger G, Dalle J-H, Galambrun C, Bertrand Y, Baruchel A, et al. Cytogenetics and outcome of allogeneic transplantation in first remission of acute myeloid leukemia: the French pediatric experience. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Apr;52(4):516–

21.

49. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, Labopin M, Ruggeri A, Schmid C, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2017 Nov;102(11):1810–22.

50. Savani BN, Labopin M, Blaise D, Niederwieser D, Ciceri F, Ganser A, et al. Peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow after reduced intensity conditioning regimens for acute leukemia: a report from the ALWP of the EBMT. *Haematologica*. 2016 Feb;101(2):256–62.

51. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1487–96.

52. Vigorito AC, Marques Júnior JF, Aranha FJ, Oliveira GB, Miranda EC, De Souza CA. A randomized, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of hematologic malignancies: an update. *Haematologica*. 2001 Jun;86(6):665–6.

53. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, et al. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Société Française de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(3):537–46.

54. Ringdén O, Labopin M, Beelen DW, Volin L, Ehninger G, Finke J, et al. Bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in adult patients with acute myeloid leukaemia, an Acute Leukaemia Working Party analysis in 2262 patients. *J Intern Med*. 2012 Nov;272(5):472–83.

55. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chapis B, Chopra R, Cornelissen JJ, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2000 Jun 15;95(12):3702–9.
56. Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, Theurich S, Skoetz N, Scheid C, et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 20;(4):CD010189.
57. Simonin M, Dalissier A, Labopin M, Willasch A, Zecca M, Mouhab A, et al. More chronic GvHD and non-relapse mortality after peripheral blood stem cell compared with bone marrow in hematopoietic transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study on behalf of the EBMT Paediatric Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Jul;52(7):1071–3.
58. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood*. 2011 Jul 14;118(2):282–8.
59. Bashey A, Zhang M-J, McCurdy SR, St Martin A, Argall T, Anasetti C, et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 10;35(26):3002–9.
60. Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, El Cheikh J, Sarina B, et al. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a

nonmyeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 May;20(5):724–9.

61. Bradstock K, Bilmon I, Kwan J, Blyth E, Micklethwaite K, Huang G, et al. Influence of Stem Cell Source on Outcomes of Allogeneic Reduced-Intensity Conditioning Therapy Transplants Using Haploidentical Related Donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Sep;21(9):1641–5.

62. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Gülbas Z, Koc Y, Blaise D, et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cells in haploidentical transplants using posttransplantation cyclophosphamide. *Cancer.* 2018 Apr 1;124(7):1428–37.

63. Canaani J, Labopin M, Huang XJ, Ciceri F, Van Lint MT, Bruno B, et al. Minimal residual disease status predicts outcome of acute myeloid leukaemia patients undergoing T-cell replete haploidentical transplantation. An analysis from the Acute Leukaemia Working Party (ALWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol.* 2018 Nov;183(3):411–20.

64. Brissot E, Labopin M, Ehninger G, Stelljes M, Brecht A, Ganser A, et al. Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a report on 1578 patients from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica.* 2019 Mar;104(3):524–32.

65. McCurdy SR, Kasamon YL, Kanakry CG, Bolaños-Meade J, Tsai H-L, Showel MM, et al. Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Haematologica.* 2017 Feb;102(2):391–400.

66. Huselton E, Slade M, Trinkaus KM, DiPersio JF, Westervelt P, Romee R. Propensity Score Analysis of Conditioning Intensity in Peripheral Blood Haploidentical Hematopoietic

Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Oct;24(10):2047–55.

67. Xie Y, Parekh J, Tang Z, Wu D, Wu X. Donor-specific antibodies and primary graft failure in allo-hematopoietic stem cell transplant: a systematic review and meta-analysis: DSA and primary graft failure in allo-HSCT. *Transplant Cell Ther*. 2021 May 11;

68. Gladstone DE, Zachary AA, Fuchs EJ, Luznik L, Kasamon YL, King KE, et al. Partially mismatched transplantation and human leukocyte antigen donor-specific antibodies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Apr;19(4):647–52.

69. Ciurea SO, de Lima M, Cano P, Korbling M, Giralt S, Shpall EJ, et al. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. *Transplantation*. 2009 Oct 27;88(8):1019–24.

70. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y, et al. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Aug;21(8):1392–8.

71. Chang Y-J, Zhao X-Y, Xu L-P, Zhang X-H, Wang Y, Han W, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. *J Hematol Oncol*. 2015 Jul 10;8:84.

72. McCurdy SR, Luznik L. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 Dec 6;2019(1):513–21.

73. Dubois V, Amokrane K, Beguin Y, Bruno B, Chevallier P, Delbos F, et al. [Haploidentical hematopoietic stem cell transplant: How to choose the best donor? Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull*

Cancer. 2020 Jan;107(1S):S72–84.

74. Holtan SG, Versluis J, Weisdorf DJ, Cornelissen JJ. Optimizing Donor Choice and GVHD

Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2021 Feb

10;39(5):373–85.

75. McCurdy SR, Kanakry JA, Showel MM, Tsai H-L, Bolaños-Meade J, Rosner GL, et al.

Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose

posttransplantation cyclophosphamide. *Blood*. 2015 May 7;125(19):3024–31.

76. Ciurea SO, Zhang M-J, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljotawi OS, et al.

Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated

donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015 Aug 20;126(8):1033–40.

77. Rashidi A, Hamadani M, Zhang M-J, Wang H-L, Abdel-Azim H, Aljurf M, et al.

Outcomes of haploidentical vs matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in

first complete remission. *Blood Adv*. 2019 Jun 25;3(12):1826–36.

78. Brissot E, Labopin M, Moiseev I, Cornelissen JJ, Meijer E, Van Gorkom G, et al. Post-

transplant cyclophosphamide versus antithymocyte globulin in patients with acute myeloid

leukemia in first complete remission undergoing allogeneic stem cell transplantation from

10/10 HLA-matched unrelated donors. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2020 Jul 3 [cited 2021 Jun

14];13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7333262/>

79. Versluis J, Labopin M, Ruggeri A, Socie G, Wu D, Volin L, et al. Alternative donors for

allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in poor-risk AML in CR1. *Blood Adv*. 2017

Feb 28;1(7):477–85.

80. Wang Y, Liu Q-F, Xu L-P, Liu K-Y, Zhang X-H, Ma X, et al. Haploidentical vs identical-

sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study. *Blood*. 2015 Jun

18;125(25):3956–62.

81. Wang Y, Wu D-P, Liu Q-F, Xu L-P, Liu K-Y, Zhang X-H, et al. Low-dose post-transplant cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin as an effective strategy for GVHD prevention in haploidentical patients. *J Hematol Oncol*. 2019 Sep 3;12(1):88.
82. Gu Z, Wang L, Yuan L, Huang W, Li M, Guan L, et al. Similar outcomes after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide versus HLA-matched transplantation: a meta-analysis of case-control studies. *Oncotarget*. 2017 Sep 8;8(38):63574–86.
83. Lang P, Feuchtinger T, Teltschik H-M, Schwinger W, Schlegel P, Pfeiffer M, et al. Improved immune recovery after transplantation of TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jun;50 Suppl 2:S6-10.
84. Locatelli F, Merli P, Pagliara D, Li Pira G, Falco M, Pende D, et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after $\alpha\beta$ T-cell and B-cell depletion. *Blood*. 2017 Aug 3;130(5):677–85.
85. Shelikhova L, Ilushina M, Shekhovtsova Z, Shasheleva D, Khismatullina R, Kurnikova E, et al. $\alpha\beta$ T Cell-Depleted Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation without Antithymocyte Globulin in Children with Chemorefractory Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 May;25(5):e179–82.
86. Lang PJ, Schlegel PG, Meisel R, Schulz AS, Greil J, Bader P, et al. Safety and Efficacy of Tcr α /Beta and CD19 Depleted Haploidentical Stem Cell Transplantation Following Reduced Intensity Conditioning in Children: Results of a Prospective Multicenter Phase I/II Clinical Trial. *Blood*. 2017 Dec 7;130(Supplement 1):214–214.
87. Saglio F, Berger M, Spadea M, Pessolano R, Carraro F, Barone M, et al. Haploidentical HSCT with post transplantation cyclophosphamide versus unrelated donor HSCT in pediatric

- patients affected by acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Mar;56(3):586–95.
88. Symons HJ, Cluster A, Caywood E, Dalal JD, Egeler RM, Huo JS, et al. Haploidentical BMT Using Fully Myeloablative Conditioning, T Cell Replete Bone Marrow Grafts, and Post-Transplant Cyclophosphamide (PT/Cy) Has Limited Toxicity and Promising Efficacy in the First Prospective Multicenter Trial for Pediatric, Adolescent, and Young Adult Patients with High Risk Acute Leukemias and Myelodysplastic Syndrome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019 Mar 1;25(3, Supplement):S89.
89. Ruggeri A, Galimard J-E, Paina O, Fagioli F, Tbakhi A, Yesilipek A, et al. Outcomes of Unmanipulated Haploidentical Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide (PT-Cy) in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2021 May 1;27(5):424.e1-424.e9.
90. Huang X. Current status of haploidentical stem cell transplantation for leukemia. *J Hematol Oncol*. 2008 Dec 31;1:27.
91. Bayraktar UD, Champlin RE, Ciurea SO. Progress in haploidentical stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Mar;18(3):372–80.
92. Canaani J, Savani BN, Labopin M, Huang X-J, Ciceri F, Arcese W, et al. Donor age determines outcome in acute leukemia patients over 40 undergoing haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol*. 2018 Feb;93(2):246–53.
93. Wang Y, Chang Y-J, Xu L-P, Liu K-Y, Liu D-H, Zhang X-H, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood*. 2014 Aug 7;124(6):843–50.
94. Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Aug;49(8):999–1008.
95. Ciurea SO, Bayraktar UD. “No donor”? Consider a haploidentical transplant. *Blood*

Rev. 2015 Mar;29(2):63–70.

96. Jeljeli M, Guérin-El Khourouj V, Porcher R, Fahd M, Leveillé S, Yakouben K, et al. Relationship between cytomegalovirus (CMV) reactivation, CMV-driven immunity, overall immune recovery and graft-versus-leukaemia effect in children. *Br J Haematol*. 2014 Jul;166(2):229–39.
97. Bontant T, Sedlaček P, Balduzzi A, Gaspar B, Cesaro S, Einsele H, et al. Survey of CMV management in pediatric allogeneic HSCT programs, on behalf of the inborn errors, infectious diseases and pediatric diseases working parties of EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Feb;49(2):276–9.
98. Elmariah H, Kasamon YL, Zahurak M, Macfarlane KW, Tucker N, Rosner GL, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide Using Non-First-Degree Related Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 May;24(5):1099–102.
99. Kasamon YL, Fuchs EJ, Zahurak M, Rosner GL, Symons HJ, Gladstone DE, et al. Shortened-Duration Tacrolimus after Nonmyeloablative, HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 May;24(5):1022–8.
100. DeZern AE, Elmariah H, Zahurak M, Rosner GL, Gladstone DE, Ali SA, et al. Shortened-Duration Immunosuppressive Therapy after Nonmyeloablative, Related HLA-Haploidentical or Unrelated Peripheral Blood Grafts and Post-Transplantation Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Nov;26(11):2075–81.
101. Schlegel P, Jung G, Lang A-M, Döring M, Schulte JH, Ebinger M, et al. ADCC can improve graft vs leukemia effect after T- and B-cell depleted haploidentical stem cell transplantation in pediatric B-lineage ALL. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Aug;54(Suppl 2):689–93.
102. Munoz J, Shah N, Rezvani K, Hosing C, Bollard CM, Oran B, et al. Concise review:

umbilical cord blood transplantation: past, present, and future. *Stem Cells Transl Med.* 2014 Dec;3(12):1435–43.

103. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2015 Apr;50(4):476–82.

104. Vago L, Perna SK, Zanussi M, Mazzi B, Barlassina C, Stanghellini MTL, et al. Loss of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2009 Jul 30;361(5):478–88.

105. McCurdy SR, Iglehart BS, Batista DA, Gocke CD, Ning Y, Knaus HA, et al. Loss of the mismatched human leukocyte antigen haplotype in two acute myelogenous leukemia relapses after haploidentical bone marrow transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Leukemia.* 2016 Oct;30(10):2102–6.

106. Crucitti L, Crocchiolo R, Toffalori C, Mazzi B, Greco R, Signori A, et al. Incidence, risk factors and clinical outcome of leukemia relapses with loss of the mismatched HLA after partially incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia.* 2015 May;29(5):1143–52.

107. Muñiz P, Kwon M, Carbonell D, Chicano M, Bailén R, Oarbeascoa G, et al. Clinical Utility of the Detection of the Loss of the Mismatched HLA in Relapsed Hematological Patients After Haploidentical Stem Cell Transplantation With High-Dose Cyclophosphamide. *Front Immunol.* 2021;12:642087.

108. Grosso D, Johnson E, Colombe B, Alpdogan O, Carabasi M, Filicko-O’Hara J, et al. Acquired uniparental disomy in chromosome 6p as a feature of relapse after T-cell replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation using cyclophosphamide tolerization.

Bone Marrow Transplant. 2017 Apr;52(4):615–9.

109. Shyr DC, Zhang BM, Saini G, Madani ND, Schultz LM, Patel S, et al. HLA-haplotype loss after TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted haploidentical HSCT. Bone Marrow Transplant. 2021

Mar;56(3):733–7.

110. Rovatti PE, Gambacorta V, Lorentino F, Ciceri F, Vago L. Mechanisms of Leukemia Immune Evasion and Their Role in Relapse After Haploidentical Hematopoietic Cell

Transplantation. Front Immunol. 2020;11:147.

111. Barrett J, Blazar BR. Genetic trickery--escape of leukemia from immune attack. N Engl J Med. 2009 Jul 30;361(5):524–5.

112. Jan M, Leventhal MJ, Morgan EA, Wengrod JC, Nag A, Drinan SD, et al. Recurrent genetic HLA loss in AML relapsed after matched unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 2019 Jul 23;3(14):2199–204.

113. Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age - SEER Publications [Internet]. SEER. [cited 2021 Jun 14]. Available from:

<https://seer.cancer.gov/archive/publications/aya/index.html>

114. Trama A, Botta L, Foschi R, Ferrari A, Stiller C, Desandes E, et al. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000–07: population-based data from EURO CARE-5. The Lancet Oncology. 2016 Jul 1;17(7):896–906.

115. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Trends in survival after diagnosis with hematologic malignancy in adolescence or young adulthood in the United States, 1981-2005. Cancer. 2009 Nov 1;115(21):4973–9.

116. Bleyer A, Budd T, Montello M. Adolescents and young adults with cancer: the scope of the problem and criticality of clinical trials. Cancer. 2006 Oct 1;107(7 Suppl):1645–55.

117. Woods WG, Franklin ARK, Alonzo TA, Gerbing RB, Donohue KA, Othus M, et al.

Outcome of adolescents and young adults with acute myeloid leukemia treated on COG trials compared to CALGB and SWOG trials. *Cancer*. 2013 Dec 1;119(23):4170–9.

118. Wolfson J, Sun C-L, Wyatt L, Stock W, Bhatia S. Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia: Impact of Care at Specialized Cancer Centers on Survival Outcome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Mar;26(3):312–20.

119. Majhail NS, Brazauskas R, Hassebroek A, Bredeson CN, Hahn T, Hale GA, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adolescent and young adults compared with children and older adults with acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Jun;18(6):861–73.

120. Tomizawa D, Tanaka S, Kondo T, Hashii Y, Arai Y, Kudo K, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adolescents and Young Adults with Acute Myeloid Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Sep;23(9):1515–22.

121. August KJ, Aplenc R, Sung L, Raimondi SC, Hirsch BA, Horan JT, et al. Adolescents and Young Adults (AYA) with Acute Myeloid Leukemia (AML) Have Increased Treatment-Related Mortality with Similar Outcomes -- a Report from the Children's Oncology Group Trials AAML03P1 and AAML0531. *Blood*. 2014 Dec 6;124(21):3672–3672.

122. Jaime-Pérez JC, Padilla-Medina JR, Fernández LT, Herrera-Garza JL, Gutiérrez-Aguirre CH, Tarín-Arzaga L, et al. Outcomes of Adolescents and Young Adults With Acute Myeloid Leukemia Treated in a Single Latin American Center. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Apr;18(4):286–92.

123. Burke MJ, Gossai N, Cao Q, Macmillan ML, Warlick E, Verneris MR. Similar outcomes between adolescent/young adults and children with AML following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Feb;49(2):174–8.

124. Oevermann L, Michaelis SU, Mezger M, Lang P, Toporski J, Bertaina A, et al. KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL. *Blood*. 2014 Oct 23;124(17):2744–7.

ANNEXES

Annexe 1 – Article soumis à *Bone Marrow Transplantation*

Haplo-identical stem cell transplantation for pediatric patients with Acute Myelogenous Leukemia: a French retrospective nationwide study on behalf of SFGM-TC: Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire.

Charlotte Nazon^{1,2}, Nicole Raus³, Jean-Hugues Dalle⁴, Gérard Michel⁵, Charlotte Jubert⁶, Fanny Gonzales⁷, Marie Ouachée-Chardin⁸, Fanny Rialland⁹, Anne Sirvent¹⁰, Catherine Paillard^{1,2}.

¹Department of Pediatric Onco-Hematology, Hautepierre University Hospital, Strasbourg, France.

²Laboratoire d'ImmunoRhumatologie Moléculaire, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) UMR_S 1109, Institut thématique interdisciplinaire (ITI) de Médecine de Précision de Strasbourg, Transplantex NG, Faculté de Médecine, Fédération Hospitalo-Universitaire OMICARE, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Université de Strasbourg, Strasbourg, France

³Data Manager, Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire, Lyon, France.

⁴Pediatric Hematology, Hôpital Robert Debré, Paris, France

⁵Pediatric Hematology Department, Hôpital de La Timone, Marseille, France.

⁶Department of Pediatric Oncology and Hematology, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France.

⁷Department of Pediatric Hematology-Oncology, Jeanne de Flandre Hospital, CHRU, Lille, France.

⁸Institute of Pediatric Hematology and Oncology, Hospices Civils, Lyon, France.

⁹Pediatric Hematology Department, CHU de Nantes, Nantes, France.

¹⁰Pediatric Onco-Hematology Department, CHU de Montpellier, Montpellier, France.

Corresponding author: Catherine Paillard, catherine.paillard@chru-strasbourg.fr

Conflict of interest: nothing to declare.

Number of words : 2406

Number of table/figures : 2

Abstract

Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT) can provide a quick available chance of cure for nearly all patients and showed in adult AML cohorts similar results compared to HLA-matched donor. In pediatrics, the best alternative donor remains controversial.

This is a retrospective, multicenter, registry-based analysis in France on pediatric patients with AML treated by haplo-HSCT. Between 1995 and 2020, it represents 24 pediatric patients (25 haplo-HSCT) with a median age at HSCT of 13,2 years old. There were 10 different conditioning regimens in majority myeloablative and 56% had post-graft cyclophosphamide. Most of them were allografted with peripheral blood (PB). Acute and chronic graft versus host disease occurred in 68% and 24% of the cases respectively, 88% was full-donor overall graft function (22 patients). Seven patients (28%) relapsed. There was 16% of transplant related mortality (TRM) and overall survival (OS) was 59%; 76% when considering only patients allografted in first complete remission (CR1, n=9).

Our patients had for most poor prognosis AML and in a large majority were allografted with PB rather than bone marrow, it explains partially the average results in our cohort. Despite a high TRM, OS of CR1 patients makes haplo-HSCT a valid donor alternative in AML.

Introduction

A lot of progress have been made over time regarding hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and notably on the possibility of alternative donors since only 25% of patients who need an HSCT have an HLA-identical sibling (1) and a matched-unrelated donor (MUD) is identified for less than 60% of the remaining patients (2). Both unrelated cord blood (UCB) transplantation and haploidentical HSCT (haplo-HSCT) represent valid alternatives to MUD. The donor selection depends on many factors such as patient's characteristics, patient's disease and center experience and may vary between adult and pediatric recipients. Knowing that mismatch donor (MMD) brings higher degree of alloreactivity, potentially associated with lower relapse risk, it can be chosen when the need of immediate availability is crucial and in advanced disease phase in malignancies or posttransplant relapse. Moreover, haplo-HSCT provides a quick available chance of cure for many patients lacking suitable matched-related donor (MRD) or MUD. It is particularly interesting since it is now proven that a longer time between registration and transplant have a significant negative impact on survival. Plus, this availability in more than 90% of the cases is especially needed in minority populations in which the likelihood of finding an optimal donor is diminished (3). It is also more advantageous in exceptional circumstances such as COVID-19 pandemic when the logistics of securing an unrelated donor was even more complicated, disrupting donor availability (4).

The major challenge in mismatched allograft has been primary prevention and treatment of Graft versus Host Disease (GvHD). The first attempts in the eighties led to a high GvHD rate and an unacceptable therapy-related mortality (TRM) due to the slow kinetics of immune reconstitution and graft rejection (5). In order to overcome these disadvantages, two main platforms have been developed since. First, ex-vivo T-cell depletion (TCD), pioneered by the group of Perugia in the late 1990s (6) then developed in positive CD34 Selection, CD3/CD19 negative selection, TCR α/β and CD19 depletion, and regulatory T-Cells selection (7,8). TCD

is the main technique used in pediatric recipients. Second, unmanipulated graft transplantation which have achieved acceptable rates of engraftment via selective in vivo TCD with four main platforms: Anti-thymocyteGlobulin (ATG) based (9), Cyclosporin A (CsA)-Mycophenolate Mofetil (MMF)-Methotrexate-ATG based (10), Post-transplant Cyclophosphamide (PT-CY) based (11,12) and combined ATG and PT-CY (13). The use of unmanipulated HLA-haploidentical related donor has been rapidly increasing over the past decades (14), due to the advent of PT-CY which has really revolutionized this procedure. Several retrospective comparison studies in adult population have reported similar outcome between haploidentical and MUD transplants (15). For the first time, a recent randomized prospective adult trial (16) comparing double unrelated UCB versus haplo-HSCT with bone marrow (BM) favored haploidentical BM donors. The results of other prospective comparative trials are eagerly awaited. In pediatrics, MMD are generally reserved for very high risk (HR) disease or early relapses. HSCT from HLA haplo-identical family donors gives encouraging outcomes (17–21). Notably, TCR $\alpha\beta$ -depleted haplo-HSCT seems to lead to an improvement of immune recovery (22), and to a similar outcome comparing to MRD or MUD HSCT in children with acute leukemia (23) and in non-malignant diseases (24). It was confirmed by a multicenter phase I/II study (25). Moreover, some reports of PT-CY in pediatric show promising results (26–28). A recent monocentric retrospective study compared the outcomes of patients with hematological malignancies undergoing PT-CY haplo-HSCT with those of patients undergoing MUD and mismatch unrelated donor (MMUD) HSCT (29) and showed that the three types of donor gave similar OS rates. In 2020, Baltimore team reported a monocentric, prospective phase II trial of myeloablative conditioning (MAC) haplo-HSCT with PT-CY for hematologic malignancies in adult and children recipients (30). OS and EFS at 3 years of the 29 patients under 25 years was 79% and 69% respectively with high rates of donor engraftment and low rates of non-relapse mortality (NRM) and GvHD.

AML is the main indication of HSCT (14), which is for many pediatric patients the best chance for long-lasting disease control by reducing the relapse risk in first complete remission (CR1) in all risk groups in comparison to consolidation treatment. The outcome for pediatric patients with AML has improved over the past three decades with an OS of 70–75% and EFS of 60–65%, due to better supportive care, optimization of intensity of treatment including employment of HSCT in CR1. The relapse risk has not improved significantly, and relapse remains the commonest cause of death. Alternative donors being reserved for very HR disease or early relapses, AML patients are therefore frequent candidate to alternative HSCT. We wanted to analyze retrospectively French data regarding AML patients treated with an haplo-HSCT.

Material and methods

This is a retrospective, multicenter, registry-based (ProMISe data base: Project Manager Internet Server) analysis in France conducted on behalf of the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). Eligibility criteria for this analysis included pediatric patients (aged under 18 years old) with AML who had received a HSCT from a haploidentical donor (≥ 2 antigen mismatches or more out of 8). Twenty-four children (25 allograft) fulfilled the study criteria, and all were included in the analysis. Written informed consent was obtained from either the patient or parents/legal guardians in accordance with the Helsinki Declaration. The primary outcomes investigated were overall survival (OS), defined as the probability of being alive at last follow-up and event-free survival (EFS) for which death and relapse were considered events, whereas patients who were alive, were censored at last follow-up. We also investigated relapse risk and TRM. The probability of OS and EFS was calculated using the Kaplan–Meier method Cumulative incidence (CI) function using GraphPad Prism v8.4.3. Quantitative variables were reported as median value and range. We considered P-value <0.05 as significant.

Results

Patient and transplant characteristics

Between 1995 and 2020, 24 patients under 18 years old were transplanted for AML using haploidentical donors in France. Table 1 summarizes main patient and transplant characteristics. Median age at HSCT was 13,2 years old (1,5-17,8) and it was mostly female patients (87,5%). Regarding the stratification risk as it is defined in Myechild 01 trial (NCT02724163) based on cytogenetics and molecular genetics, 9 patients was in poor risk group, 9 in intermediate risk group and 4 were initially in a good risk group at diagnosis, 2 were unevaluable. It was the first HSCT for 80% of the patients, one patient had two haploHSCT so 25 haplo-HSCT were analyzed. Thirty-six percent were allografted on their first remission, 36% on their second remission, one patient on his third remission, six patients (24%) were allografted for a refractory disease or on relapse. Median time between diagnostic and transplant was 14.2 months (3.2-135.4). For the majority of the patients, the donor was a parent (92%), 10 patients had their mother as donor, 13 their father, 2 their siblings (1 brother, 1 sister). All patients who had a female donor, were female. Twenty patients had CMV matching (7 negative/negative and 13 positive/positive), 3 CMV positive patients received a CMV negative graft and 1 CMV negative patient received a CMV positive graft. Regarding EBV status, 19 had the same serology status between donor and recipient (18 positive/positive, 1 negative/negative), 5 patients was EBV positive and received EBV negative graft. ABO status between donor and recipient was compatible in 6 patients, one had a major incompatibility and for the rest of the patients, data was missing. There were 10 different types of conditioning regimen in majority myeloablative. Median donor age was 37 years old (17.7-58). Most of the patients received peripheral blood graft (76%), with median nucleated cell count of 3.7 10⁸/kg (0.02-12.3) and a median CD34+ count of 6.3 10⁶/kg (1.1-14.9). Five patients had manipulated graft, four of them had CD3/CD19 in vitro depletion. Fifty six percent had PT-CY (14 patients).

Overall results

For the whole cohort of 24 children, OS rate was 59.2% (Figure 1A) with a median time of death of 8.6 months (1.4-20.4) and event-free survival (EFS) rate was 40.4% (Figure 1B). TRM rate was 16%; 2 patients died of infection, 1 of multiple organ failure, 1 of GvHD and 1 of both infection and GvHD. Seven patients (28%) relapsed at a median time of 7.4 months (0.75-65.4). Eighty eight percent was full-donor overall graft function. Sixty-eight percent had an acute GvHD at a median time of 29 days (11-56), mostly grade II. Twenty-four percent had a chronic GvHD (median time: 227 days, 91-606). There was no significant difference of outcome between patients who received PT-CY and those who didn't or had a manipulated graft. There was a tendency to a better OS for patients allografted with BM rather than PB but it wasn't statistically significant (Figure 1F, $p=0.49$).

CR1 patients results

Nine patients were allografted on CR1. Table 1 summarizes main patient and transplant characteristics. Median age at transplant was 15 years old (1,5-17,8) and median time between diagnosis and transplant was 5.3 months (3.4-9.2). Four patients had BM graft and five PB graft. Five patients had Thiotepa-Busulfan-Fludarabine (TBF) conditioning, with PTCY. OS rate was 76% (Figure 1C) and EFS rate was 50.7% (Figure 1D). All death cause was transplant related (2 patients: one of GvHD and infection and one of infection). Eight patients out of 9 was full-donor overall graft function. Five patients had an acute GvHD at a median time of 28 days (19-45), 4 grade II and 1 grade IV. Three patients had a chronic GvHD, two limited and one extensive. There was one relapse at 4.6 years.

Improvement over time.

Comparing patients treated before and after 2014 (date on which PT-CY technique was first performed in our cohort), we noticed a tendency to a better OS after 2014 but it wasn't statistically significant (Figure 1E, $p= 0.47$).

Discussion

Haplo-HSCT has been proven to be a valid alternative in adult cohorts for patients lacking a matched donor. Our pediatric cohort of 24 patients showed a 59% OS rate with 16% TRM and a 40% EFS rate. CR1 patients had a better 5-year survival of 76% despite a higher TRM of 22%. Those survival rates are consistent comparing to cord blood transplant in pediatric AML (31), but the toxicity and GvHD incidence remain high.

Some factors may have an impact on our results. First of all, the large majority of our patients (80%) received PB graft but we now know that BM is usually recommended as stem cell source and we found a tendency to a better OS with BM in our small cohort. Indeed, the increased risk of chronic GvHD, and possibly acute, after PB transplantation, as compared to BM, is commonly reported. Simonin et al. showed in a large pediatric ALL cohort that both TRM and chronic GvHD appeared significantly higher after PB, despite the OS was similar for both stem cell sources (32). Nowadays, in the prospective MyeChild 01 trial (NCT02724163), the algorithm for choosing stem cell source recommends BM as the first choice and the use of peripheral blood stem cells from mismatched donors should be avoided wherever possible. To date, there is no demonstration for a better graft-versusleukemia (GVL) effect after PB HSCT in the pediatric population. Regarding haplo-HSCT, there are now two studies comparing BM versus PB for unmanipulated haplo-HSCT: the EBMT study (33) shows increased acute GvHD with PB, but same chronic GvHD, relapse, and OS. The CIBMTR shows increased GvHD, increased chronic GvHD, reduced relapse with PB grafts (34) and a similar survival at 2 years. Secondly, patients who underwent haplo-HSCT are the most severe one. Twenty four percent of them were refractory patients or on progression with a very high risk of relapse. Plus, we evaluated the risk groups on MyeChild 01-trial criteria (started in 2015) but database records back to 1995 when chemotherapy protocols and HSCT indications weren't the same. Finally, there were more than 10 different conditioning regimens. Of course, it is partially explained by the large study period and the evolution of haplo-HSCT practice but our population size is too small

to highlight a real statistically significant difference over time. Although this multiplicity of conditioning regimen necessarily biased our results. Finally, a lacking data of our study is the notion of anti-HLA antibodies directed against the donor present in the recipient sera (Donor Specific Antibodies: DSA). Indeed, the link between DSA and graft rejection has been largely proven, notably in haplo-HSCT (35). Therefore, the absence of DSA is now a major criteria for selecting a donor and desensitization protocols can be performed before the conditioning regimen if needed (36).

Nevertheless, haplo-HSCT presents great interests. The inherent benefit in using haplo-donors is the near-universal availability of several potential donors in the appropriate timing. Plus, in pediatrics potential donors are usually young (siblings, parents) and it has been established that in haplo-HSCT younger donor age and kinship, is a major determinant of outcome for leukemia patients (37,38). Moreover, since usually several haplo-identical donors are available, it permits to choose the most advantageous CMV and EBV status compatibility which is preferable (39,40). Donor location is also to be considered, as an increasing time elapsing between collection and infusion reduce cell viability and potentially jeopardize engraftment. Finally, one of the main advantages of haplo-HSCT is the easy possibility of post-HSCT immunologic strategy in high relapse risk leukemia. For example, Tübingen team reported a NK-cells dependent immunotherapy, particularly effective after HHSCT by increasing the antileukemic activity (41).

Some questions remain and need to be explored: the recent success in haploidentical transplantation means that more family donors will be involved, and so ethical grounds of such process needs to be established. Randomized trials are needed, and some have already started.

Conclusion

It is obvious that there is more than one way to perform haplo-HSCT, but the improvement of care must involve following clinical protocols to harmonize our practice and centers with

expertise. In pediatrics, prospective randomized trials are still needed. Pediatric guidelines were published by the SFGM-TC on AML and haplo-HSCT: criteria for donor selection are the absence of DSA, unmanipulated BM as a first choice, and more common one such as age, CMV and gender. The recommended conditioning regimen is TBF and a GvHD prophylaxis by PT-CY, CsA and MMF (42). Overall, haplo-HSCT remains an alternative donor procedure and should be considered as such, meaning that infections, GvHD and toxicity can occur more frequently and expose those patients to TRM. Nevertheless, reported survival rates make it a solid alternative and undoubtedly haplo-HSCT will take a growing importance in our practice.

References

1. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, De Lorenzo P, Klingebiel T, Peters C, et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet*. 2005 Aug 20;366(9486):635–42.
2. Rocha V, Locatelli F. Searching for alternative hematopoietic stem cell donors for pediatric patients. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jan;41(2):207–14.
3. 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. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):339–48.
4. Stanley K, Hanmod S, Simpson RJ, Katsanis E. Haploidentical hematopoietic cell transplantation is even more advantageous during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Transplant*. 2021 Mar 17;e14004.
5. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med*. 1985 Sep 26;313(13):765–71.
6. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*. 1998 Oct 22;339(17):1186–93.
7. Handgretinger R, Klingebiel T, Lang P, Schumm M, Neu S, Geiselhart A, et al. Megadose transplantation of purified peripheral blood CD34(+) progenitor cells from HLA-mismatched parental donors in children. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Apr;27(8):777–83.

8. Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, Locatelli F, Darbyshire P, Handgretinger R, et al. Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Blood*. 2010 Apr 29;115(17):3437–46.
9. Lu D-P, Dong L, Wu T, Huang X-J, Zhang M-J, Han W, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood*. 2006 Apr 15;107(8):3065–73.
10. Huang X-J, Liu D-H, Liu K-Y, Xu L-P, Chen H, Han W, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. *Bone Marrow Transplantation*. 2006 Aug;38(4):291–7.
11. 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*. 2008 Jun;14(6):641–50.
12. Robinson TM, O'Donnell PV, Fuchs EJ, Luznik L. Haploidentical bone marrow and stem cell transplantation: experience with post-transplantation cyclophosphamide. *Semin Hematol*. 2016 Apr;53(2):90–7.
13. Duléry R, Ménard A-L, Chantepie S, El-Cheikh J, François S, Delage J, et al. Sequential Conditioning with Thiotepa in T Cell- Replete Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Refractory Hematologic Malignancies: Comparison

with Matched Related, Haplo-Mismatched, and Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 May;24(5):1013–21.

14. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Feb 23;

15. Fuchs EJ. Related haploidentical donors are a better choice than matched unrelated donors: Point. *Blood Adv*. 2017 Feb 14;1(6):397–400.

16. Fuchs EJ, O'Donnell PV, Eapen M, Logan B, Antin JH, Dawson P, et al. Double unrelated umbilical cord blood vs HLA-haploidentical bone marrow transplantation: the BMT CTN 1101 trial. *Blood*. 2021 Jan 21;137(3):420–8.

17. Rocha V, Kabbara N, Ionescu I, Ruggeri A, Purtill D, Gluckman E. Pediatric related and unrelated cord blood transplantation for malignant diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Nov;44(10):653–9.

18. Luznik L, O'Donnell PV, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol*. 2012 Dec;39(6):683–93.

19. Ruggeri A, Michel G, Dalle J-H, Caniglia M, Locatelli F, Campos A, et al. Impact of pretransplant minimal residual disease after cord blood transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in remission: an Eurocord, PDWP-EBMT analysis. *Leukemia*. 2012 Dec;26(12):2455–61.

20. Berger M, Lanino E, Cesaro S, Zecca M, Vassallo E, Faraci M, et al. Feasibility and Outcome of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Hematologic

Malignancies: An AIEOP-GITMO Retrospective Multicenter Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 May;22(5):902–9.

21. Klein OR, Buddenbaum J, Tucker N, Chen AR, Gamper CJ, Loeb D, et al. Nonmyeloablative Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Pediatric and Young Adult Patients with High-Risk Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Feb;23(2):325–32.
22. Lang P, Feuchtinger T, Teltschik H-M, Schwinger W, Schlegel P, Pfeiffer M, et al. Improved immune recovery after transplantation of TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant.* 2015 Jun;50 Suppl 2:S6-10.
23. Locatelli F, Merli P, Pagliara D, Li Pira G, Falco M, Pende D, et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after $\alpha\beta$ T-cell and B-cell depletion. *Blood.* 2017 Aug 3;130(5):677–85.
24. Bertaina A, Zecca M, Buldini B, Sacchi N, Algeri M, Saglio F, et al. Unrelated donor vs HLA-haploidentical $\alpha\beta$ T-cell- and B-cell-depleted HSCT in children with acute leukemia. *Blood.* 2018 Dec 13;132(24):2594–607.
25. Lang PJ, Schlegel PG, Meisel R, Schulz AS, Greil J, Bader P, et al. Safety and Efficacy of Tcr α /Beta and CD19 Depleted Haploidentical Stem Cell Transplantation Following Reduced Intensity Conditioning in Children: Results of a Prospective Multicenter Phase I/II Clinical Trial. *Blood.* 2017 Dec 7;130(Supplement 1):214–214.
26. Jaiswal SR, Chakrabarti A, Chatterjee S, Bhargava S, Ray K, O'Donnell P, et al. Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Children with Advanced Acute Leukemia with Fludarabine-, Busulfan-

, and Melphalan-Based Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Mar;22(3):499–504.

27. Sawada A, Shimizu M, Isaka K, Higuchi K, Mayumi A, Yoshimoto Y, et al. Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for advanced pediatric malignancies. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Nov;31(8):754–64.

28. Wiebking V, Hütker S, Schmid I, Immler S, Feuchtinger T, Albert MH. Reduced toxicity, myeloablative HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2017 Aug;96(8):1373–7.

29. Saglio F, Berger M, Spadea M, Pessolano R, Carraro F, Barone M, et al. Haploidentical HSCT with post transplantation cyclophosphamide versus unrelated donor HSCT in pediatric patients affected by acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Mar;56(3):586–95.

30. Symons HJ, Cluster A, Caywood E, Dalal JD, Egeler RM, Huo JS, et al. Haploidentical BMT Using Fully Myeloablative Conditioning, T Cell Replete Bone Marrow Grafts, and Post-Transplant Cyclophosphamide (PT/Cy) Has Limited Toxicity and Promising Efficacy in the First Prospective Multicenter Trial for Pediatric, Adolescent, and Young Adult Patients with High Risk Acute Leukemias and Myelodysplastic Syndrome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019 Mar 1;25(3, Supplement):S89.

31. Alloin A-L, Leverger G, Dalle J-H, Galambrun C, Bertrand Y, Baruchel A, et al. Cytogenetics and outcome of allogeneic transplantation in first remission of acute myeloid leukemia: the French pediatric experience. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Apr;52(4):516–21.

32. Simonin M, Dalissier A, Labopin M, Willasch A, Zecca M, Mouhab A, et al. More chronic GvHD and non-relapse mortality after peripheral blood stem cell compared with bone marrow in hematopoietic transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study on behalf of the EBMT Paediatric Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2017 Jul;52(7):1071–3.
33. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Gülbas Z, Koc Y, Blaise D, et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cells in haploidentical transplants using posttransplantation cyclophosphamide. *Cancer.* 2018 Apr 1;124(7):1428–37.
34. Bashey A, Zhang M-J, McCurdy SR, St Martin A, Argall T, Anasetti C, et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 10;35(26):3002–9.
35. Xie Y, Parekh J, Tang Z, Wu D, Wu X. Donor-specific antibodies and primary graft failure in allo-hematopoietic stem cell transplant: a systematic review and meta-analysis: DSA and primary graft failure in allo-HSCT. *Transplant Cell Ther.* 2021 May 11;
36. Dubois V, Amokrane K, Beguin Y, Bruno B, Chevallier P, Delbos F, et al. [Haploidentical hematopoietic stem cell transplant: How to choose the best donor? Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer.* 2020 Jan;107(1S):S72–84.
37. Canaani J, Savani BN, Labopin M, Huang X-J, Ciceri F, Arcese W, et al. Donor age determines outcome in acute leukemia patients over 40 undergoing haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol.* 2018 Feb;93(2):246–53.

38. Wang Y, Chang Y-J, Xu L-P, Liu K-Y, Liu D-H, Zhang X-H, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood*. 2014 Aug 7;124(6):843–50.
39. Jeljeli M, Guérin-El Khourouj V, Porcher R, Fahd M, Leveillé S, Yakouben K, et al. Relationship between cytomegalovirus (CMV) reactivation, CMV-driven immunity, overall immune recovery and graft-versus-leukaemia effect in children. *Br J Haematol*. 2014 Jul;166(2):229–39.
40. Bontant T, Sedlaçek P, Balduzzi A, Gaspar B, Cesaro S, Einsele H, et al. Survey of CMV management in pediatric allogeneic HSCT programs, on behalf of the inborn errors, infectious diseases and pediatric diseases working parties of EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Feb;49(2):276–9.
41. Schlegel P, Jung G, Lang A-M, Döring M, Schulte JH, Ebinger M, et al. ADCC can improve graft vs leukemia effect after T- and B-cell depleted haploidentical stem cell transplantation in pediatric B-lineage ALL. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Aug;54(Suppl 2):689–93.
42. Nguyen S, Chalandon Y, Lemarie C, Simon S, Masson D, Dhedin N, et al. Greffe de cellules-souches hématopoïétiques haplo-identiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*. 2016 Nov;103(11):S229–42.

	Overall patients (n=24)	CR1 patients (n=9)
Age at HSCT in years, median (range)	13.2 (1.5-17.8)	15 (1.5-17.8)
Female , number (%)	21 (87,5%)	8 (88.9%)
Time from diagnosis to HSCT in months, median (range)	14.2 (3.2-135.4)	5.3 (3.4-9.2)
First line HSCT , number of patients (%)	20 (80%)	9
<u>Risk group stratification</u>	<u>Evaluable: n=22</u>	<u>Evaluable: n=7</u>
Favorable	4 (18%)	0
Intermediate	9 (41%)	1
Unfavorable	9 (41%)	6
<u>Status at HSCT</u>		
CR1	9 (36%)	9 (100%)
CR2 and 3	10 (40%)	/
Relapse/refractory/progression	6 (24%)	/
<u>Conditioning regimen</u>		
TBF	9 (36%)	5
Bu-Cy 200	2 (8%)	1
TBI	7 (28%)	0
ALG or ATG	8 (32%)	2
MAC/RIC	18/6	9/0
NA	1	0

Table 1- Patients' and transplant's characteristics

HSCT: hematopoietic stem cell transplant, CR: complete remission

TBF: thiotepa-busulfan-fludarabine, Bu-Cy: Busulfan-Cyclophosphamide, TBI: total body

irradiation, ALG: anti-lymphocyte globulin, ATG: anti-thymocyte globulin, MAC: myeloablative conditioning, RIC: reduced intensity conditioning.

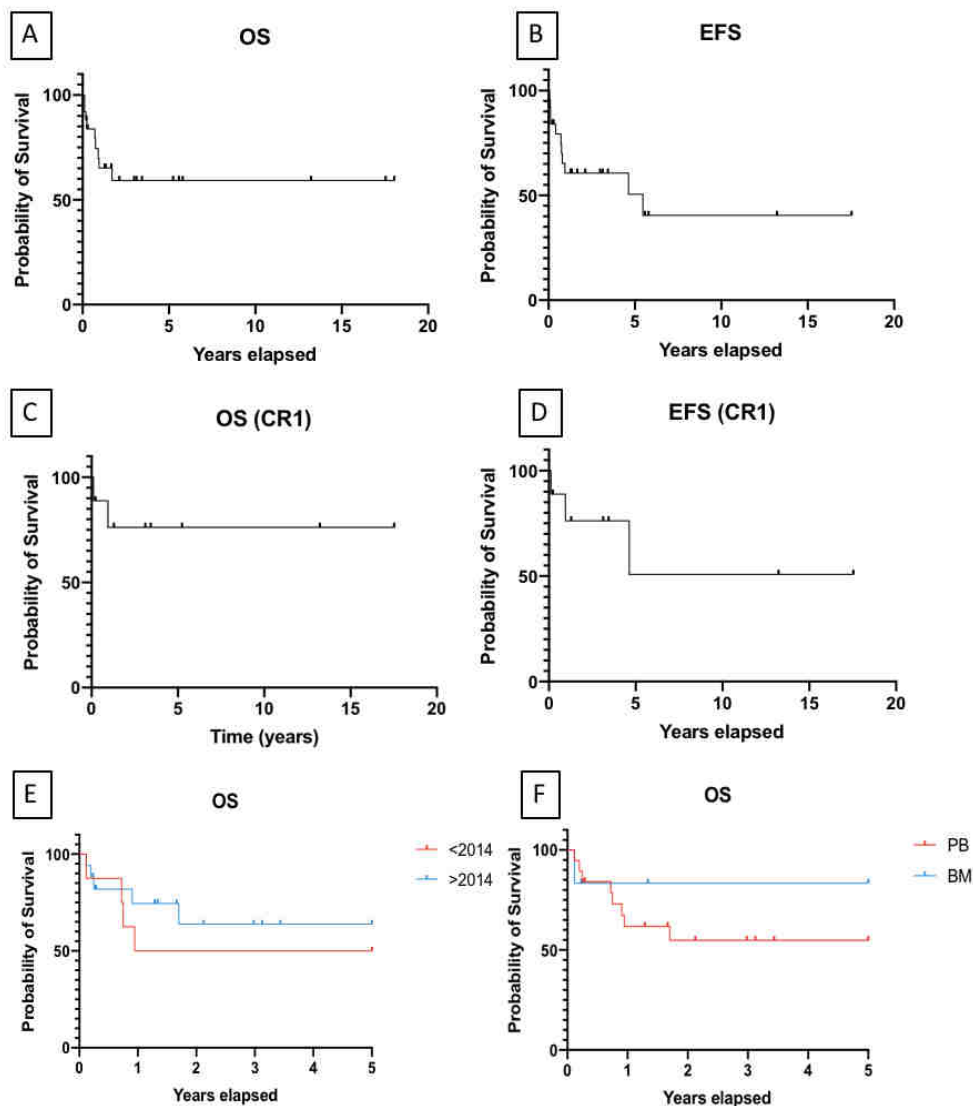


Figure 1 – Survival curves of all cohort and CR1 patients

Kaplan-Meier estimate of overall survival (OS) and Event-Free Survival (EFS) for the entire cohort (A, B) and for first complete remission (CR1) patients (C, D)

Kaplan-Meier estimate of 5-year overall survival (OS) according to the year of transplant (E, $p=0.47$) and according to the stem cell source (F, $p=0.4994$)

PB: peripheral blood, BM: bone marrow

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : NAZON

Prénom : Charlotte

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :



A Strasbourg, le 01/06/2021

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

La greffe haplo-identique permet la disponibilité rapide d'un donneur pour quasiment tous les patients dont l'indication de greffe de cellules souches hématopoïétiques a été posée. Ce type de greffe a montré dans les cohortes de leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) adultes des résultats similaires à ceux de la greffe HLA-compatible. En pédiatrie, le choix du meilleur donneur alternatif reste controversé.

Cette étude est une analyse rétrospective sur registre, multicentrique nationale sur les patients pédiatriques traités par une greffe haplo-identique pour une LAM en France. Entre 1995 et 2020, cela représente 24 patients (25 greffes de donneur haplo-identique) d'âge médian à la greffe de 13,2 ans. Les types de conditionnement étaient très hétérogènes mais en majorité myéloablatifs et 56% des patients ont reçu du cyclophosphamide post-greffe en prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (GvH). La très grande majorité des patients ont reçu un greffon de sang périphérique. L'incidence cumulée de GvH aiguë de grade II/III et/ou chronique étendue était de 25,8%, 88% ont obtenu un chimérisme complet. Sept patients ont présenté une rechute de leur pathologie (28%). La mortalité liée à la greffe était de 16% et la survie globale de 59% ; 76% en ne considérant que les patients allogreffés en première rémission (n=9).

La population de notre étude présentait des LAM de mauvais pronostic et une large majorité a reçu un greffon de sang périphérique, ce qui explique en partie nos résultats. Malgré une TRM importante, la survie globale des patients allogreffés en première rémission fait de la greffe haplo-identique une alternative intéressante dans la LAM de l'enfant.

Rubrique de classement : pédiatrie

Mots-clés : allogreffe ; pédiatrie ; leucémie aiguë myéloblastique ; haplo-identique

Président : Pr. Vincent Laugel

Directrice de thèse : Catherine Paillard, Professeur

Assesseurs : Pr. Jean-Hugues Dalle, Dr. Bruno Lioure, praticien hospitalier.

Adresse de l'auteur : 7 rue Edouard Teutsch, 67000 Strasbourg