

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 111

THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT
MENTION HEMATOLOGIE

PAR

YOANN GRIMAUD

NE LE 18/06/1990 A VICHY (03)

TITRE DE LA THESE

**LA NUMERATION SUR POCHE DE GREFFE AU BLOC OPERATOIRE EST PREDICTIVE
DU RENDEMENT DE COLLECTE SELON UN MODELE LINEAIRE INTEGRANT
L'HEMODILUTION PROGRESSIVE DU PRELEVEMENT.**

PRESIDENT DE THESE : LUC-MATTHIEU FORNECKER, PROFESSEUR

DIRECTEUR DE THESE : LIONEL FAIVRE, DOCTEUR

Liste des professeurs et des maîtres de conférences de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Science de la santé

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition MARS 2022
Année universitaire 2021-2022



- Président de l'Université
- Doyen de la Faculté
- Premier Doyen de la Faculté
- Doyens honoraires : (1976-1983)
(1983-1989)
(1989-1994)
(1994-2001)
(2001-2011)
- Chargé de mission auprès du Doyen
- Responsable Administratif

M. DENEKEN Michel
M. SIBILLA Jean
M. DERUELLE Philippe
M. DORNER Marc
M. MANTZ Jean-Marie
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LUCES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
M. STEGMANN Geotroy



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

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 Setamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

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

PO224	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	ADAM Philippe P0001	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	AKLADIOS Chérif P0191	NRPO CS	• Pôle de Gynécologie-Oostétrique - Service de Gynécologie-Oostétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Oostétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
	ANDRES Emmanuel P0002	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
	ANHEIM Mathieu P0003	NRPO NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hauteplerre	49.01 Neurologie
	Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hauteplerre - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	ARNAUD Laurent P0186	NRPO NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hauteplerre	50.01 Rhumatologie
	BACHELLIER Philippe P0004	RP0 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 Setamak P0005	NRPO 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)
	BAUMERT Thomas P0007	NRPO CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
	Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPO NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	BEAUJEU Remy P0008	NRPO CS	• Pôle d'imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hauteplerre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
	BECMEUR François P0009	NRPO NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hauteplerre	54.02 Chirurgie Infantile
	BERNA Fabrice P0192	NRPO CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital CMI	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
	BERTSCHY Gilles P0013	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
	BIERRY Guillaume P0178	NRPO NCS	• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hauteplerre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
	BILBAULT Pascal P0014	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
	BLANC Frédéric P0213	NRPO 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	NRPO 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	NRPO NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hauteplerre	54.01 Pédiatrie
	BONNOMET François P0017	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre Inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BOURCIER Tristan P0018	NRPO NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
	BOURGIN Patrice P0020	NRPO CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
	Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPO NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPO 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	NRPO NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hauteperle	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0023	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hauteperle	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 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)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hauteperle	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0043	RP0 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	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hauteperle	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hauteperle	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hauteperle	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hauteperle	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Mathieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale
GANGI Afshin P0052	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0021	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hauteperle	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/MHC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hauteperle	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies Infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hauteperle	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP0 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Med.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie IlyHP)	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	62.00 Sciences Biologiques de Pharmade
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Onco oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU- SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRP0 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Fernat P0106	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoisson - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac.	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL OImier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzde Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 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	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 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	NRP0 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/HautePierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de HautePierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRP0 NCS	• 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	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de HautePierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-Andre P0184	NRP0 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	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de HautePierre	48.02 Réanimation
Mme SCHROEDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédiopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital HautePierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de HautePierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 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	NRP0 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 / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	<ul style="list-style-type: none"> • 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	NRP0 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepeyre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepeyre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie
 * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspl : Chef de service par Intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)
 CU : Chef d'unité fonctionnelle
 P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)
 Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur
 (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018
 (3) (7) Consultat hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017
 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultat hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017
 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultat 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	NRP0 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépatodigestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

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

MO142			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud MO001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTONI Delphine MO109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle MO117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie MO008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille MO091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Ollmer MO092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BRU Valérie MO045		• 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 BUND Caroline MO129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et Imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël MO113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto MO118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène MO124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CÉRALINE Jocelyn MO012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas MO136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe MO014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLÈRE-JEHL Raphaël MO137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hauteperre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela MO138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DAL-YOUCÉF Ahmed Nassim MO017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste MO130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier MO019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Vera MO131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hauteperre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal MO021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Iliana MO024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey MO034		• 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
FELTEN Renaud MO139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hauteperre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis MO025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack MO027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre MO132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIES Vincent MO140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine MO133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
GUERIN Éric MO032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien MO125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura MO119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice MO033		• 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
KASTNER Philippe MO089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Veronique MO036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume MO126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata MO134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie MO040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice MO041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hauteperre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas MO042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoit M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepele	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
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepele 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 Hautepele	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF 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 Hautepele	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
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
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 / Hautepele	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	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)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepele	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 Hautepele	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
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 Hautepele	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 Hautepele	47.01 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		• Charge 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 Hautepele	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 MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	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 Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0108	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0088	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

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

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

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

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, 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	M0088	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hauteperle
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• 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	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hauteperle
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hauteperle
Mme Dre WEISS Anne	• 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 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 (Cancerologie 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)
- o pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

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)
Pr RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	ORL) / 01.09.10 (Génétiq) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CAZENAIVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHAMPY Madame (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jannée (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie Infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO Andre (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie Infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	STOLL Claude (Génétiq) / 01.09.09
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQUIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
KREMER Michel / 01.05.98	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschlager - 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 Hautepierre* : Avenue Mollère - 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'Elisau* : 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Déclaration de Genève

En qualité de membre de la profession médicale,

Je prends l'engagement solennel de consacrer ma vie au service de l'humanité ;

Je considérerai la santé et le bien-être de mon patient comme ma priorité ;

Je respecterai l'autonomie et la dignité de mon patient ;

Je veillerai au respect absolu de la vie humaine ;

Je ne permettrai pas que des considérations d'âge, de maladie ou d'infirmité, de croyance, d'origine ethnique, de genre, de nationalité, d'affiliation politique, de race, d'orientation sexuelle, de statut social ou tout autre facteur s'interposent entre mon devoir et mon patient ;

Je respecterai les secrets qui me seront confiés, même après la mort de mon patient ;

J'exercerai ma profession avec conscience et dignité, dans le respect des bonnes pratiques médicales ;

Je perpétuerai l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale ;

Je témoignerai à mes professeurs, à mes collègues et à mes étudiants le respect et la reconnaissance qui leur sont dus ;

Je partagerai mes connaissances médicales au bénéfice du patient et pour les progrès des soins de santé ;

Je veillerai à ma propre santé, à mon bien-être et au maintien de ma formation afin de prodiguer des soins irréprochables ;

Je n'utiliserai pas mes connaissances médicales pour enfreindre les droits humains et les libertés civiques, même sous la contrainte ;

Je fais ces promesses sur mon honneur, solennellement, librement.

Remerciements

A l'équipe d'hématologie de Strasbourg, qui m'accompagne à travers mon internat et ma future profession. J'adresse une attention toute particulière à l'équipe des greffes, Karine, Bruno, l'équipe paramédicale des greffes et du post-greffe, à qui j'exprime toute ma gratitude et mon affection. J'ai hâte de la suite !

A mon équipe d'accueil parisienne, merci Lionel, Justine, Aude, Thotho, Miryam, Audrey, Lorène, Jérôme, et toute l'équipe technique et à nos deux fabuleuses secrétaires Christine et Catherine. Merci pour votre humanité, votre chaleur, votre douceur et votre accueil exceptionnel.

A tous les enseignants qui ont été là avant la médecine, qui ont participé à qui je suis aujourd'hui. Pêle-mêle, Mme Montel, Mme Dusard, Mme Perrier, M. Faverjon, M. Apple, ...

J'envoie des remerciements au Dr Anne-Pierre Morel, qui est à l'origine d'un long parcours, et dont la direction puis l'amitié ont été une force au cours de mon parcours.

A tous mes co-internes passés, actuels et futurs...

- Claire et Léa, quel premier semestre ! L'entrée dans la vie d'interne avec la gloire passée du 32
- Au semestre Mulhousien avec Coralie, Camille, Suzanne, Charlotte, Anne Sopia et Julien, rempli de moment de bonheur avec une team toujours à fond.
- Au semestre de réanimation, avec Marie-Charlotte, Anne Sophie, Matthieu, Juliette, Mathieu, Colin, ... le Covid n'avait qu'à bien se tenir !
- Enfin Baptiste et Lucie. Le labo ne serait pas le même sans vous !
- Aux co-internes d'hématologie, Charline, Yann, Antoine, Chloé, et au nouveau / à la nouvelle qui arrive. Je suis fier de travailler avec vous au quotidien pour s'occuper de nos malades. Merci à ceux qui m'ont appris les ficelles du quotidien, hâte de pouvoir faire pareil pour les plus jeunes !

A tous les amis qui m'accompagnent au quotidien et qui rendent cette vie plus douce :

- Anna : la première d'entre tous.
- Amélie : long des yeux mais pas loin du cœur. J'attends ton retour en Europe avec impatience. Il est temps de donner suite à notre histoire !
- Patrick, such a long route since our first days, and our travel through Europe. Thank you for your friendship, thank you for being such a good friend. Happy to see you in a few days!!
- Morgane. La force de l'évidence. Tu as mis 4 secondes à rentrer dans nos vies pour ne plus en sortir, et 2 semaines à créer une amitié indéfectible qui nous a littéralement emmené de l'autre côté de la terre...

A mes petits pious :

- Amélie, ta rencontre est un bonheur. Quelle force, quelle intensité dans ton amitié. J'ai souvent l'impression de me retrouver un peu en toi, avec tant de qualités supplémentaires. Ton intellect, ta sagesse, ton charisme, sont autant de fiertés que d'inspirations.
- Tacien, l'homme-orchestre. Quand le sage montre la lune, Tacien l'a déjà atteint. Tu m'épates à chaque instant, et je crois ne pas voir de limite à tes capacités. Je suis tellement fier d'être ton ami. Je te souhaite de trouver la voie qui te correspond et le bonheur associé.
- Ali-Kémal... un poème d'amitié. Fidèle de tous les instants, feu follet qui bondi à notre secours et qui vient apporter un peu de baume souvent inattendu, toujours bienvenu. Le composant d'un trio de piou, tout aussi intelligent, ... qui a plus de projets que d'étoiles dans les yeux.

Aux amis strasbourgeois :

- Adélaïde, la force du cœur. Ta rencontre fait de Strasbourg une ville plus douce. L'occasion d'aller à la rencontre de la résilience...
- Valentin, quel garçon ! Merci de toi, je crois que c'est la plus simple chose à dire. Toujours le sourire...
- Elodie, bientôt la fin ! Heureux d'être parmi les rares élus de l'antre...

A ma famille, dont les méandres pris ont participé à cette vie.

- Maman, quelle longue route depuis le petit chemin des sables...
- Renée et Guy... quel temps depuis le passage du petit mur. Vous êtes dans mes pensées au moment de devenir docteur. Merci pour tout.
- Audrey, il est temps de se retrouver devant un gratin. Nous nous suivons depuis désormais 14 ans... Une paille d'études, rempli de gratins, de glace, de petits verres, de frasques diverses...
- Ma petite Chloé. Tu es devenue une femme dont les forces n'ont rien à envier à personne. Je suis fier de toi et de la confiance que tu places en moi. Tu as transformé l'essai de la plus belle façon.
- Joëlle et Igor, qui me voit à travers ce parcours depuis de nombreuses années désormais. Je nous souhaite de belles années ensembles, avec toujours autant d'évolution personnelle.

Enfin, ma Clémentine. Les mots me manquent pour décrire ce qui est l'évidence de chaque instant. Merci d'être là chaque matin et chaque soir, de m'aider chaque jour à être encore un peu plus moi, de nous aider à être chaque jour un peu plus nous. *Home is where you are.*

J'aimerais dédier ce travail à mon père, qui n'aura connu que le projet,
dont le départ aura été un crépuscule comme une aurore
Et à ma sœur, dont l'intelligence n'a d'égale que la gentillesse

Journey before destination, Sanderson, 2010

Table des matières

Liste des professeurs et des maîtres de conférences de la Faculté de Médecine, Maïeutique et	
Science de la santé	2
Serment d’Hippocrate	12
Déclaration de Genève	13
Remerciements	14
Table des matières	16
Table des illustrations.....	18
Abréviations	19
Introduction.....	21
1) Greffe de cellule souche : historique et place thérapeutique.....	21
a. Histoire de la greffe de cellules souches hématopoïétiques	21
b. Indication de la greffe de cellules souches hématopoïétiques	22
c. Importance de la richesse du don	23
i. Dons issus de moelle osseuse	23
ii. Dons issus d’aphérèse	26
iii. Différence qualitative entre les greffons de PBSC et de BMSC.....	27
2) Propriétés biologiques des cellules hématopoïétiques	28
a. Caractéristiques “souches”	28
b. Présentation de la niche hématopoïétique.....	30

3) Les différentes sources de CSH et leurs utilisations respectives.....	34
a. Les différentes sources de cellules souches.....	34
i. Cellules souches issue du don de moelle osseuse	34
ii. Cellules souches issues d'aphérèse.....	34
iii. Cellules souches issues de dons de sang de cordon ombilical.....	36
b. Comparaison des différents types de greffons	37
c. Choix du greffon et indication de greffe	38
4) Le don de cellules souches par prélèvement de moelle osseuse.....	41
a. Sélection du donneur	41
b. Mise en place et évolution de la méthode de prélèvement au bloc	42
c. Evolution de la technique de prélèvement	43
d. Le rendement cellulaire au cours de la récolte de CSH au bloc opératoire.....	45
Article	49
Discussion.....	63
Conclusion	68
Bibliographie	70
Conclusions générales de la thèse	80

Table des illustrations

Figure 1 : Proportions relatives des indications de greffe de CSH en Europe au cours de l'année 2020.	23
Figure 2 : Richesse cellulaire dans les greffons issus de Moelle osseuse ou issus de cellules souches périphériques	27
Figure 3 : Reprogrammation de cellules somatiques par les facteurs OSKN en iPSC, secondairement utilisée pour une thérapie cellulaire après différenciation dirigée	30
Figure 4 : Représentation schématique de la vascularisation des os longs	32
Figure 5 : Localisation des CSH dans la niche périvasculaire	33
Figure 6 : Représentation comparative de la niche hématopoïétique, à l'état basal et per-mobilisation médullaire par facteur de croissance	36
Figure 7 : Nombre et qualification des cellules à greffer selon la source.	38
Figure 8 : Evolution du choix de greffon au cours des années 1990-2020	40
Figure 9 : Tableau et figures de l'article	62
Figure 10 : Etude préliminaire de l'évolution de la quantité de cellules CD34+ dans les poches de prélèvement	66

Abréviations

- ABM : Agence de la BioMédecine
- ACD / ACD-A : Anticoagulant Citrate Dextrose solution A
- BMSC : Bone Marrow Stem Cells
- BMT : Bone Marrow Transplantation Journal
- CBSC : Cord Blood Stem Cells
- CIBMTR : Center for International Blood and Marrow Transplant Research
- CD : Cluster Domain
- CD3 : Cluster Domain 3, marqueur de la population lymphocytaire
- CD34 : Cluster Domain 34, classiquement associé aux cellules souches.
- CNT : Cellules nucléées totales
- CPDA : Citrate-Phosphate-Dextrose solution with adenine A
- CsA : ciclosporine A
- CSP : Cellules souches périphériques, équivalent à PBSC
- CSH : cellules souches hématopoïétiques, équivalent à HSC en anglais
- CXCL12 : CXC-chemokine ligand 12
- CXCR4 : C-X-C chemokine receptor 4, récepteur de CXCL12
- DLI : Donor Lymphocyte Infusion, infusion de lymphocytes du donneur
- EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplantation
- EFS : Event-Free Survival, survie sans progression
- FDR : False Discovery Rate selon la méthode Bonferroni. Méthode de contrôle de l'expansion du risque alpha lors d'analyse multiples.
- G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor
- GvH / GVHD : Graft Versus Host / Graft vs Host Disease = Maladie du greffon contre l'hôte

- Effet GVL : graft vs Leukemia = réaction du greffon contre la leucémie / la pathologie hématologique
- ioTNC : intra operative total nucleated cell count
- iPSC : induced Pluripotent Stem Cells
- IQR : Interquartile range – écart inter quartile
- ISHAGE : International Society of Hematotherapy and Graft Engineering
- LAM : Leucémie aiguë myéloïde
- LAL : Leucémie aiguë Lymphoïde
- MMF : Mycophénolate Mofétil
- MO : Moelle osseuse
- OS : Overall Survival, survie globale
- PNN : polynucléaire neutrophile
- RFGM : Registre France Greffe de Moelle
- SCF : Stem Cell Factor
- SFGM-TC : Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
- TBI : Total Body Irradiation, irradiation corporelle totale
- TPO : Thrombopoïétine
- TRM : Toxicity and Transplant Related Mortality
- UTC : Unité de thérapie cellulaire
- PBSC : Peripheral Blood Stem Cells, équivalent à CSP
- PTC : produits de thérapie cellulaire
- PTCy : Post-transplant Cyclophosphamide – Cyclophosphamide post greffe.
- TNC : cf. CNT
- WMDA : World Marrow Donor Association

Introduction

1) Greffe de cellule souche : historique et place thérapeutique

a. Histoire de la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Le prélèvement de moelle osseuse au bloc opératoire est l'étape initiale d'obtention d'une greffe de moelle. Depuis son début dans les années 1960, la greffe de moelle osseuse a connu de nombreuses évolutions. On retrouve à son origine la démonstration du concept de récupération immunitaire des rongeurs post irradiation létale (Lorenz et al. 1951). Au cours des années, l'identification du concept de compatibilité HLA a permis la réalisation des premières allogreffes de moelle osseuse dans les années 1960. L'amélioration parallèle des techniques de cryoconservation a ensuite ouvert la voie à la réalisation des autogreffes dans les années 1970 (Armitage et al. 1994) puis aux greffons allogéniques issus d'aphérèse. La qualité de ces processus n'a eu de cesse de s'améliorer, permettant aujourd'hui d'excellents rendements au prélèvement et à la conservation / décongélation (Brignier et al. 2019).

Ces rendements étaient calculés initialement sur le taux de cellules nucléées totales, qui reste un marqueur prépondérant dans le cadre du prélèvement au bloc opératoire. Néanmoins, un second marqueur a été identifié, l'antigène CD34. La quantité de CSH (Cellules Souches Hématopoïétiques) dans les greffons est désormais révélée par le marquage CD34, qui est le meilleur marqueur actuellement à notre disposition. La fonction spécifique de l'antigène CD34 est peu connue. On sait que c'est une protéine de surface fortement glycosylée, ligand de CD62L qui est une protéine d'adhérence, et qu'elle est exprimée par les progéniteurs médullaires et les CSH, même si elle n'est probablement pas exprimée par les cellules souches les plus indifférenciées. En dehors de toute intervention médicale, 1 à 4% des cellules médullaires expriment le CD34, et environ 0,01% des cellules sanguines (Richman, 1976). Ce marqueur est actuellement utilisé après aphaérèse cellulaire

ou après prélèvement au bloc opératoire, et c'est le meilleur marqueur associé à la sortie d'aplasie plaquettaire et leucocytaire du patient.

Le processus de collecte de CSH était au départ exclusivement réalisé par prélèvement direct au bloc opératoire. Il a été révolutionné par l'apparition du don de cellules souches périphérique par aphérèse dans les années 1980. En parallèle du développement des dons par sang de cordon, l'accessibilité aux greffons s'est améliorée, quel que soit le mode de don, et notamment via l'instauration du fichier de don international au cours des années 1980 (première greffe non apparentée réalisée en 1980, rapport du RFGM). Est finalement apparu la greffe haploidentique qui s'est particulièrement développée au cours des années 2000 et 2010. Le paysage de l'allogreffe de CSH a donc profondément changé depuis son apparition dans les années 1960.

b. Indication de la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Les dernières études épidémiologiques relevant les greffes ont été réalisées sur l'année 2020 et sont à interpréter à la lumière de la période de pandémie à SARS-CoV-2. Le nombre de greffe global réalisé par an en Europe est en progression constante depuis les années 1990, à l'exception de l'année 2020. Néanmoins, les proportions générales restent les mêmes et nous préciserons l'évolution des types de dons à la lumière de la période de pandémie.

L'EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) enregistre 45 364 greffes de cellules souches sur l'année 2020, dont 18 796 greffes allogéniques et 26 568 greffes autologues, réparties sur 690 centres greffeurs. Cela représente une diminution globale des greffes allogéniques de 5,1% et des greffes autologues de 7,5% par rapport à l'année 2019 (Passweg et al., 2022).

Les indications rapportées de greffe allogénique sont majoritairement des hémopathies malignes, avec les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et lymphoïdes (LAL) en premières positions. La LAM représente la première indication de greffe avec cellules souches issues d'aphérèse et la première indication de greffe haploidentique. La première indication de greffe par don de moelle osseuse est l'aplasie médullaire idiopathique. Les différentes indications de greffe allogénique et autologue sont reportées dans la Figure 1.

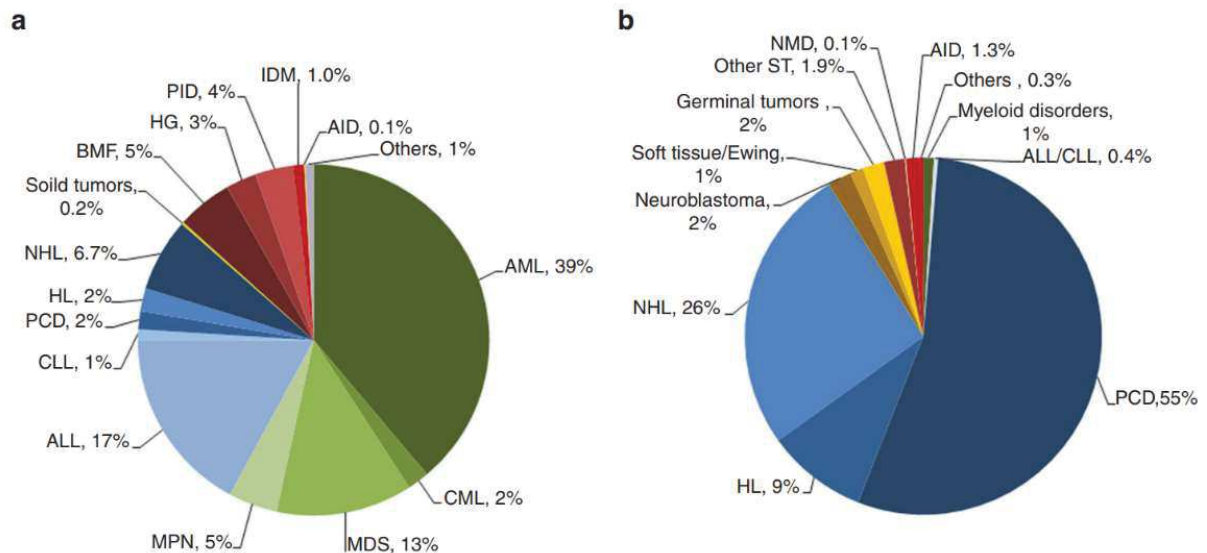


Figure 1 : Proportions relatives des indications de greffe de CSH en Europe au cours de l'année 2020. a) Proportions relatives des indications de greffes allogéniques. b) Proportions relatives des indications d'autogreffes. Passweg et al. 2022. AID: Auto-Immune disease, IDM: inherited diseases of metabolism, PID: primary immune deficiencies, HG: thalassemia and sickle cell disease, BMF: Bone marrow failure including SAA: severe aplastic anemia, NHL: Non Hodgkin Lymphoma, HL: Hodgkin Lymphoma, PCD: plasma cell disorders, CLL: Chronic Lymphocytic leukaemia, ALL: Acute Lymphoid leukaemia, MPN: Myeloid Proliferative Neoplasm, MDS : myelodysplastic neoplasia, CML : chronic myeloid leukemia

Les indications théoriques de greffe sont nombreuses, et on dispose désormais d'un recul bibliographique pour établir des recommandations en faveur ou non de l'autogreffe et de l'allogreffe en fonction de la pathologie sous-jacente, comme synthétisé par exemple dans les recommandations de la CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) (Majhail et al., 2015).

c. Importance de la richesse du don

Comme nous l'avons mentionné auparavant, la notion de richesse du don est cruciale dans le raisonnement lors du prélèvement de moelle. Dans le cadre de cette introduction, nous poserons la question de la richesse cellulaire en CD34 et en lymphocytes dans la greffe de moelle (BMSC : Bone Marrow Stem Cells) avec une comparaison avec la greffe de cellules souches issues d'aphérèse (PBSC), afin d'affiner les notions sur la quantité finale de greffon à transfuser.

i. Dons issus de moelle osseuse

Historiquement, la dose cible à greffer en BMSC était de 2×10^8 CNT/kg de receveur. La cible est désormais autour de 3×10^8 CNT/kg de receveur (chapitre 14.4 de l'EMBT, Hequet et al. 2015),

même si nous savons que la cible préalable permettait une prise de greffe, et que les recommandations officielles de l'EBMT sont encore sur cette cible de 2×10^8 CNT/kg de receveur (table 12.1, Recommandations EBMT 2019). Cette discussion est à mettre en relation avec les habitudes actuelles, et notamment notre expérience clinique. En effet, avec les données internes sur le site de l'hôpital Saint-Louis nous ne retrouvons pas d'impact de la quantité de CNT ou de CD34 dans le délai à la prise de greffe.

Plusieurs études ont néanmoins montré un impact de la richesse du don sur le délai de prise de greffe mais aussi sur la toxicité globale reliée au traitement (TRM) (Gorin et al. 1999, 2003; Sierra et al. 1997, Collins et al., 2010, Törlén et al., 2014).

Un des arguments est apporté par l'article de Gorin et al., en 1999, mais il s'intéresse à une étude en autogreffe de moelle osseuse dans des indications diverses de leucémie aiguë avec un traitement du greffon médullaire par du mafosfamide. Ceci est peu pertinent dans notre pratique actuelle, et notamment dans le cadre de la greffe de moelle allogénique ayant aujourd'hui une indication principale dans les pathologies non tumorales.

L'étude de Gorin et al. de 2003 apporte la comparaison entre deux sous-population BMSC avec un cut-off de $2,7 \times 10^8$ CNT/kg de receveur et une population tierce de cellules souches issues d'aphérèse sans notion de dose, dans une population rétrospective de 881 patients allogreffés pour une LAM en première rémission (greffons apparentés). La première notion est l'absence d'impact de dose cellulaire dans la population PBSC (Peripheral Blood Cells, ou cellules souches issues d'aphérèse). La deuxième est l'absence de différence globale en termes de TRM (Treatment-Related Mortality) ou d'OS (Overall Survival) entre la population BMSC et la population PBSC ($22\% \pm 2\%$ et $22\% \pm 2\%$ ($p=0,98$); $66\% \pm 2\%$ et $66 \pm 3\%$ ($p=0,82$), respectivement). Ceci est crucial à la lumière des différences entre les deux types de greffons. En effet, le type de greffon est extrêmement différent, et les quantités greffées sont statistiquement différentes, indiquant une différence qualitative entre les deux greffons à ce jour non complètement élucidée. L'étude montre un bénéfice clair en termes d'OS, d'EFS (Survie sans progression) et de TRM pour la population greffée en BMSC supérieures à la

médiane ($>2,7 \times 10^8$ CNT/kg de receveur), versus les deux autres populations (BMSC moins riche et PBSC). Les sorties d'aplasie comparent les trois populations, avec une sortie d'aplasie en PNN (Polynucléaires neutrophiles) à respectivement 18 jours (extrêmes 10-39j), 19j (10-53j), et 14j (10-42j) pour les BMSC supérieures au seuil, inférieures au seuil et PBSC. Les comparaisons sont significatives entre les BMSC riches et pauvres, et entre les PBSC et les deux populations BMSC (comparaison bilatérale). La richesse en cellules souches dans les greffes de moelle BMSC est donc protectrice, sans corrélation avec la sortie d'aplasie. Les résultats sont strictement superposables en sortie d'aplasie plaquettaire, avec une différence statistique d'un jour entre les deux populations de BMSC et une différence de plusieurs jours en faveur des PBSC.

L'étude de Sierra et al. de 1997 reprend 171 greffes de moelle allogéniques non apparentées dans des indications de leucémie aiguë (myéloïde et lymphoïde) non secondaires et non traitement reliées. Le seuil de comparaison des deux sous-populations est cette fois de $3,65 \times 10^8$ CNT/kg de receveur. L'étude met en évidence un bénéfice statistiquement significatif en termes de sortie d'aplasie plaquettaire (mais pas en PNN), une réduction relative du risque de GVHD (Graft Versus Host Disease) aiguë grave (stades 3-4) et une diminution de la mortalité relative au traitement.

Ces points soulignent déjà une hétérogénéité inter-études parfois difficile à concilier. En effet, ces trois études s'attachent à des populations différentes, et avec des résultats non totalement concordants. Sur le plan physiopathologique, il semble étonnant que la prise de greffe d'une lignée myéloïde ne soit pas concordante avec une autre, et il est intéressant de souligner que les résultats retrouvés dans les greffes non-apparentées ne sont pas superposables aux greffes apparentées. Mieux, on retrouve ici (en BMSC) un effet protecteur d'un fort taux de CNT dans la greffe.

En synthèse, il semble y avoir un effet protecteur au long terme des cellules souches en greffe BMSC, non corrélé à un effet bénéfique des cellules souches à long terme, même si la sortie d'aplasie en PBSC semble plus rapide.

Le taux de CNT est directement relié au taux de CD34 dans la poche de greffe (cf. figure 1E de l'article). Cette corrélation est connue depuis le développement de la numération des CD34, et a

été testée par plusieurs équipes. Nous en reparlerons dans le paragraphe sur la numération au bloc opératoire, et nous apporterons une preuve dans notre étude pour montrer cette corrélation parmi nos échantillons.

ii. Dons issus d'aphérèse

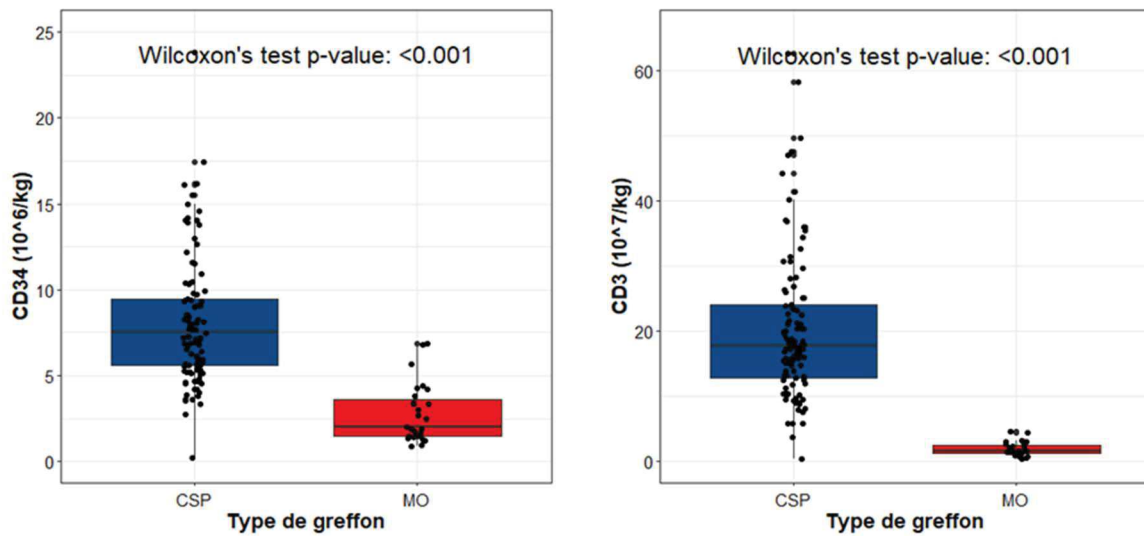
L'étude de Mohty et al. de 2003 comprenant 100 patients ayant bénéficié d'une allogreffe en PBSC entre 1995 et 2001 montre un bénéfice mineur mais statistique en terme de prise de greffe (en plaquettes et en PNN) avec une quantité de CD34 augmentée. On peut donc penser à un effet dose des CD34, comme dans la dose de CNT en BMSC. On retrouve surtout une corrélation entre l'augmentation du risque de GVHD chronique à 3 ans et le nombre de CD34 (seuil théorique à 8×10^6 CD34/kg de receveur), sans lien avec la GVHD aiguë. Il est à noter que le taux de CD34 et le taux de CD3 dans cette étude n'était pas significativement reliés et que ce dernier n'avait pas d'impact en GvH aiguë ou chronique.

Ces résultats en GVH chronique dans des greffes en PBSC (à conditionnement atténué) ont été confirmés dans l'étude de N. Dhedin et al. en 2012 dans BMT et montrent un impact d'un taux de CD34 greffés supérieurs à 10×10^6 CD34/kg dans la survenue de GvH chronique. L'étude conclut finalement sur un impact corrélé à la capacité de mobilisation du donneur plus que sur la quantité de cellules greffée, mais sans rationnel physiopathologique fort. Ces études donnent actuellement lieu à des pratiques différentes en fonction des services de greffe, avec une limite supérieure posée à la quantité de cellules greffées ou non.

D'autres études plus récentes ont abordé ces questions, orientées sur des greffes en PBSC. L'étude de Törten et al. en 2014 montre une association entre une dose plus faible de PBSC et une réduction de la survie globale dans une cohorte de patient traités pour une LAM avec une allogreffe à conditionnement atténué. L'étude de Collins et al. en 2010 montre qu'une dose de CD34 supérieure en PBSC est associée à une meilleure survie globale.

iii. Différence qualitative entre les greffons de PBSC et de BMSC

La différence qualitative supposée entre les deux types de greffons peut être approchée à travers la caractérisation qualitative des greffons. La Figure 2 représente la quantité de cellules CD34+ et CD3+ dans les greffons issus d'aphérèse et les greffons issus de prélèvement au bloc issus des 134 greffes réalisées à l'hôpital Saint-Louis sur l'année 2021.



Variable	Type	CSP	MO	non_param_pvalue_adj
CD34 (10 ⁶ /kg)	Median [IQR]	7,54 [5,57-9,45]	2,04 [1,45-3,59]	1,90E-11
CD3 (10 ⁷ /kg)	Median [IQR]	17,7 [12,87-24,09]	1,58 [1,19-2,48]	5,10E-14

Figure 2 : Richesse cellulaire dans les greffons issus de Moelle osseuse (MO) ou issus de cellules souches périphériques (PBSC, ici CSP). Quantité de cellules de cellules par kg de receveur. Gauche : comparaison des cellules CD34+. Droite : comparaison des cellules CD3+. Bas : Médianes et interquartiles des deux populations cellulaires, avec comparaison non paramétrique par test de Wilcoxon.

Le paysage physiopathologique de l'importance de la richesse du greffon semble donc complexe. Il semble néanmoins exister un effet dose limite en CD34 dans les greffons PBSC avec une dose théorique supérieure responsable d'une augmentation de GvH chronique associée à une augmentation de mortalité.

2) Propriétés biologiques des cellules hématopoïétiques

a. Caractéristiques “souches”

L'hématologie expérimentale a été à l'origine des découvertes majeures au cours du siècle dernier sur les caractéristiques souches des cellules saines et pathologiques. Ces découvertes sont au fondement du raisonnement de la greffe de cellules souches hématologiques. Les cellules souches embryonnaires (Embryonic Stem Cells), comme les cellules souches adultes, sont caractérisées par leur capacité d'auto-renouvellement, leur aptitude à demeurer souche et à donner une cellule engagée dans un processus de différenciation (division asymétrique). Ces dernières sont alors décrites comme les cellules ayant le plus large potentiel de développement et de différenciation dans un tissu donné à un temps donné.

Dans le modèle hématologique, la description des cellules souches semble actuellement une évidence, avec la génération des différentes lignées à travers des points intermédiaires théoriques permettant la génération de colonies. Néanmoins la découverte de notion de cellule souche, la transplantabilité de la moelle osseuse et la description théorique biologique sous-jacente s'est faite entre les années 1950 et le début du nouveau millénaire.

La première démonstration de la reconstitution de la population de cellules hématopoïétiques après une irradiation corporelle totale (TBI, total body irradiation) a lieu par l'équipe de Lorenz en 1951, dans le modèle murin. Ils sont les premiers à mettre en évidence l'impact de la moelle dans cette sortie d'aplasie. Les travaux d'équipes concurrentes vont dans les années suivantes confirmer cette découverte et écarter l'hypothèse d'un facteur humoral autre. Néanmoins, la notion biologique de cellule souche telle que nous la connaissons actuellement n'existe pas encore. La démonstration de la possibilité de greffer de la moelle osseuse avec une prise secondaire est réalisée par Thomas et al en 1957. S'en suit une première mise en place de greffes hématologiques sans encore de notion de compatibilité fermement établie. Une première revue de la littérature a lieu sur les 200 premiers patients à travers le monde (Bortin, 1970) et montre que tous les patients sont décédés, soit à cause d'une non prise de greffe, soit à cause de complications secondaires infectieuses

ou de GvH. Cet échec secondaire après l'enthousiasme initial mène entre autres à la découverte des différentes composantes de la compatibilité du système HLA qui permet actuellement d'allouer les greffons.

Sur le plan biologique, la première caractérisation d'une sous-population probablement clonale de cellules souches hématologiques est réalisée dans modèle murin par Kamel-Reid en 1988 dans *Science*. Celle-ci ouvre la voie à la notion de cellule souche avec pour la première fois un support expérimental fort, mais aussi à la notion de cellule souche cancéreuse. Les démonstrations secondaires seront réalisées dans les modèles leucémiques lymphoïde et myéloïde (Lapidot, *Nature* 1994), puis dans les modèles de tumeurs solides telles que le sein, puis de nombreux autres organes (Scheel & Weinber 2012).

Leur identité moléculaire est définie à travers l'expression de facteurs de transcription clefs. Oct4, Sox2, Klf4 et c-Myc ou Nanog (groupe OSKM/OSKN) font partie des facteurs de transcription majeurs connus dans l'initiation et le maintien du statut indifférencié et la capacité d'auto-renouvellement. L'expression seuil des OSKM nécessaire à l'identité de cellule souche dépend de l'interaction de différents co-régulateurs. Parmi ces co-régulateurs fondamentaux, la β -caténine, Stat3, Myc, les Klf (krüppel like factors), Sall4 et Esrrb ont été identifiés. Les travaux de l'équipe de S. Yamanaka (Takahashi, Yamanaka, 2006) ont participé à ces découvertes, et ont permis de mettre en évidence que l'expression transitoire de ces facteurs dans des cellules différenciées permet une reprogrammation cellulaire majeure, et l'acquisition d'un caractère souche (nommées alors iPSC : induced Pluripotent Stem Cells). De nombreuses similarités de régulation ont été observées entre les modèles de cellules souches tels les ESC (Embryonic Stem Cells) et les iPSC, suggérant une identité "Souche" des réseaux transcriptionnels et du métabolisme cellulaire en général. Cette preuve de concept est renforcée à posteriori par la possibilité d'orienter la différenciation cellulaire de ces iPSC vers différentes lignées, y compris issues d'un feuillet embryonnaire différent (Pereira et al., 2019, Figure 3).

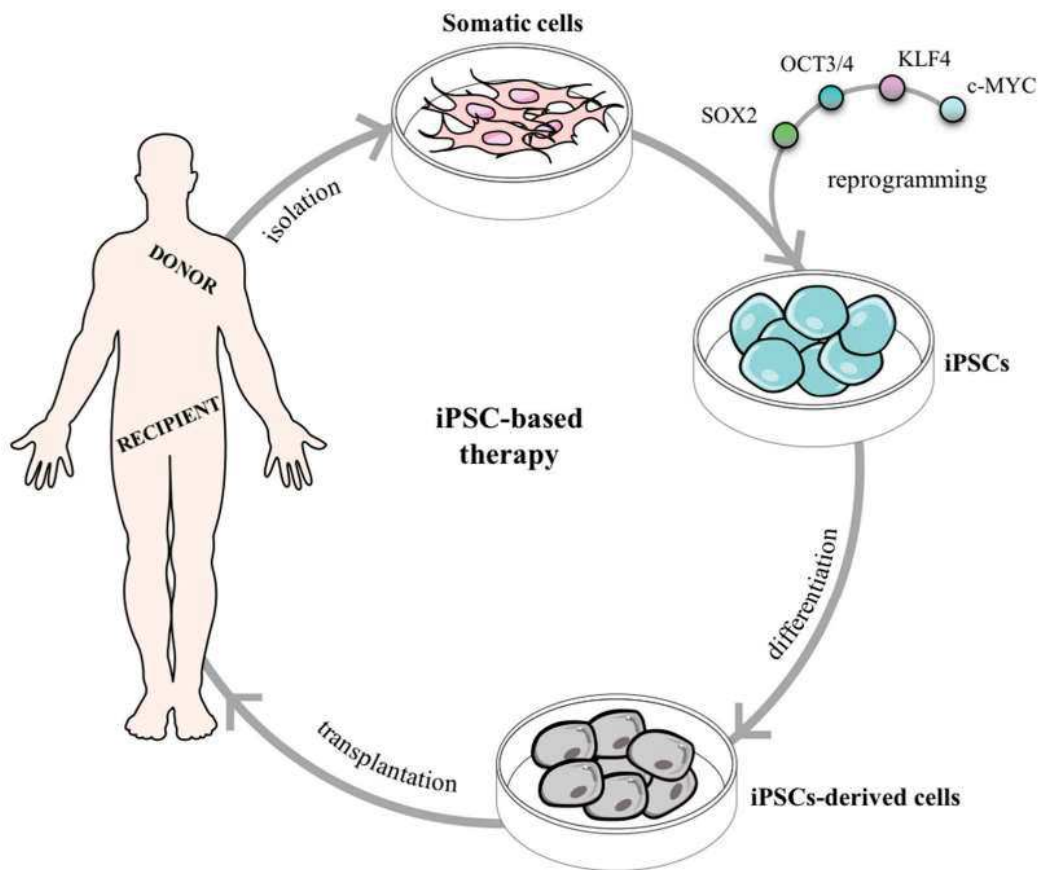


Figure 3 : Reprogrammation de cellules somatiques par les facteurs OSKN en iPSC, secondairement utilisée pour une thérapie cellulaire après différenciation dirigée. Pereira et al., 2019.

b. Présentation de la niche hématopoïétique

La niche hématopoïétique est nécessaire à l'accueil des cellules souches hématopoïétiques (CSH) au cours du développement, puis à leur maintien tout au long de la vie de l'individu. La première proposition d'une niche spécialisée dans leur soutien a lieu en 1978 par Schofield. De nombreuses difficultés techniques notamment liées au marquage des HSC en immunohistochimie compliquent l'analyse des différents composants de la niche, et c'est la découverte de la famille SLAM (signaling lymphocyte activation molecule family markers) qui permet la mise en évidence formelle d'une localisation périvasculaire de la niche (Kiel et al. 2005). La découverte de nouveaux marqueurs, l'évolution des techniques d'imagerie et des techniques en biologie d'une manière générale a permis d'améliorer considérablement la caractérisation de la population souche au cours des 10 dernières années (Crane et al., 2017).

La niche hématopoïétique est scindée en une niche périvasculaire, majoritaire quantitativement, et une niche endostéale (Figure 5). On distingue différents éléments vasculaires importants dans la niche périvasculaire : les artérioles, puis la zone de transition entre artérioles et capillaires, et enfin les capillaires (ou vaisseaux sinusoidaux). La jonction entre le système artériel et veineux se fait selon une anastomose artériolo-capillaire permettant une augmentation de la surface d'échange, et l'analyse des capillaires a permis de mettre en évidence l'adaptation de leur paroi à ces fonctions d'échange (endothélium fenêtré, membrane basale adaptée à des flux d'échanges importants, ...) (Hassanshahi et al., 2017, Figure 4).

Environ 80% des CSH sont adjacentes aux capillaires sinusoidaux, où elles sont en contact rapproché avec les cellules endothéliales et des cellules stromales exprimant notamment LEPR (Leptin Receptor) Ces deux populations de soutien expriment SCF (Stem Cell Factor, ligand de Kit) et CXCL12 (CXC-chemokine ligand 12), cruciaux dans le maintien de la population souche. Environ 10% de la population de CSH est localisée à proximité des artérioles de petit calibre, et 10% dans les zones de transition. Seule une infime minorité est retrouvée dans les zones transitionnelles (Crane et al., 2017, Figure 5). La niche endostéale contient une quantité de CSH faible, mais parmi les plus immatures, capables de générer l'ensemble des populations hématopoïétiques (Lambertsen & Weiss, 1984).

Différents facteurs sont nécessaires au maintien de la population souche, parmi lesquels on retrouve le SCF, CXCL12 et TPO (thrombopoïétine). Ces facteurs sont apportés par la niche et permettent le maintien de la population de CSH selon les principes généraux des cellules souches présentés auparavant. Le SCF se lie au récepteur c-Kit, à la fois par une expression paracrine et juxtacrine. CXCL12 permet l'activation de CXCR4 présent à la surface des CSH, et est notamment nécessaire lors de la prise de greffe post allogreffe de moelle osseuse, quelle que soit la modalité de don. La TPO active la prolifération cellulaire et participe à la maintenance de la population souche via MPL (myeloproliferative leukaemia protein) (Crane et al., 2017).

De nombreuses populations cellulaires sont en soutien des CSH dans la niche, parmi lesquelles : les cellules endothéliales, le réseau neuronal intra-osseux et notamment les cellules de Schwann non myélinisantes les accompagnant, les mégacaryocytes, les macrophages et les ostéoclastes. Les ostéoblastes ne semblent pas participer directement à la maintenance des HSC.

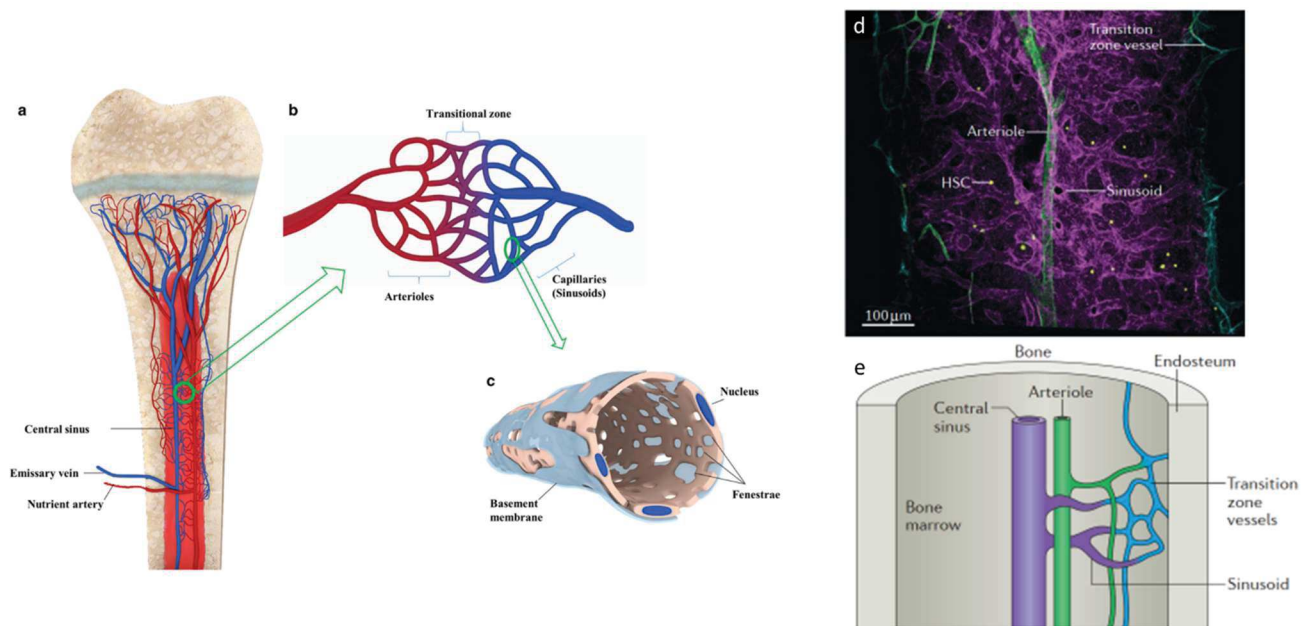


Figure 4 : Représentation schématique de la vascularisation des os longs.

a) Artère nourricière se divisant en plusieurs branches.

b) Anastomose entre les artérioles issues de l'artère nourricière et les vaisseaux sinusoidaux.

c) Section transversale d'un capillaire sinusoidale mettant en évidence l'endothélium fenêtré et la perméabilité partielle de la membrane basale. Hassanshahi et al., 2017.

d) Image microscopique de la vascularisation montrant la disposition des CSH via le marquage de l'alpha-catuline, relativement aux sinusoides (violet), aux artérioles (vert) et aux zones de transition (bleu).

e) Représentation schématique tridimensionnelle des vaisseaux avec le sinus central (violet), l'artériole (vert) et les zones de transition (bleu), en rapport avec la surface endostéale.

Hassanshahi et al., 2017 ; Crane et al., 2017.

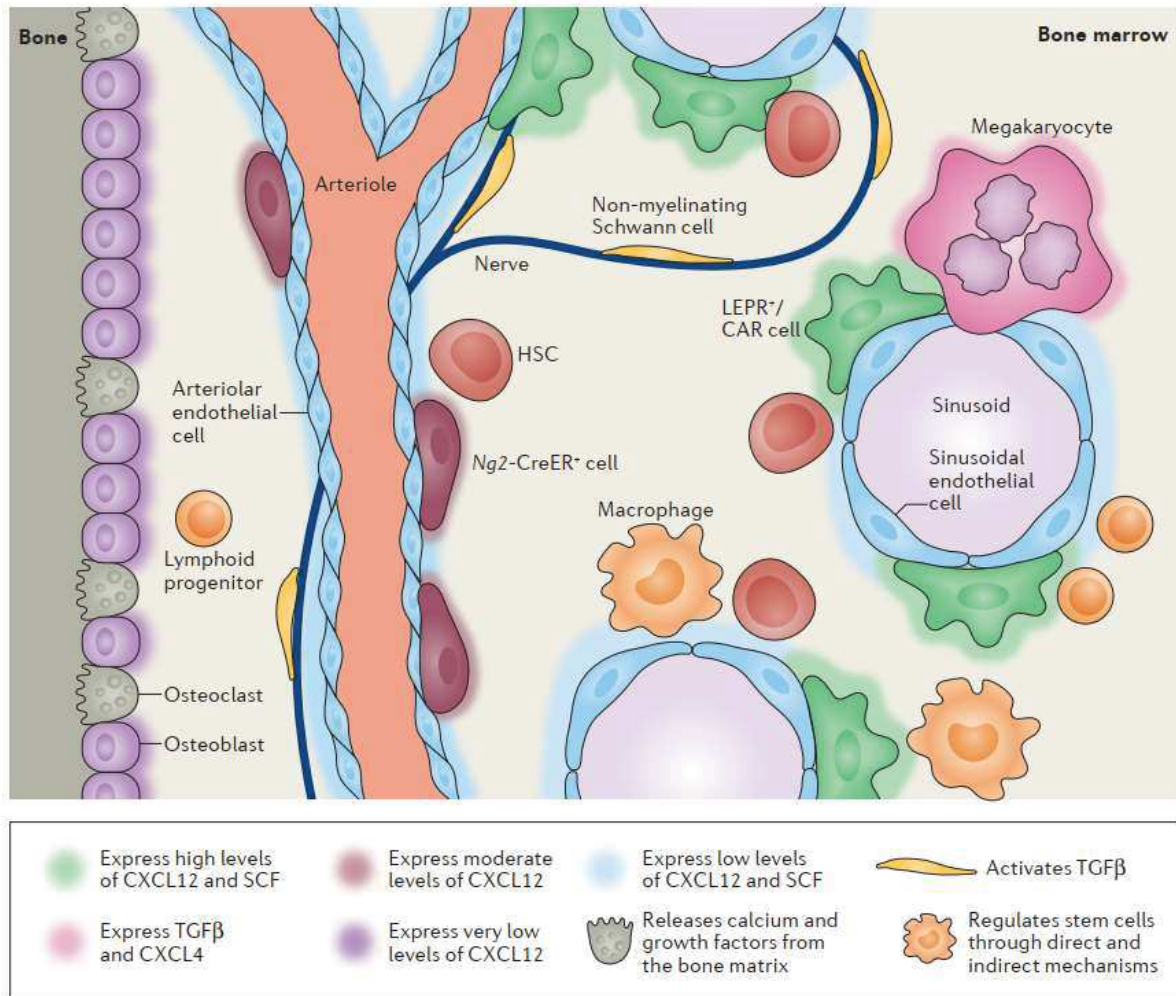


Figure 5 : Localisation des CSH dans la niche périvasculaire.

La plupart des CSH sont adjacentes aux sinusoides, en contact rapproché avec les cellules mésenchymateuses exprimant LEPR (Leptin Receptor) aussi connues comme cellules CAR (CXCL12 abundant reticular cells), et à proximité des cellules endothéliales. Ces deux populations sont des sources nécessaires de SCF (Stem Cell Factor) et de CXCL12, impliqués dans la maintenance de la population de CSH. Crane et al., 2017.

3) Les différentes sources de CSH et leurs utilisations respectives

a. Les différentes sources de cellules souches

i. Cellules souches issue du don de moelle osseuse

La récolte de CSH par don de moelle osseuse est la modalité initiale de don de cellules souches, avec un prélèvement direct dans la niche. Les études initiales ayant montré la faisabilité et l'impact du taux de CNT ont été présentées dans l'étude de la niche et la mise en place historique de la greffe.

Cette modalité est donc la modalité de référence, et on peut étudier la richesse du greffon à posteriori via immunophénotypage en unité de thérapie cellulaire / au laboratoire d'hématologie. La quantité de cellules quantitativement nécessaire est inférieure d'un rapport dix aux PBSC.

ii. Cellules souches issues d'aphérèse

L'aphérèse cellulaire permet la récolte des CSH après un processus d'enrichissement sanguin. Le mot aphérèse vient du grec ἀφάρεσις, « ablation », et son principe repose sur la séparation des éléments figurés du sang en fonction de leur masse volumique. Il existe différents principes de séparation et différentes technologies de centrifugation et/ou d'élutriation des éléments figurés du sang pour un protocole d'aphérèse donnée. On connaît classiquement l'aphérèse plasmatique, qui permet de retirer la fraction plasmatique et de la remplacer par un soluté de remplissage ou un produit sanguin de notre choix (Padmanabhan et al., EBMT Handbook, 2019).

Le principe est le même pour l'aphérèse cellulaire, ou leucaphérèse, qui permet d'isoler la couche leuco-plaquettaire (ou 'buffy-coat'), et de la prélever à des fins de conservation. Elle est réalisée sur une fraction de la masse sanguine, avec séparation du plasma et des différents éléments figurés du sang selon leur masse volumique spécifique. La composition de cette couche pourra être altérée par l'environnement médicamenteux et/ou de chimiothérapie afin d'enrichir les leucocytes circulants en cellules immatures, portant l'antigène CD34 à leur surface (Figure 6, Tay et al., 2016). Il existe à l'état physiologique une proportion faible de cellules immatures circulantes (Richman, 1976). Post chimiothérapie, ou sous l'effet de G-CSF, différents éléments concourent à la modification de la

niche hématopoïétique et à l'augmentation du pool de cellules immatures circulant dans le sang. Le processus de mobilisation par G-CSF permet : une expansion des neutrophiles dans la moelle libérant des enzymes protéolytiques clivant divers facteurs de rétention des CSH ; une déplétion des macrophages qui réduit CXCL12 et le SCF ; une diminution d'expression de CXCL12 et SCF sur les cellules mésenchymateuses ; de favoriser la transmigration via la régulation des Ephrin B2 et B4 à la surface des cellules endothéliales. Ces différents processus favorisent la translocation des CSH dans le compartiment sanguin et permet *in fine* leur récolte par processus d'aphérèse. (Tay et al., 2016).

On réalise une stimulation différente en autogreffe et en allogreffe. En autogreffe, on distingue la stimulation par G-CSF en dehors du traitement de l'hémopathie (ou état stable) et la stimulation concomitante du calendrier de chimiothérapie, avec une montée des CSH sanguines post-chimiothérapie lors du processus de régénération médullaire. Dans le cadre de l'allogreffe, le donneur sain reçoit une stimulation par G-CSF avant recueil. Dans ces situations, la translocation de la population de CSH dans le compartiment est généralement plus aisée et permet un recueil en aphérèse classiquement simple. Le compartiment sanguin étant fortement enrichi en CSH, la leucaphérèse permet la constitution d'un greffon qui est secondairement caractérisé par son taux de cellules CD34+ et son taux de clonogénicité (Padmanabhan et al., EBMT Handbook, 2019).

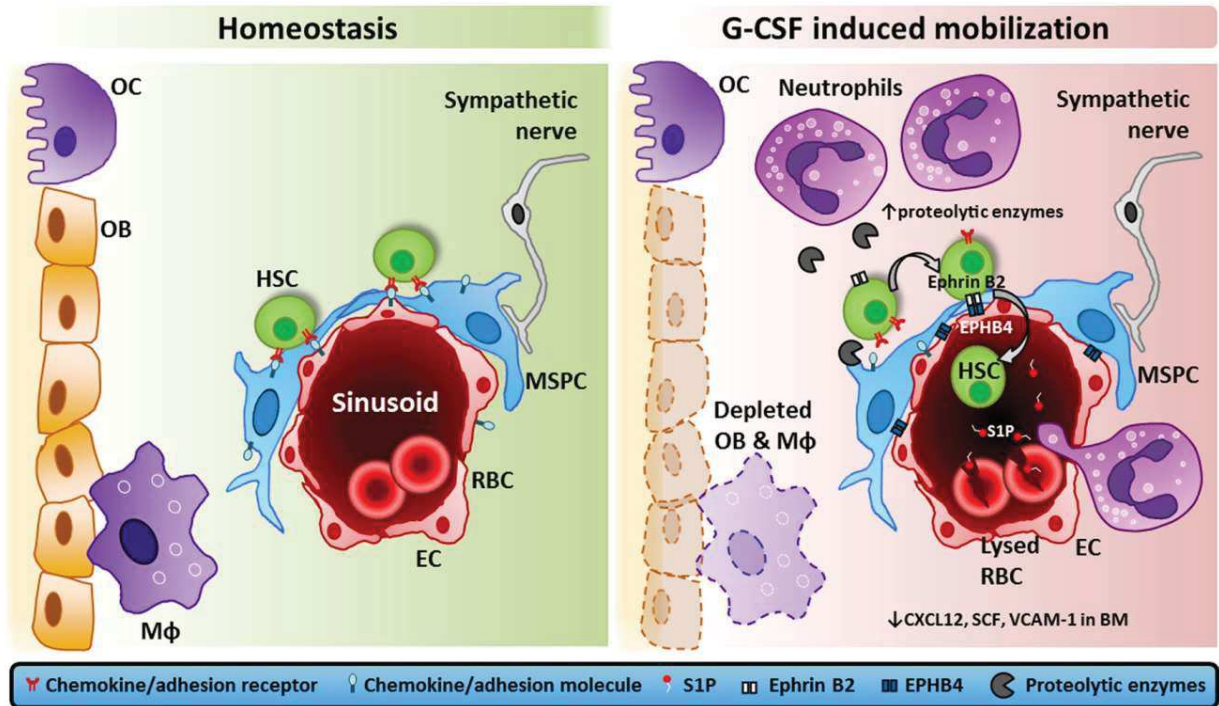


Figure 6 : Représentation comparative de la niche hématopoïétique, à l'état basal et per-mobilisation médullaire par facteur de croissance, Tay et al., 2016.

iii. Cellules souches issues de dons de sang de cordon ombilical

La greffe de moelle osseuse a débuté avec le don de moelle, puis est arrivé le don issu de cellules souches périphériques par aphaérèse dans les années 1980. Les différentes découvertes liées à la compatibilité HLA permettent la mise en place du fichier international des donneurs. Le fichier international donneur offre alors 80% de chances de trouver un greffon pour un patient caucasien.

C'est dans ce contexte qu'une nouvelle source de CSH est proposée, via les cellules souches issues du sang de cordon ombilical. La première greffe a été réalisée à l'hôpital Saint-Louis en octobre 1988 grâce à une collaboration internationale entre Arleen Auerbach (Rockefeller University, New York), Hal Broxmeyer (Indiana University School of Medicine (IUCM)) et Eliane Gluckman (Hôpital Saint-Louis, Paris) (Broxmeyer et al., 1989 ; Gluckman et al., 1989). Les cellules de sang de cordon avaient été obtenues et cryo-conservées aux USA avant d'être envoyées et greffées à l'hôpital Saint-Louis chez un patient atteint de la maladie de Fanconi. Les sorties d'aplasie présentées sont concordantes avec nos habitudes actuelles, et classiquement plus longues qu'avec les autres dons (sortie d'aplasie à J43 post greffe).

Aujourd'hui, il existe plus de 130 banques de cordon dans le monde, avec une disponibilité de plus de 750000 unités de sang placentaires, dont 4 centres de prélèvement en France. Cette modalité reste globalement un second choix, avec une centaine de greffes allogéniques rapportées en Europe en 2020 (Passweg et al., 2022). La compatibilité du greffon est classiquement réalisée sur les typages HLA A, B, C et DRB1, soit une compatibilité sur 8 points.

La quantité de cellules requise est très différente, avec une recommandation en cellules nucléées totales à $2,0-2,5 \times 10^7$ /kg de receveur et $1,0-1,2 \times 10^5$ cellules CD34+ /kg de receveur après décongélation. Ces doses sont très inférieures aux doses recommandées dans les autres sources de CSH (Figure 7).

b. Comparaison des différents types de greffons

Comme nous avons pu le voir dans l'étude de la richesse du greffon (Figure 2), la quantité de cellules greffées varie entre les différentes modalités de greffe. Dans notre étude rétrospective, on retrouve 4 à 10 fois plus de cellules CD34+ et environ 10 fois plus de lymphocytes greffés en PBSC versus BMSC. On retrouve comme Batinic et al., 1990, des ratios en CD4/CD8 compatibles avec ce qui est connu sur l'environnement sanguin et médullaire.

La question de l'immunogénicité de la charge de lymphocytes a donc été posée à travers les études ayant permis la mise en place de l'aphérèse dans la greffe. Sans lien temporel, on sait désormais que le taux de lymphocytes injectés notamment lors des DLI (Donor Lymphocyte infusion) a un effet dose, et les recommandations de la SFGM-TC (Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie cellulaire) proposent une dose spécifique à chaque situation clinique (De Vos et al., 2018). Comme nous avons pu le voir (Mohty et al., 2003 et Dhedin et al., 2012), le taux de lymphocytes ne semble pas relié à la GvHD aiguë. Ces résultats se confirment dans notre pratique quotidienne avec une vigilance en unité de thérapie cellulaire basée sur la surveillance réalisée en service. De même, dans notre expérience nous ne retrouvons pas d'impact fort de la quantité de cellules CD34+ sur la sortie d'aplasie (résultats en cours de publication). Comme mentionné préalablement, le questionnement sur une différence qualitative entre les deux types de greffons prévaut, avec une

supposition sur l'effet du G-CSF (Pan et al., Blood 1995) qui conditionnerait une transition lymphocytaire vers une différenciation TH2 plus immunotolérante, limitant l'impact immunogène théorique d'une injection de lymphocytes du donneur plus importante. Néanmoins, les recommandations de la SFGM-TC font une synthèse de la littérature sur la comparaison des DLI issu du greffon initial (donc stimulés par G-CSF) versus les DLI collectés à posteriori, et montrent un effet similaire à 12 mois entre les deux types de DLI (Abbi et al., 2012).

En synthèse, on retrouve des compositions de greffons très variables en fonction de leur origine, avec une absence théorique d'impact de la population lymphocytaire dans la GvH aiguë et chronique, mais un impact potentiel des cellules CD34+ sur la GvH chronique dans les greffons de PBSC.

Pour conclure sur les différentes compositions, on reprend les recommandations de quantité cellulaire à greffer selon les recommandations françaises et les recommandations de l'EBMT.

Modalité de greffe	Quantité de cellules à greffer
Don de moelle osseuse	>3x10 ⁸ cellules nucléées totales /kg de receveur (Recommandation française) (Hequet et al., 2015)
	>2x10 ⁸ cellules nucléées totales /kg de receveur (Recommandation EMBT)
Greffon issu d'aphérèse	>3x10 ⁶ cellules CD34+/kg de receveur
Cordon ombilical	2,0–2,5x10 ⁷ cellules nucléées totales / kg de receveur
	Ou 1,0–1,2x10 ⁵ cellules CD34+ /kg de receveur

Figure 7 : Nombre et qualification des cellules à greffer selon la source.

c. Choix du greffon et indication de greffe

Il existe trois sources de cellules souches hématologiques pouvant donner lieu au don : le don issu de cellules souches périphériques après stimulation par G-CSF appelé PBSC (Peripheral Blood Stem Cells), le don de cellules souches par prélèvement direct dans la moelle osseuse (BMSC ou Bone Marrow Stem Cells) et le don issu de sang de cordon (CBSC ou Cord Blood Stem Cells). Les taux de survie sont globalement similaires en conditions apparentées ou non pour les PBSC et les BMSC, même si on retrouve des spécificités. Sommairement, les dons de BMSC sont moins sujets à la GvHD

mais présentent plus de rejets. La sortie d'aplasie est parfois décrite comme plus longue dans les greffes issues de BMSC ((Anasetti et al., 2012, dans une cohorte de patient traités pour une LAM).

Les greffes issues de cordon sont en diminution depuis l'apparition des greffes haplo-identiques, et représentent désormais moins de 15% des greffes non apparentées (Année 2017 dans le registre EMBT 2019, chapitre 3.2). Cette tendance a été partiellement modifiée, avec une diminution globale du nombre de greffes sans diminution du nombre absolu du nombre de greffes issues de cordon, responsable d'une augmentation relative de leur importance dans le choix des greffons. Ceci est dû à leur disponibilité sans risque infectieux dans la période de pandémie (Figure 8, Passweg et al., 2022), permettant l'accès à des greffons sans risque d'annulation tardive du don.

On retrouve plusieurs indications spécifiques à l'utilisation préférentielle de greffon avec BMSC (EBMT Handbook 2019, chapitre 14.2).

En premier lieu, dans le cas d'un donneur ou d'un receveur pédiatrique, la réalisation d'une greffe issue de BMSC est privilégiée eu égard aux difficultés d'administration du G-CSF et à la diminution du risque de GVH chronique et de toxicité relative au traitement. L'administration pédiatrique du G-CSF est encore sujet à discussion, et si les différentes formes de G-CSF à action rapide ont désormais l'AMM en France avec des études au profil de sécurité rassurant pour des donneurs pédiatriques (Behfar et al., 2017), certains pays n'ont pas d'AMM pour les donneurs pédiatriques. L'indication préférentielle reste donc dans ces situations au don de moelle osseuse (BMSC).

En second lieu, les greffes réalisées dans l'indication d'aplasie médullaire idiopathiques sont désormais toujours réalisées selon cette modalité. De nombreux articles ont montré un bénéfice en termes de mortalité, associé à une moindre survenue de GVHD. Les recommandations EMBT et CIBMTR vont désormais dans ce sens (EMBT Handbook 2019, Bacigalupo et al., 2012, ...).

En troisième lieu, les allogreffes à conditionnement myéloablatif avec donneur non apparenté et sans ATG (Antithymocyte Globulin), dans lesquelles plusieurs essais randomisés ont pu

montrer un bénéfice en termes de GVHD aiguë et chronique dans cette modalité (Eapen et al., 2007 ; Walker et al., 2016).

Enfin, certaines équipes ont une préférence pour des greffes en BMSC dans les greffes haploidentiques et donc avec cyclophosphamide post transplantation.

Ces décisions sont en pratique aussi influencée par la disponibilité d'un greffon, l'impériosité de la maladie, les contingences matérielles des centres, ... La pandémie à Covid-19 a montré une évolution importante de nos pratiques de greffe face à la difficulté de recueil dans cette période. On a notamment pu observer une diminution globale du nombre de greffe, une confirmation de la place de la greffe haploidentique, une diminution importante des greffes non apparentée et une utilisation relativement majorée des greffes de cordon qui n'étaient alors pas contingentes des problématiques infectieuses et temporelles des donneurs.

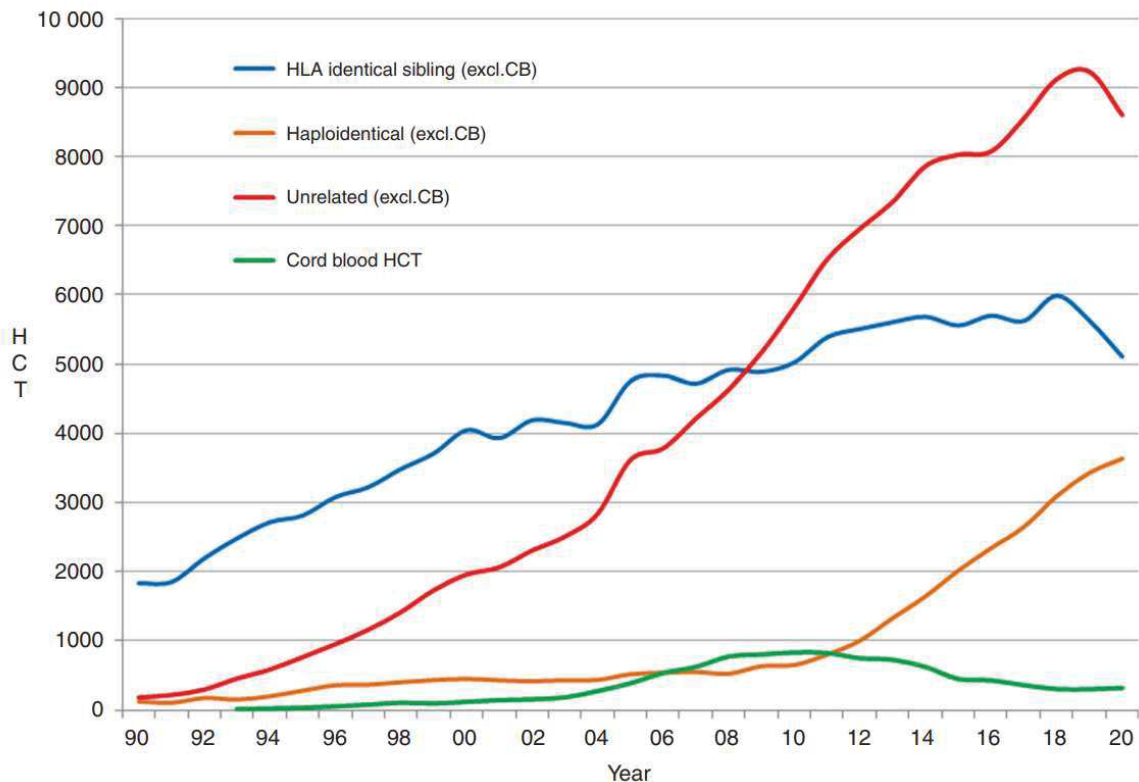


Figure 8 : Evolution du choix de greffon au cours des années 1990-2020. Passweg et al., 2022.

4) Le don de cellules souches par prélèvement de moelle osseuse

a. Sélection du donneur

La sélection du donneur de moelle osseuse suit les recommandations générales de sélection des donneurs sur le fichier, avec une attention particulière donnée au risque anesthésique.

La sélection des donneurs sur fichier est coordonnée par la WMDA (World Marrow donor Association). Celle-ci définit les donneurs non-apparentés comme « une personne source de tissus ou de cellules à destinée de thérapie cellulaire ». Les critères d'éligibilité sont évolutifs, et sont synthétisés sur le site de la WMDA (WMDA Donor Medical Suitability Recommendations). Ils découlent d'une politique de gestion des risques pour le donneur (limitation du risque donneur et particulièrement du risque anesthésique dans le cas de la greffe par don de moelle osseuse) et pour le receveur (compatibilité, gestion du risque infectieux, du risque d'auto-immunité ou de maladie inflammatoire).

Le degré de compatibilité est le critère principal dans l'attribution du don, avec un pronostic en survie global diminué dans les greffes non apparentées réalisées en dehors du critère HLA 8/8 (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1) (Shaw et al., 2018). De nombreux autres facteurs ont montré un impact inconstant entre les différentes études, telles que l'âge, le sexe, la gestité/parité, l'origine géographique, le statut CMV, ... L'âge ressort comme un critère majeur dans la survie globale des patients greffés en situation de greffe non-apparentée, et justifie une modification des politiques de recrutement des donneurs sur fichier vers une cible plus jeune, et globalement plus masculine (Shaw et al., 2018, Registre France Greffe de Moelle 2020).

La sélection d'un donneur apparenté ou non pour un don de moelle osseuse répond à plusieurs impératifs : la compatibilité HLA, le consentement du donneur, et la gestion des risques donneurs et receveurs. Un don de moelle osseuse apparentée présente plusieurs avantages (géo- ou haplo-compatibilité, disponibilité temporelle, investissement différent dans le projet pour un proche, ...).

b. Mise en place et évolution de la méthode de prélèvement au bloc

Le prélèvement de moelle osseuse a été défini lors de la mise en place de l'allogreffe dans les années 1960, avec des descriptions de méthode de prélèvement sans consensus initial sur le volume de prélèvement, ou même l'objectif de cellules à recueillir. (Armitage, 1994).

Une des premières descriptions de méthode de prélèvement est faite par Thomas & Storb en 1970 qui ne rapporte pas de volume de prélèvement conseillé. Différentes zones de prélèvement sont discutées, avec comme voies consensuelles les crêtes iliaques et le sternum. D'autres voies sont discutées telles que le grand trochanter, les vertèbres et les côtes, qui ne seront pas retenues au cours de l'évolution des pratiques. La question du volume de prélèvement est cruciale, tant sur le plan des conséquences pour le donneur que pour optimiser la quantité de cellules greffées.

Historiquement, le prélèvement et la caractérisation de la poche de greffe a été faite sur la quantité de cellules nucléées totale (CNT), sans discrimination plus avant de la composition de cette poche. C'est cette quantité de CNT étudiée au bloc opératoire contenu dans le greffon qui oriente le don. L'objectif à atteindre est critique, et l'article initial de Thomas & Storb faisait état d'un objectif entre $1-3 \times 10^8$ CNT/kg, tout en concluant qu'un objectif supérieur serait probablement nécessaire. A noter que la quantité de cellules prélevées est à ce moment calculée à partir de la quantité de CNT dans le sang périphérique, qui est retranchée à la quantité de CNT médullaire pour approcher une quantité de « cellules médullaires » à même de générer une prise de greffe. La quantité de CNT a été et reste le critère d'évaluation intermédiaire de la concentration du prélèvement au bloc opératoire, étant donné sa relative facilité d'obtention. Il n'est pas actuellement possible de réaliser un dosage per-procédure des cellules CD34+ dans le prélèvement au bloc opératoire. Le critère des CNT reste donc le meilleur actuellement.

Au cours des années la technique se modifie finalement peu, mais ses spécificités sont précisées, avec l'acquisition d'un savoir-faire technique relié à l'expérience critique dans le prélèvement comme nous pourrons le voir par la suite. On note en effet l'impact de la technique de

prélèvement et du choix du donneur dans la réalisation de la greffe. Nous verrons l'état de la littérature sur ces deux points successivement.

c. Evolution de la technique de prélèvement

La technique locale de prélèvement utilisée dans l'étude est décrite dans le mode opératoire et sera présentée en matériel et méthodes. Elle consiste en un prélèvement réparti sur plusieurs sites avec plusieurs abords cutanés (3 à 6 en fonction des dons), généralement sur les épines iliaques postérieures, par deux médecins. Chaque site d'entrée cutanée permet plusieurs passages de la corticale osseuse, avec des prélèvements multiples dans la niche médullaire, avec mobilisation intra-osseuse du trocart de prélèvement pour 'explorer' tous les espaces possibles.

La limite initiale au prélèvement est le volume total rapporté au volume sanguin total du donneur. On retient une limite supérieure de 20 mL/kg de donneur, parfois moins en pédiatrie, ce qui nécessite la sélection d'un donneur au poids proche du receveur, et si possible supérieur. Le ratio de poids donneur / receveur fait partie des critères d'étude à retenir dans les études sur le prélèvement, et se situe idéalement autour de 1-1,2 selon les cohortes (Batinic et al., 1990 par exemple). Le volume total de prélèvement est habituellement proche de 1000-1500 ml, issu de prélèvement médullaire.

Il a pu être montré que le volume à chaque aspiration est crucial, avec un optimum de prélèvement par localisation de 2-3 ml. Cette technique serait à même de prévenir une hémodilution progressive du prélèvement (Batinic 1990, Bacipulago et al., 1992, Tanikawa 1997). Batinic et al. montrent en effet en 1990 une hémodilution de la moelle entre le premier millilitre de moelle prélevée et la moelle totale étudiée en unité de thérapie cellulaire. Cette hémodilution est mise en évidence sur les caractéristiques cellulaires spécifiques (modification des marqueurs cellulaires témoin d'une hémodilution, telle que la majoration des marqueurs lymphocytaires périphériques, l'apparition des marqueurs des NK, ...). On retrouve de même une diminution de la richesse globale du prélèvement, en cellules CD34+ et en CNT. Cette première étude conclut sur la richesse en fonction du volume de prélèvement, mais n'étudie que la comparaison entre le premier millilitre de

prélèvement et la composition finale. L'étude de Bacipulago et al. en 1992 met en évidence un impact du volume de prélèvement tout au long de la procédure, avec une comparaison entre un prélèvement par 2 ml ou par 20 ml, avec un switch en milieu de procédure pour chaque moelle afin d'apporter une comparabilité totale.

L'apport des trocars avec trous le long de l'aiguille permet une amélioration de la qualité du prélèvement, avec jusqu'à 20% d'augmentation de la concentration du greffon. Cette méthode de prélèvement a été étudiée en parallèle de la réalisation d'une numération sur poche au bloc opératoire (Wang et al., 2011 ; Tanikawa et al., 1997).

Un point de précision important est la notion de contamination sanguine. En effet, on parle d'hémodilution progressive au cours du prélèvement, ou en fonction de la façon dont le prélèvement est réalisé. Il faut faire la distinction entre la notion de contamination par des cellules sanguines et la notion de contamination par du liquide sanguin (plasma). En effet, comme le précise Batinic et al., on ne peut réellement parler de fluide médullaire, car les nids de moelle osseuse font partie du compartiment stromal, et le volume de fluide interstitiel médullaire est très restreint, sous pression négative. La contamination volumique en liquide est donc proche de 100%. La « contamination » cellulaire périphérique est donc une constante, et la question est finalement d'enrichir le prélèvement en cellules médullaires.

Ceci mène donc actuellement à un conseil de prélèvement de petits volumes, avec mobilisation fréquente du trocart de prélèvement. Pour référence, Batinic et al. en 1990 faisaient état d'une moyenne de 6 points d'entrée cutanée pour 200 passages de la corticale osseuse, sur leur étude de 17 prélèvements au bloc opératoire.

Ces données simples de prime abord sont à l'origine d'une compétence technique nécessitant de l'expérience et un apprentissage. On voit ainsi une modification progressive des prélèvements au cours des années tel que rapporté par Remberger et al. 2015. Cet article rapporte une détérioration progressive de la qualité des prélèvements basée entre autres sur l'évolution d'un critère quantitatif spécifique, le taux de cellules CD34+ en pourcentage dans le prélèvement. Cet élément est (entre

autres) aujourd'hui garant de la qualité du prélèvement au bloc opératoire. Cet article montre donc une décroissance progressive du pourcentage de cellules CD34+ dans les moelles osseuses du centre d'étude entre 1995 et 2011, ce qui correspond à la période d'instauration des dons issus d'aphérèse. Cette évolution est globale, et a été tout particulièrement marquée selon l'article par le départ des praticiens qui avaient connus les années principales de prélèvement au bloc. Cette évolution est dépendante du temps, mais aussi de la modification progressive des donneurs, et de l'évolution progressive des indications. En effet, les caractéristiques de greffe par moelle osseuse se sont progressivement modifiées, et on peut penser qu'un prélèvement d'une même qualité pourrait être impacté par la modification du paysage des donneurs.

d. Le rendement cellulaire au cours de la récolte de CSH au bloc opératoire

Afin d'orienter le volume total de prélèvement et d'obtenir un chiffre de CNT compatible avec une prise de greffe, le clinicien en charge du prélèvement de CSH cherche donc à avoir un volume de prélèvement projeté qu'il essaye d'adapter en fonction de son expérience clinique sur le profil du donneur, les poids donneur et receveur..., mais sans orientation pré-prélèvement objective. Il est classique de réaliser une estimation de la richesse du prélèvement en cours grâce à une numération des CNT sur poche de prélèvement médullaire (ioTNC, intra operative total nucleated cell count). Les habitudes varient notamment en fonction du matériel utilisé, avec certains centres qui réalisent le prélèvement en fin de première poche de prélèvement, ou à un certain pourcentage du volume projeté. Cette numération est envoyée en laboratoire d'hématologie, et la richesse en cellules nucléées apporte une idée de la richesse du prélèvement rapportée au volume de prélèvement réalisé, pour corriger l'objectif final de prélèvement qui est entre 3 et 5×10^8 CNT par kg de patient receveur. Cette limite a été fixée progressivement au cours des années de greffe, et ce seuil n'est pas absolu (EBMT Handbook, Hequet O, 2015). L'interprétation de cette numération reste complexe, et l'expérience clinique montre que se fier directement à la numération au bloc opératoire n'est pas suffisant, même si elle permet d'améliorer le prélèvement (Wang et al., 2011). En effet, il est classique

de prélever un volume plus important que celui prédit par la numération car la dose en CNT est souvent inférieure aux seuils attendus dans le greffon.

L'étude de Kalin et al. en 2020 s'attachait à étudier l'importance de cette numération au bloc opératoire et son applicabilité dans le champ pédiatrique. Cette étude reprenait 53 prélèvements de moelle entre 2009 et 2019, avec un âge médian de 13 ans. Le ratio de poids donneur/receveur était de 1,225. Le volume de prélèvement moyen était de 15,3ml par kg de donneur, et de 19,4 ml/kg de receveur. La numération au bloc opératoire médiane était de 20,93 G/L. La numération était faite à 50% du volume final prévu pré-procédure.

L'étude montrait une corrélation entre la numération au bloc opératoire et la richesse en cellules CD34+ ($R^2=0,42$) avec des données en projection logarithmique pour la normalisation. Cette corrélation est interprétée comme faible dans l'étude, et ne donne pas lieu à une conclusion directe sur l'intérêt de la numération au bloc opératoire.

L'étude montrait aussi l'absence de corrélation forte entre la numération sur sang réalisée avant l'opération et la numération sur poche de prélèvement médullaire, ou la numération des CD34 sur poche. Dans le contexte habituel où les donneurs ne sont pas stimulés par facteur de croissance granulocytaire, cela n'est pas étonnant. Cette absence de corrélation était retrouvée si on utilise le compte des CNT sur sang à la place du compte de neutrophiles, ou le compte des leucocytes.

Dans un modèle multiparamétrique non linéaire, ils retrouvent comme facteur influençant le rendement cellulaire au prélèvement les éléments suivants : la numération sanguine pré-bloc opératoire, la numération au bloc opératoire, l'âge des donneurs, et la surface corporelle du donneur.

La première limite de cette étude dans son application à notre champ d'étude est l'âge des donneurs. En effet, il existe une limite temporelle située vers 20 ans où la richesse cellulaire des greffons change (Remberger et al. 2015). De plus, le modèle prédisant les facteurs influençant le rendement est peu satisfaisant, avec une absence de lien initial entre la numération sanguine pré-bloc opératoire et un lien final dans un modèle complexe. L'âge au prélèvement ressort de même

comme un élément prédictif dans une population très restreinte (répartition des âges donneurs entre 0,7 et 28 ans, mais sans notion de la répartition de ces âges dans la cohorte).

Le seuil de prélèvement de l'ioTNC à 50% du volume final semble tardif pour un prélèvement adulte, ou on prélève classiquement 1200 à 1500 ml de moelle.

Le point focal souligné par l'étude, et corroboré par nos habitudes cliniques, est la contingence matérielle associée à ce prélèvement. En effet, si le prélèvement est réalisé per-procédure, le rendu du résultat est souvent obtenu en fin de procédure, et quelle que soit l'application possible de cette numération, il est difficile de l'utiliser dans ces conditions. Dans ce contexte, la question se pose de ne pas réaliser un examen qui revient trop tard et donc sans application clinique directe. C'est dans cette situation que nous nous sommes posé la question d'étudier l'importance de la numération au bloc opératoire, et de comment optimiser son utilisation. La question en filigrane est d'améliorer la qualité du prélèvement, et de limiter le volume de prélèvement. En effet, s'il n'est pas possible d'utiliser un modèle solide et reproductible de la numération au bloc opératoire, ou basé sur un autre élément objectif, il semble alors nécessaire, face à l'enjeu de la prise de greffe, de prélever le maximum toléré, et donc 20ml/kg de donneur.

Nous avons donc étudié les prélèvements de moelle osseuse réalisés dans notre centre au cours des cinq dernières années pour lesquels nous disposons de données cellulaires (numération sur poche de greffe, données du contenu de la poche, données de sortie d'aplasie pour les patients receveur, ...). Nous nous poserons successivement les questions suivantes :

- Quel est le contenu de notre cohorte, et correspond-t-il à ce qui a été décrit dans les études préalablement citées ?
- Quel est le champ d'application actuel de la numération au bloc opératoire ? Quel modèle de raisonnement est utilisé actuellement pour la numération sur poche ? Pouvons-nous trouver un autre modèle, et quel serait son apport par rapport au modèle actuel ?
- En dehors d'une interprétation discrète de cette numération, quelle est l'évolution au cours du temps du prélèvement, et comment peut-on intégrer cet élément dans la

temporalité du bloc opératoire initialement, puis dans la temporalité du patient/receveur et de sa sortie d'aplasie ?

Ces questions sont au cœur du raisonnement global de ce travail, dont la problématique principale est la question de l'optimisation du rendement de prélèvement au bloc à travers l'utilisation optimale de la numération au bloc, en prenant en compte ses facteurs confondants potentiels.

Article

Title: Intraoperative total nucleated cell count is predictive of the harvest yield in a linear model, irrespectively of the progressive bone marrow dilution.

Journal: Bone Marrow Transplantation

Authors: Yoann Grimaud, Flore Sicre, David Michonneau, Aude Desnoyer, Jérôme Larghero, Justine Nasone and Lionel Faivre

I. Abstract

Prediction of the harvest yield remains a critical process during bone marrow collection, and the dose of bone marrow cells has been shown to be of importance. Donor characteristics are a clue to anticipate final graft richness, but there is currently no clear model to predict bone marrow yield and necessary volume to collect.

We analysed graft characteristics and intra-operative total nucleated cell count (ioTNC) concentration in a retrospective analysis of 83 bone marrow collections realized in a standardized procedure on the site of Saint Louis Hospital, France, from January 2017 to March 2022. Mean donor ages were $36,0 \pm 11,72$ years. Mean ratio of donor/recipient weight was $0,99 \pm 0,51$. We then completed the study with a prospective analysis of eleven collections, for which we analysed the ioTNC on each sample of 500ml.

We found ioTNC to be the principal factor to predict bone marrow yield. We determined a linear model of the necessary harvest collection depending on the recipient weight (mL/kg):

$$\text{Volume} = 35 - 0,55 * \text{ioTNC}.$$

This difference was mainly due to progressive haemodilution throughout the procedure, with a decreasing TNC concentration.

We identified ioTNC as a crucial factor in a linear predictive model of the bone marrow harvest and highlighted the relatively minor importance of the last quarter of collection.

II. Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation remains the only curative treatment in a number of haematological disorders (Majhail et al., 2015), and bone marrow is a first graft choice in several haematological pathologies (if mainly pediatrics) such as aplastic anemia or sickle cell disease (Simonin et al., 2017; Bacigalupo et al., 2012; Walker et al., 2016). As bone marrow engraftment has been previously shown to be dependent on graft cell contents, bone marrow quantity and quality is of critical importance (Gorin et al., 2003; Sierra et al., 1997) and still need further improvement in an era of increasing scarcity of clinical experience (Remberger et al., 2015). Bone marrow yield is crucial but hard to predict, and seems mainly dictated by donor characteristics (age, weight ...) which are hereby not tools of great use compared with the clinical importance of compatibility (for haploidentical graft or HLA compatibility).

Graft collection is greatly dependant on clinical experience, and if there is a body of literature on how to harvest, there are few recommendations on the prediction of the cell quantity collected (donor characteristic, intra-operative Total Nucleated Cells (ioTNC) in children) throughout the procedure. To improve the collection of the required number of cells, ioTNC is classically realized (Hequet et al., 2015), even if practical contingencies and utility are often questioned. We investigate here the utility and the practical use of ioTNC. We describe the current use of ioTNC through a model to better decipher the clinical experience of bone marrow harvesting, which integrate the different clinical and paraclinical elements. We finally question the impact of the harvest duration and volume in the progressive concentration of the collection through the whole procedure.

III. Material and Methods

1. Bone marrow collection

Aspirations were performed following a standardized protocol, with small volume aspirations through a needle with side holes, limiting the number of skin breaches. Marrow was collected in a Macopharma bag (ref.: MSE 0100Q) or Fresenius bag (ref.: [PS111EA](#)) with approximately 450mL of marrow, and previously completed by 50 mL of ACD for Macopharma bag or 63 ml of CPDA for Fresenius bag and 50 mL of heparinated serum. Standard of care was to perform ioTNC at the end of the first 500 mL of collection, to assess the relative richness of the graft. Final volume was, if possible, adapted on the ioTNC concentration to obtain a total of 3×10^8 TNC/kg of recipient weight. We do not administer pre-emptive haematological growth factors.

2. Retrospective review

We reviewed retrospectively 83 bone marrow collections performed from January 2017 to March 2022 in Saint Louis Hospital, France. We excluded collections without ioTNC availability. We collected the donor age, weight and height, the receiver age, weight and days of haematological recovery, and the different graft characteristics among which: ioTNC, volume, transformation (deserythrocytation or concentration), the number of bags of collection, TNC initial and final concentration, CD34 initial and final concentration, neutrophils pourcentage in initial collection and the viability of CD45 and CD34 positive cells.

Blood volume was estimated based on the Nadler equation given gender, height (H) and weight (W) of the donor.

- Men: Blood Volume = $(0.3669 \times \text{height}^3) + (0.03219 \times W) + 0.6041$
- Women: Blood Volume = $(0.3561 \times H^3) + (0.03308 \times W) + 0.1833$

The ioTNC model is based on the extrapolation of the ioTNC concentration onto the total graft objective.

C_{ioTNC} is the total nucleated cell concentration in the first bag of bone marrow, expressed in giga/liter (international unit), divided by 1000 to be in giga/millilitre.

N is the total number of cells to collect, in giga.

V is the total Volume of collection

p is the recipient weight

$$\frac{C_{ioTNC}}{10^3} = \frac{N}{V_{graft}}$$

$$N = 0,3 p$$

$$V_{graft} = \frac{N \cdot 10^3}{C_{ioTNC}} = \frac{0,3 p \cdot 10^3}{C_{ioTNC}}$$

$$\frac{V_{graft}}{p} = \frac{300}{C_{ioTNC}}$$

The linear model is realized on the successful collections (cells collected above 3×10^8 cells per kg of recipient weight), in a linear regression model as presented before.

Predicted final product TNC was calculated by multiplying the ioTNC concentration by the end volume, after converting the ioTNC. The primary outcome variable of interest was the final harvest Total Nucleated Cell count. Secondary outcomes included CD34 concentration, engraftment kinetics of neutrophils and platelets.

Engraftment day of neutrophils and platelets are based on the EBMT criteria.

3. Dilution study

A prospective study of 11 collections from April to August 2022 was performed, with an ioTNC at each 500 mL of collection, *id. est.* each bag of collection.

4. Statistical analysis

All statistical analysis were performed on the software StatAid, based on R. Statistical comparisons are non-parametric except otherwise specified, and then based on a Shapiro test. Univariate and multivariate analysis are performed using a linear regression model. P-values are adjusted with the FDR (Benjamini-Hochberg) method.

IV. Results

1. Donor and graft characteristics

During the study period, 83 grafts with ioTNC were collected. Patients, donor and graft characteristics are summarized in table 1. Mean donor age was 35,6 years. Mean donor and recipient weight were respectively 73 kg and 64 kg with a mean ratio of 1,03. Mean ioTNC was $18,08 \pm 6,85 \times 10^9$ cells/L. Marrow collections are stable through the years, including 2019 and 2020, in the Covid-19 era.

2. ioTNC is the sole factor predictive of the graft richness

Total TNC of the initial product is highly predictive of the final product CD34 concentration ($R=0,77$, $p < 10^{-4}$, figure 2F), and ioTNC is itself highly predictive of the TNC concentration in the graft ($R=0,74$, $p < 10^{-4}$, figure 2C). Graft initial concentration is lower compared to the ioTNC (Beta coeff. 0,48, p-value $< 0,001$, figure 1A, figure 3A).

To better understand the impact of ioTNC in the TNC prediction, we performed a univariate analysis based on the usually available data before graft collection. There was no significant correlation between graft initial concentration and donor age, sex, height, Body surface area or blood volume. There was also no correlation with graft transformations (Concentration or Deserythrocytation). We found a statistical correlation between graft initial concentration and ioTNC (Beta coefficient 0,48, adjusted p-value $< 0,001$) and Volume collection indexed to the donor weight (Beta coeff. -0,49, adjusted p-value 0,031). This impact of ioTNC and Volume Collection was confirmed in a multivariate analysis (Beta coeff 0,4, adjusted p-value $< 0,001$ and Beta coeff. -0,31, adjusted p-value 0,025

respectively). Correlation between collection volume (mL/kg donor) and graft initial TNC (10^9 cells) is shown ($R=-0,37$, $p=0,006$, figure 1G).

3. Modelling of successful collections

As final graft concentration is correlated with ioTNC and collection volume, we tested the use of the ioTNC. The expected collection (with anticoagulants) based on the ioTNC (following the model detailed in material and methods), is statistically inferior to the real collection ($p<0,001$, Kruskal-Wallis, figure 2C).

Successful collections follow a linear equation (Beta coeff. $-0,57$ p -value = $0,00346$, $R=-0,45$, p value $<0,001$, figure 2A). We extrapolated a linear model based on this linear equation, with a Beta coefficient of -0.55 to be more stringent, and an initial point based on several points. Graphical representation of this linear model, with the model directly based on the ioTNC and difference between the two is shown in figure 2B. This shows a necessary higher collection for the ioTNC above 10 G/L and up to 50 G/L, with a difference superior to 8 mL/kg between 16 G/L and 32 G/L ($h(x)$, figure 2B). This model could be of clinical pertinence, as there is no statistical difference between the volume of the real collection and the collection we should expect with the linear model based on the ioTNC (Wilcoxon $p=0,617$, data not shown). To consider the limitation of collection depending on the donor weight, we decided to limit the theoretical collection at 25 mL/kg donor weight (20 mL/kg, classical limit, and a 20% ratio of anticoagulants). There is also no statistical difference between these collections (figure 2D). The total TNC collection based on the model with the 25 mL/kg limit is inferior to the real collection, but the standard deviation is lower, and the lowest points in the model are above the lowest points in reality (figure 2E).

The calculated final TNC collection takes into account a maximum limit of 25 mL/kg donor weight (maximum of 20 mL/kg with 20% of the collection bag for anticoagulants).

4. ioTNC needs to be adapted in a model because of haemodilution

Graft initial concentration is highly correlated to ioTNC but not equal (figure 1C), asking for further exploration. In fact, ioTNC concentration is strictly superior to the initial graft concentration, both integrating the anticoagulants (figure 3A). The TNC concentration ratio over the first concentration at 500 mL is significantly decreasing through the procedure, with a ratio at 60% in the second bag and 50% in the 3rd, id est above 500 mL and 1000 mL of marrow collection respectively (figure 3C). The relative importance of the different collection bags in terms of total TNC is decreasing through time, and the fourth bag represents no more than 14% of the total collection (figure 3B).

Taken together, these results ask for the relative impact of the last 10 to 20% of the collection. We are targeting a final collection of 3×10^8 cells/ kg recipient. The impact of the TNC count on delay to haematological recovery is not statistically significant, either for the platelets or the neutrophils, even with the smallest graft of less than 2×10^8 TNC/kg recipient ($p=0,358$ and $p=0,971$ respectively, figure 3D and 3E). These results are the same with total CD34 grafted ($p=0,653$ and $p=0,536$ respectively, data not shown).

V. Discussion

This cohort is among the largest studied, with 83 harvests in the first part, and donor ages ranging from 18 to 65 years old. Its single center design is allowed by the important activity of Saint-Louis center, and brings a diversity of recipients, in a standardized procedure in a single hospital, thus limiting the variations between different operators. It has been shown before that a modification of practice can have an impact on the stem cell yield, and even a single physician retirement can impact the CD34 yield. A decrease in stem cell yield can happen through the years due to the loss of experience (Remberger et al., 2015). In our centre, each new physician collecting is tutored for the first 24 harvests, to preserve the quality and reproducibility of harvesting. We could show no statistical difference in TNC and CD34 yield through the years of the study (data not shown).

The same study shows a difference between grafts for the physician's patients and grafts acquired for another centre where no connection exists between physician and patient. As we collect only for our centre, we shall not expect such a variation.

Only ioTNC and graft volume (ml/kg donor) are significant in our univariate analysis of the graft TNC concentration and confirmed in our multivariate analysis. ioTNC is highly correlated and with a better beta coefficient. Donor characteristics has been shown to impact the stem cell yield, but they are of no significance in our multivariate analysis. This is especially the case for the donor age, classically described as a negative factor for the graft richness, albeit equivocal (Dubois et al., 2019; Buckner et al., 1984). Smoking and blood CNT concentration are also positive factors previously described we could not address (Bouwmeester et al., 2010). Nevertheless, whatever the impact of the donor characteristics on the TNC concentration of the graft, they are of help only in the selection of the donor, and not on the harvest procedure. Among the quantitative data we have, ioTNC is the sole predictor of the graft richness and presents a good correlation with the CD34 concentration. Despite the usual practical difficulties around its realisation (time to the answer, transportation between the OR and the laboratory, the difficulties surrounding the study of bone marrow ...), it is currently the only tool we dispose of to stop the harvest before the theoretical limit of 20 mL by kg of donor body weight.

The primary objective of our linear model is to underline the difference between expectations based on the ioTNC and the reality of marrow harvest. It is, to our knowing, the first linear model proposed in the literature with such simplicity. Its main clinical applications should be to alleviate the stress of not collecting enough and draw a line for the less clinically experienced collectors, as we are currently facing a decrease in clinical experience (Remberger et al., 2015). Its reproducibility and applicability are to be confirmed in a second cohort.

Haemodilution is to be expected in the marrow harvest. In fact, Batinic et al. in 1990 compared the first 1,0 mL of bone marrow aspirate and the total harvest and reveal a higher blood cell contamination in the graft, and a 100% fluid contamination in both. These results lead them to advise

for smaller aspirates. The linear temperament of the difference observed between graft initial concentration and ioTNC concentration in our study does not seem compatible with the hypothesis of an equal haemodilution throughout the procedure, but rather an increasing one. It cannot be explained by a delay before the study of the ioTNC, as the usual time of study is inferior to the time of study of the graft, and the mortality index are classically extremely low. As TNC evolution throughout the OR has not been shown before, we then designed a prospective study with the study of the TNC concentration of the graft at each 500 mL of graft collection, showing a decrease of the TNC concentration through time. We demonstrate here that the presupposition of a progressive haemodilution is confirmed on a small prospective cohort. These results confirm the utmost importance of a precise volume prediction and is coherent with the impact of the volume collection (mL/kg donor) in our multivariate analysis: the further we collect, the more diluted the collection is. This feature cannot be generalized, as it could depend on the collection methods, and further research are needed, especially a comparison between different centres.

In the initial part of the project, we were able to confirm an excellent correlation between initial graft TNC concentration and CD34, but not between initial and final graft TNC concentration. This is due to the loss of the non-stem cells in the graft after manipulation (concentration and deserythrocytation), especially neutrophils. Nevertheless, it shows that the correlation between TNC and CD34 is not a direct correlation and argues for a more complete study of not only the TNC but the CD34 concentration throughout the graft.

The main objective of this TNC count being the haematological recovery, we compared the platelet and neutrophils recovery between three groups of TNC concentration (less than 2×10^8 CNT/kg recipient, between $2-3 \times 10^8$ TNC/kg recipient, and more than 3×10^8 TNC/kg recipient). To our surprise, the TNC count does not affect the haematological recovery, ever for the smallest grafts of less than 2×10^8 CNT/kg (figure 3D and 3E). We analysed these data in the context of deserythrocytation, as it is expected to have a lower global cell yield after marrow transformation, and did not find any

difference in TNC total yield, mortality, or haematological recovery compared with usual graft concentration (data not shown).

As there was no impact of the TNC count on haematological recovery, we can question the threshold of 3×10^8 TNC/kg recipient. Nonetheless, the impact of the graft richness does not seem to be a well explained phenomena, and other physiopathological concepts are in place. In fact, graft richness in BMSC has been shown to impact OS without a statistical difference in haematological recovery (Gorin et al., 2003) even if these results have not been reproduced since.

Taken together, these results suggest 1) a non-linear relation between haematological recovery and CNT count, with a non-linearity point strictly inferior to 2×10^8 TNC/kg recipient and 2) a relatively low importance of the last part of the graft collection, with no clinical importance on haematological recovery.

We could safely decrease the target from 3 to 2×10^8 CNT/kg, as is recommended in the EBMT guidelines. Such a target is maintained to assure the clinician collecting to be above the limit, but a smaller yet safe collection based on our model could decrease the donor burden and the associated complications.

VI. Table and figures

Table 1 : Patients, graft and donor description. Mean (sd) or number (%)

Variable	Whole cohort
Number of graft	83
Donor weight (kg)	73,0 ± 15,1
Donor height (cm)	171,3 ± 8,9
Body surface area (m ²)	1,9 ± 0,2
Donor Blood Volume (L)	3,3 ± 0,5
Weight Ratio (Recipient/donor)	1,0 ± 0,5
Donor age (y)	35,6 (11,5)
Female donor sex - n (%)	42 (50,6)
Ward - n (%)	
> Young adults	19 (54,3)
> Adults	16 (45,7)
Recipient weight (kg)	64,1 (18,5)
Year of collection - n (%)	
> 2017	14 (16,9)
> 2018	15 (18,1)
> 2019	16 (19,3)
> 2020	19 (22,9)
> 2021	16 (19,3)
> 2022	3 (3,6)
ioTNC (10 ⁹ cells/L) - with anticoagulants	18,1 (6,9)
Collection (mL/kg recipient) - with anticoagulants	26,7 (9,1)
Collection (mL/kg recipient) - without anticoagulants	20,9 (7,2)
Collection (mL/kg donor) - without anticoagulants	17,4 (3,3)
Viability of CD45 cells	96,8 (2,5)
Viability of CD34 cells	93,7 (5,1)
Graft initial volume	1597,0 (356,3)
Graft - number of collection bags	3,1 (0,9)
Graft initial volume without anticoagulants	1252,6 (292,4)
Graft - TCN (10 ⁹ cells)	23,3 (7,4)
Graft pre transformation - TCN (10 ⁸ cells /kg recipient)	3,9 (1,4)
Graft - CD34/μL	138,2 (59,4)
Graft - CD34 x 10 ⁶	204,1 (90,6)
Graft - CD34 x 10 ⁶ /kg recipient	3,51(1,8)
Graft - Volume post transformation	322,1 (127,5)
Graft initial – TNC/L (10 ⁹ cells/L)	14,9 (4,6)
Global TNC yield (%)	73,3% (22,8)
Global CD34 yield (%)	95,1% (13,7)
Graft transformation - n (%)	
> Deserythrocytation	12 (14,5)
> Concentration	71 (85,5)
Neutrophil recuperation (day post allograft)	22,5 (6,5)
Platelet recuperation (day post allograft)	27,0 (18,3)

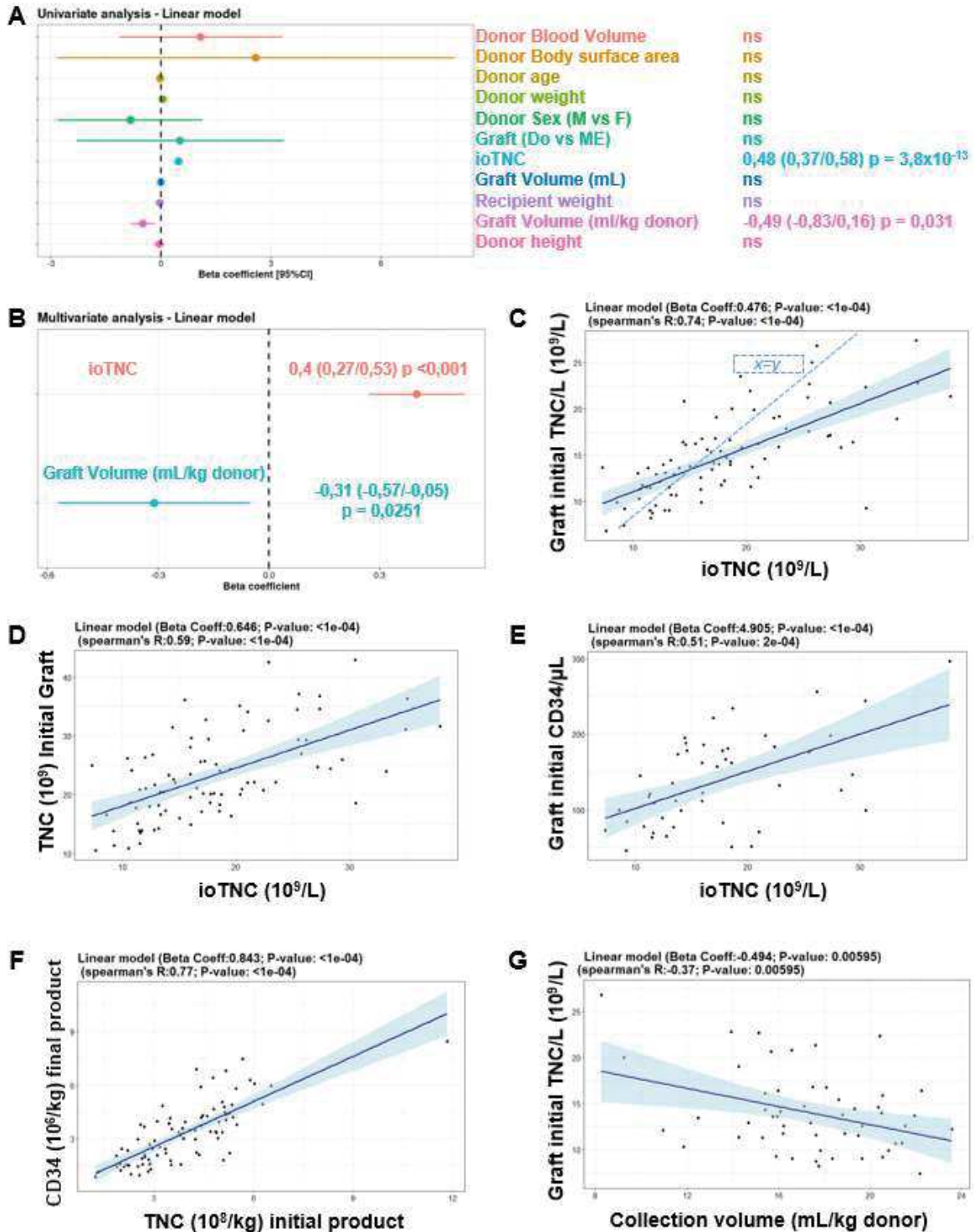


Figure 1: ioTNC is the main predictor of the graft concentration and the TNC collection. A) Multivariate analysis of CNT yield (CNT/L in initial product), with the Beta coefficient graph, the different data collected, and the respective adjusted p-value of the two statistically significant ones. B) Univariate analysis of CNT yield with the two statistically significant values in the multivariate analysis, and the respective p-values. C) Correlation graph between ioTNC ($10^9/L$) and Graft initial CNT/L ($10^9/L$). D) Correlation graph between ioTNC ($10^9/L$) and TNC (10^9) initial graft. E) Correlation graph between ioTNC ($10^9/L$) and Graft initial CD34/ μL . F) Correlation graph between TNC ($10^9/kg$) in initial product and CD34 ($10^6/kg$) in final product. G) Correlation graph between collection volume (mL/kg donor) and graft initial TNC/L ($10^9/L$).

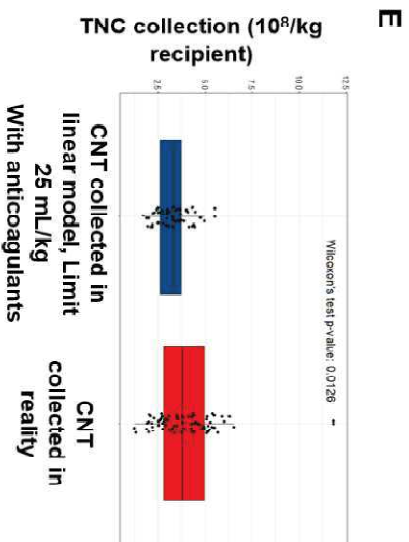
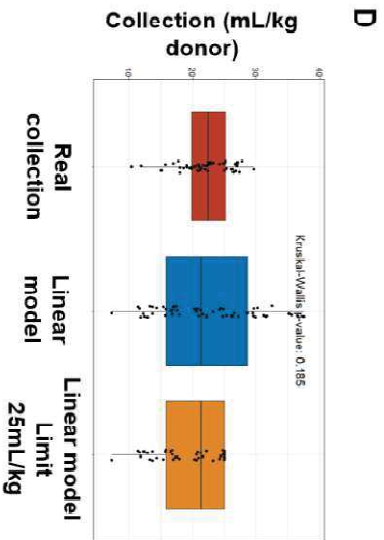
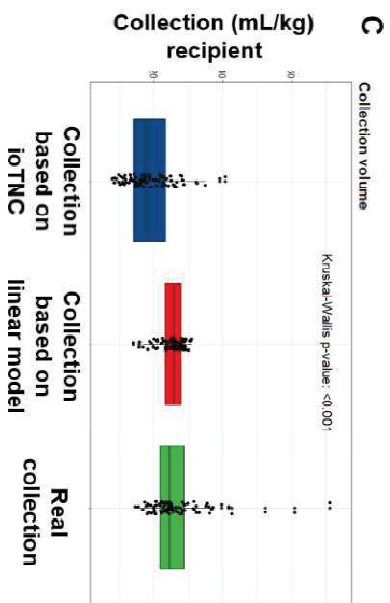
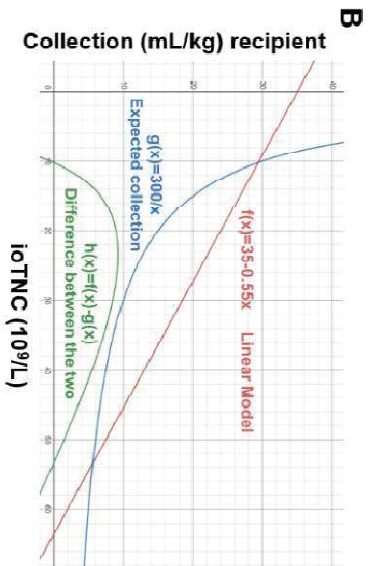
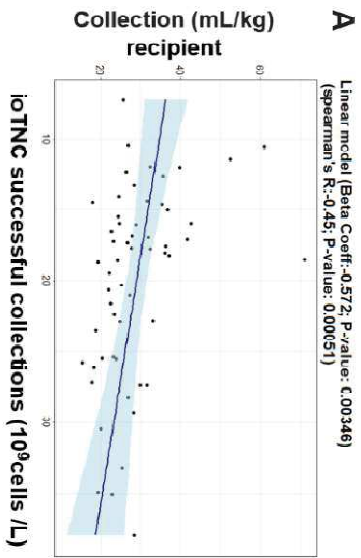


Figure 2: ioTNC is not used directly but is interpreted in a linear fashion based on clinical experience. A) Correlation between the collection (mL/kg recipient) and ioTNC successful collections. **B)** $f(x)$ - Linear model extrapolated from A / $g(x)$ - ioTNC theoretical model of the collection volume by recipient weight, depending on ioTNC and their difference ($h(x)$). **C)** Collection (mL/recipient weight) based on the ioTNC model, the linear model and the real collection. **D)** Comparison of the real collection and the linear theoretical collection per donor weight with and without a limit of maximum collection of 25mL/kg donor (max. 20mL/kg of collection after correction based on the 25% ratio of anticoagulants). **E)** Theoretical collection based on the linear model with the limit of 25mL/kg donor weight, compared with the real collection.

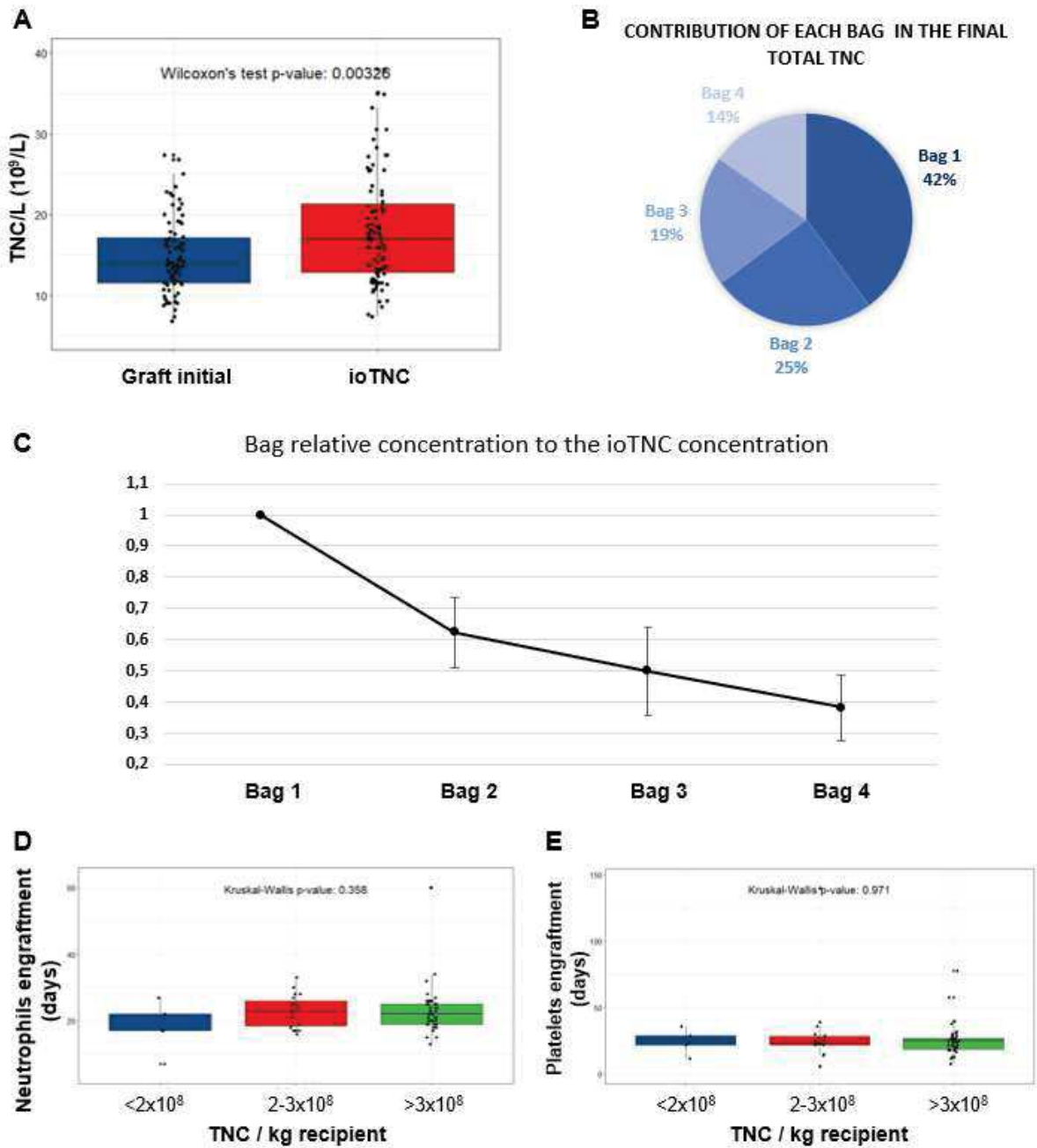


Figure 3: The graft collection is impeded by a progressive haemodilution throughout the procedure, explaining the limits of ioTNC interpretation. A) ioTNC is more concentrated than the graft, indicating an evolution of concentration throughout the procedure. **B)** Proportion of each bag of 500mL in the final TNC total count. **C)** Bag relative concentration to the ioTNC concentration showing progressive haemodilution throughout the collection procedure. Each bag concentration is divided by the ioTNC (*id. Est.* the first bag concentration). Error bars show the standard deviation of the mean. **D)** Comparison of the days needed for Neutrophils engraftment depending of the graft richness, showing no significant difference. **E)** Comparison of the days needed for Platelets engraftment depending of the graft richness, showing no significant difference.

Discussion

Pour compléter et élargir la discussion préalablement réalisée, nous pouvons nous poser plusieurs questions sur notre travail :

- Quelle place doit trouver la numération au bloc opératoire à la lumière de ce travail ?
- Quelle place peut trouver le modèle mis en évidence dans notre pratique ?
- Quelles sont les questions en suspens face à ces éléments ?

Place de la numération au bloc opératoire

La question initiale de la place de la numération au bloc opératoire et de son exploitation trouve plusieurs réponses.

La première est l'impact réel qu'elle peut avoir. En effet, nous avons pu montrer qu'elle est le facteur principal de prédiction de la richesse du greffon. Sa réalisation permet une orientation du prélèvement. Nous avons pu montrer dans l'analyse des données qu'elle a un impact mineur dans la variation réelle lors du prélèvement en pratique. Néanmoins, malgré les difficultés techniques rencontrées au quotidien et le questionnement conséquentiel sur son utilité, elle conserve un impact significatif en analyse multivariée, présupposant d'un impact pratique plus important si elle était réalisée dans de meilleures conditions. Ceci, mis en corrélation avec des meilleures performances de prélèvement dans l'étude de Wang et al. (2011) milite pour son utilisation.

La numération au bloc opératoire doit aussi être mise en contexte avec les caractéristiques du donneur. En effet, le choix du donneur se fait selon plusieurs critères qui ne sont pas directement classable pour la présumée richesse du greffon : la compatibilité, le sexe, la gestité / parité, l'âge, le statut CMV, etc. Le choix du donneur est donc partiellement indépendant de la réalisation du prélèvement car le choix du greffon prévaut sur la prédiction de sa richesse. Plusieurs études ont montré un impact de certains facteurs tels que le tabagisme, l'âge, le statut CMV, le taux d'hémoglobine, etc. (Bouwmeester et al., 2010). Néanmoins les taux d'impact spécifiques dans cette

étude montrent une variation secondaire inférieure à 10% pour chaque critère, avec des variabilités importantes. Il ne semble donc pas possible de structurer la richesse potentielle du greffon selon les caractéristiques cliniques préalables du donneur.

Si la question de réaliser une numération au bloc opératoire se pose pour des donneurs adultes, elle ne se pose pas pour des donneurs pédiatriques, dont nous ne disposons pas dans notre cohorte. Néanmoins pour les donneurs de faible poids, la limite des 20 mL/kg (discutée parfois à 15mL/kg dans la littérature, Remberger et al., 2015) est rapidement atteinte et une orientation sur la richesse du greffon est nécessaire. Peu d'études sont menées sur les complications immédiats du don, mais une des études pionnières a pu mettre en lumière le risque anesthésique et les conséquences médullaires potentielles (Buckner et al., 1984). Cette étude spécifique rapporte jusqu'à 95% de transfusions parmi les donneurs, dont 80% de transfusions autologues néanmoins. Il est désormais admis d'essayer d'éviter le risque transfusionnel post-don, et l'ioTNC peut permettre de diminuer certains dons (figure 2C) avec un profil de sécurité en termes de TNC finales correct (figure 2E).

Positionnement de notre modèle

Le modèle linéaire proposé est implémenté avec une limite de don à 25 mL/kg de donneur en prenant en compte le ratio minimal de 20% d'anticoagulants, et donc respectant la limite théorique de 20 ml/kg de donneur. Il répond à plusieurs éléments dans notre raisonnement :

- 1) Modéliser le prélèvement en pratique, afin de pouvoir l'analyser
- 2) Réaliser une comparaison entre le prélèvement pratique et le prélèvement théorique. En effet, plusieurs auteurs ont pu montrer que l'expérience clinique était cruciale dans le prélèvement de moelle au bloc opératoire. Le prélèvement en pratique est en effet différent du prélèvement théorique, et les préleveurs n'appliquent pas directement la concentration au bloc opératoire sur la première poche de moelle

- 3) Proposer une modélisation de notre pratique pour orienter d'autres préleveurs moins expérimentés dans leur pratique
- 4) Assurer une dynamique de qualité dans notre pratique et dans nos prélèvements. En effet, nous pouvons voir que parmi l'ensemble des prélèvements réalisés dans l'étude 45% (38 sur 83) ont un taux supérieur à 4×10^8 CNT/kg de receveurs, alors que seulement 20% (11 sur 54) auraient été supérieurs à cette limite dans notre modèle (réduction des effectifs secondaire à l'application de la limite du poids donneur au jour du prélèvement dont nous ne disposons que pour 54 donneurs).

Notre modèle comporte néanmoins de nombreuses limites. Il est réalisé sur une période relativement longue, en monocentrique, et sur un coefficient de corrélation initial correct, mais qui pourrait être amélioré par une augmentation de la cohorte. De plus, il est réalisé uniquement sur les prélèvements réussis. Ces éléments sont un choix, nécessaire à la réalisation d'une modélisation correcte, mais doivent être pris en compte dans l'analyse.

Le caractère monocentrique est régulièrement défendu comme garant d'une meilleure homogénéité dans les études sur le prélèvement de moelle. Néanmoins il limite l'applicabilité des conséquences tirées de ce travail.

Importance de l'hétérogénéité cellulaire du greffon

Enfin, plusieurs autres questions se posent à la lumière de ces éléments. Si les habitudes et le temps alloué à la qualification des greffons nécessitent d'utiliser les CNT comme critère de richesse cellulaire du greffon, ce critère est uniquement un critère de corrélation et ne reflète pas l'hétérogénéité cellulaire du greffon.

Un meilleur critère actuellement utilisé est le taux de cellules porteuses de l'antigène CD34 à leur surface. Il met en évidence les cellules progénitrices, et est un bon reflet de la population de cellules souches. C'est le meilleur prédicteur de sortie d'aplasie. Il serait intéressant d'étudier le taux d'antigène CD34 dans les poches de greffe plutôt que le taux de CNT, cela n'est néanmoins pas

possible en pratique courante étant donné le temps d'analyse nécessaire pour avoir un résultat. Comme nous avons pu le voir dans l'étude, les CNT initiales étant très bien reliées à la quantité finale de cellules CD34+ (figure 1F), nos résultats sont superposables sur ce critère. Néanmoins, nous pourrions nous poser la question pour l'évolution du critère des cellules CD34+ au cours du bloc opératoire. En effet, nous voyons une diminution de concentration des CNT au cours du prélèvement, que nous interprétons comme une hémodilution, alors que nous changeons de point de prélèvement.

Pour répondre à cette question, nous avons complété notre analyse prospective avec le taux de cellules CD34+ sur chaque poche selon le modèle de l'étude du taux de CNT étudié dans la figure 3 (réalisé à posteriori donc). Nous présentons des résultats très préliminaires sur seulement 3 poches (Figure 10).

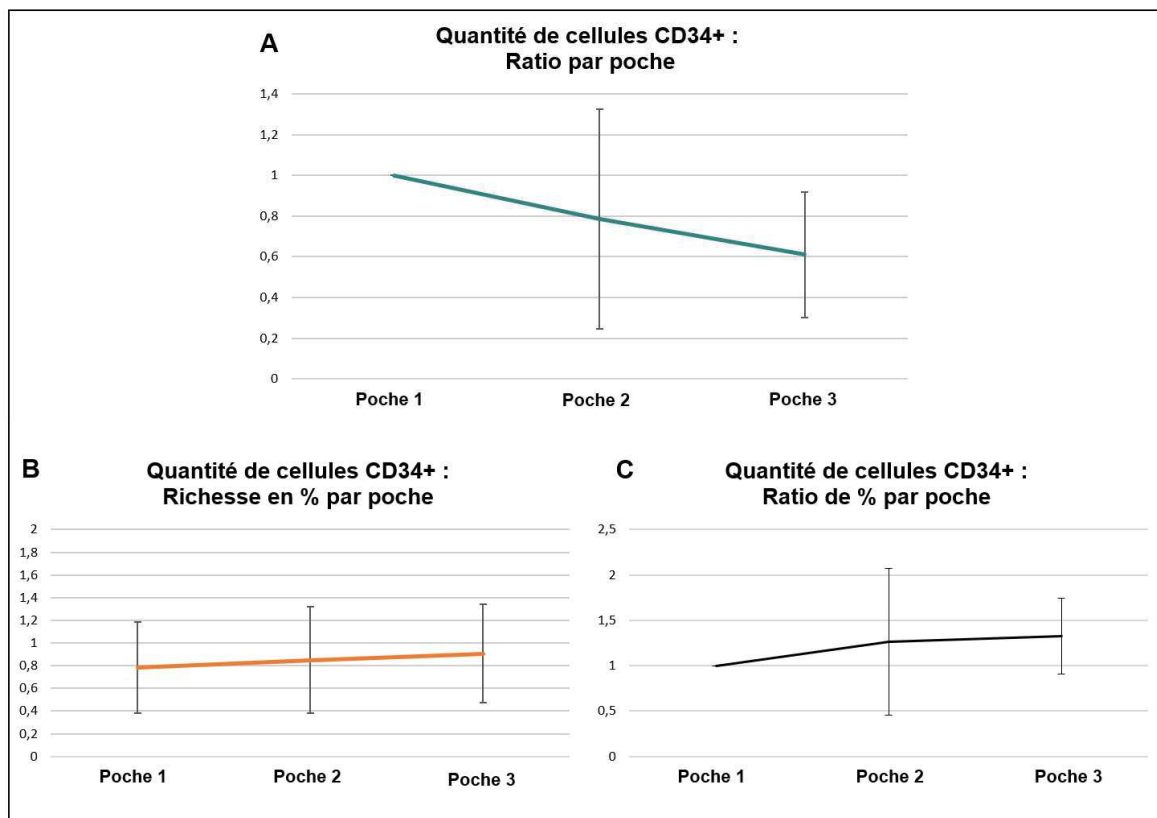


Figure 10 : Etude préliminaire de l'évolution de la quantité de cellules CD34+ dans les poches de prélèvement. A) Evolution de la quantité de cellules CD34+ rapporté à la quantité dans la première poche (en nombre /mL). B) Evolution de la richesse en pourcentage par rapport aux cellules nucléées totales. C) Evolution du pourcentage de cellules CD34+ rapporté au pourcentage de la première poche. Les points représentent la moyenne, les barres d'erreurs la déviation standard.

La Figure 10 montre une évolution attendue du taux de cellules CD34+, en décroissance au cours des poches de prélèvement, et corrobore nos résultats sur les CNT. Il est néanmoins intéressant de voir que l'évolution n'est pas superposable aux CNT, et que la richesse relative en cellules CD34+ semble augmenter, arguant pour une décroissance moins rapide des cellules CD34+ par rapport aux CNT. Cette évolution n'est pas significative à l'échelle de trois greffons, mais pose la question d'une évolution non directement reliée.

Plusieurs hypothèses se posent alors : nos résultats sont basés sur un nombre très restreint de prélèvements, leur représentativité est donc en premier lieu discutable ; l'évolution des progéniteurs est peut-être différente des CNT dû à des éléments physiologiques per protocole (modification inconsciente de la technique de prélèvement au cours du bloc opératoire, modification des paramètres sanguins ou médullaire au cours du temps en réaction à l'agression, ...) ; enfin, un effet stochastique global ne peut être exclu, avec un impact de chaque ponction et de chaque aspiration sur la richesse en cellules CD34+ dont l'ensemble des effets ne serait pas lissés sur une poche.

Pour finir, et en ouverture, les cellules CD34+ elles-mêmes peuvent être mises en question. En effet, si elles sont le meilleur reflet actuel des cellules souches, nous avons pu voir que d'autres éléments étaient de meilleurs marqueurs de cellules souches, même s'ils ne sont pas utilisables dans la pratique clinique actuellement (Crane et al., 2017).

De plus, la composition des poches de greffe ne se résume pas au plan quantitatif, et l'hétérogénéité cellulaire au sein des poches pourrait avoir un impact. Nous ne disposons actuellement pas d'argument pour identifier un compartiment cellulaire spécifique différent des cellules CD34+ comme ayant un impact dans la prise de greffe (Collins et al., 2010, réalisé en PBSC), mais l'environnement des cellules greffé pourrait avoir un intérêt non encore élucidé (Reshef et al., 2021).

Conclusion

En conclusion, nous avons pu retracer l'histoire de la greffe de moelle allogénique, ses indications actuelles, et l'importance de la richesse du don tant sur le plan qualitatif que quantitatif. Nous avons pu étudier sur le plan qualitatif la définition des cellules souches hématopoïétiques et leur capacité à régénérer l'hématopoïèse dans son ensemble, dans le contexte de la niche hématopoïétique. La collecte de ces cellules se fait à travers trois media principaux que sont le don de moelle osseuse via prélèvement au bloc opératoire, le recueil par aphérèse avec ou sans stimulation médicamenteuse préalable, et le recueil des cellules souches issues de cordon ombilical. Ces différentes modalités de don ont différentes indications et le médecin greffeur pondère leurs caractéristiques pour les adapter au patient greffé. Ces spécificités relatives expliquent le paysage actuel de la greffe, avec des répartitions différentes en nombre et en indication. Nous avons pu finalement introduire le sujet actuel avec un focus spécifique sur le don de moelle au bloc opératoire. Le processus de sélection du donneur est ardu, et nécessite d'ajuster le bénéfice du receveur au risque donneur. Nous avons pu observer au cours du temps une évolution des pratiques de sélection, de prélèvement, de conservation, et de surveillance de la qualité du don.

Ces différentes considérations nous ont amené à poser la question de la place spécifique de la numération réalisée sur la première poche de prélèvement médullaire, et de son exploitation. En effet, sa réalisation est censée permettre une orientation du prélèvement et donc un meilleur ajustement du volume collecté, afin de limiter l'impact donneur tout en assurant une prise de greffe secondaire. Néanmoins, elle est entourée d'un ensemble de contingences techniques limitant son utilisation optimale, telles la gestion du transport en temps en réel, le délai de réponse ou l'adaptation des automates de numération actuels à la mesure des cellules nucléées dans un fluide médullaire plus visqueux. Il est donc pertinent d'étudier plus avant cet élément afin d'affiner son utilisation et son exploitation.

Nous avons pu reprendre 83 prélèvements de moelle osseuse avec réalisation d'une numération au bloc opératoire sur le seul centre de l'hôpital Saint-Louis au cours des cinq dernières années selon une procédure commune.

Nous avons tout d'abord formalisé sur le plan mathématique la formule de modélisation de l'évolution du volume de prélèvement nécessaire rapporté au poids du receveur en fonction de la concentration de la numération au bloc opératoire. En comparant cela aux données réelles nous avons pu montrer que cette relation, dont la décroissance est selon une formule inverse, demande une quantité de moelle inférieure aux seuils nécessaires.

Nous avons donc secondairement modélisé les collectes fait en pratique et étudié avec une analyse en composante principale les facteurs principaux influençant la collecte. Nous avons pu montrer que la numération au bloc est un facteur crucial (sinon le seul) dans la concentration finale du greffon. Nous avons donc établi un modèle de corrélation selon une formule linéaire permettant de modéliser la collecte en fonction de celle-ci. En comparant les deux modèles, nous avons pu montrer que notre modèle permettrait une dispersion moindre des volumes de prélèvement, et donc une meilleure adéquation du prélèvement à la quantité de cellules nécessaires.

La différence entre la quantité de moelle nécessaire et celle calculée uniquement sur la numération initiale est équivalente à la différence entre les deux modèles de collection cités. Ceci nous a fait questionner la notion d'hémodilution du prélèvement. Nous avons pu montrer pour la première fois à travers une étude échelonnée des prélèvements une hémodilution progressive des prélèvements au cours de la collecte.

Ce travail de modélisation a donc deux avantages : le premier est de représenter une collecte réalisée avec une expérience clinique ancienne et de donner un repère de collecte à des préleveurs plus jeunes, le second est d'améliorer l'adaptation du volume de prélèvement au receveur et donc de limiter au maximum les risques aux donneurs.

Bibliographie

1. Abbi, K. K.S., J. Zhu, W. C. Ehmann, E. Epner, M. Carraher, J. Mierski, G. Talamo, K. Lucas, W. Rybka, and D. Claxton. 2013. "G-CSF Mobilized vs Conventional Donor Lymphocytes for Therapy of Relapse or Incomplete Engraftment after Allogeneic Hematopoietic Transplantation." *Bone Marrow Transplantation* 48 (3): 357–62. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.144>.
2. Amouzegar, Afsaneh, Bimalangshu R. Dey, and Thomas R. Spitzer. 2019. "Peripheral Blood or Bone Marrow Stem Cells? Practical Considerations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation." *Transfusion Medicine Reviews* 33 (1): 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2018.11.003>.
3. Anasetti, Claudio, Brent R. Logan, Stephanie J. Lee, Edmund K. Waller, Daniel J. Weisdorf, John R. Wingard, Corey S. Cutler, et al. 2012. "Peripheral-Blood Stem Cells versus Bone Marrow from Unrelated Donors." *New England Journal of Medicine* 367 (16): 1487–96. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1203517>.
4. Armitage, James O. 1994. "Bone Marrow Transplantation." *New England Journal of Medicine* 330 (12): 827–38.
5. Bacigalupo, A, J Tong, M Podesta, G Piaggio, O Figari, P Colombo, G Sogno, E Tedone, F Moro, and M T Van Lint. 1992. "Bone Marrow Harvest for Marrow Transplantation: Effect of Multiple Small (2 MI) or Large (20 MI) Aspirates." *Bone Marrow Transplantation* 9 (6): 467–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1628131>.
6. Bacigalupo, Andrea, Gérard Socié, Hubert Schrezenmeier, Andre Tichelli, Anna Locasciulli, Monika Fuehrer, Antonio M. Risitano, et al. 2012. "Bone Marrow versus Peripheral Blood as the Stem Cell Source for Sibling Transplants in Acquired Aplastic Anemia: Survival Advantage for Bone Marrow in All Age Groups." *Haematologica* 97 (8): 1142–48. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.054841>.

7. Batinić, D, M Marusić, Z Pavletić, V Bogdanić, B Uzarević, D Nemet, and B Labar. 1990. "Relationship between Differing Volumes of Bone Marrow Aspirates and Their Cellular Composition." *Bone Marrow Transplantation* 6 (2): 103–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2207448>.
8. Behfar, Maryam, Sara Faghihi-Kashani, Ashraf Sadat Hosseini, Ardeshir Ghavamzadeh, and Amir Ali Hamidieh. 2018. "Long-Term Safety of Short-Term Administration of Filgrastim (RhG-CSF) and Leukapheresis Procedure in Healthy Children: Application of Peripheral Blood Stem Cell Collection in Pediatric Donors." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 24 (4): 866–70. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.12.786>.
9. Bouwmeester, Walter, M. M. Fechter, M. W. Heymans, J. W.R. Twisk, L. J. Ebeling, and A. Brand. 2010. "Prediction of Nucleated Cells in Bone Marrow Stem Cell Products by Donor Characteristics: A Retrospective Single Centre Analysis." *Vox Sanguinis* 98 (3 A): 276–83. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2009.01281.x>.
10. Brian O'Regan & Michael Gratzler. 1991. "A Cell Initiating Human Acute Myeloid Leukaemia after Transplantation into SCID Mice." *Nature* 354: 737–40.
11. Brignier, Anne, Virginie Ader, Katia Bellegarde, Christine Giraud, Marie Agnès Guerout-Verite, Fati Hamzy, Thi Ngoc Phuong Huynh, et al. 2020. "Modalities of Mobilization and Hematopoietic Stem Cells Objectives in Autologous Transplantation: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)." *Bulletin Du Cancer* 107 (1): S44–51. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.08.007>.
12. Broxmeyer, H. E., G. W. Douglas, G. Hangoc, S. Cooper, J. Bard, D. English, M. Arny, L. Thomas, and E. A. Boyse. 1989. "Human Umbilical Cord Blood as a Potential Source of Transplantable Hematopoietic Stem/Progenitor Cells." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86 (10): 3828–32. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.10.3828>.

13. Buckner, C D, R A Clift, J E Sanders, P Stewart, W I Bensinger, K C Doney, K M Sullivan, et al. 1984. "Marrow Harvesting From Normal Donors." *BLOOD* 64 (3): 630–34. <https://doi.org/10.1182/blood.V64.3.630.630>.
14. Carreras Enric, Carlo Dufour, Mahamad Mohty, Nicolaus Kröger. 2019. "The EBMT Handbook : Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies." In *The EBMT Handbook*, 221–27. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_30.
15. Collins, Nancy H., Adrian P. Gee, April G. Durett, Fangyu Kan, Mei Jie Zhang, Richard E. Champlin, Dennis Confer, et al. 2010. "The Effect of the Composition of Unrelated Donor Bone Marrow and Peripheral Blood Progenitor Cell Grafts on Transplantation Outcomes." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 16 (2): 253–62. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.10.004>.
16. Crane, Genevieve M., Elise Jeffery, and Sean J. Morrison. 2017. "Adult Haematopoietic Stem Cell Niches." *Nature Reviews Immunology* 17 (9): 573–90. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.53>.
17. Vos, John De, Etienne Baudoux, Jacques Olivier Bay, Boris Calmels, Audrey Cras, Jean El Cheikh, Marie Agnès Guerout-Verite, et al. 2019. "Donor Lymphocyte Infusions (DLI): Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)." *Bulletin Du Cancer* 106 (1): S35–39. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.10.002>.
18. Dhédin, N., T. Prébet, R. Peffault De Latour, S. Katsahian, M. Kuentz, N. Piard, D. Réa, et al. 2012. "Extensive Chronic GVHD Is Associated with Donor Blood CD34+cell Count after G-CSF Mobilization in Non-Myeloablative Allogeneic PBSC Transplantation." *Bone Marrow Transplantation* 47 (12): 1564–68. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.75>.

19. Dubois, Valérie, Kahina Amokrane, Yves Beguin, Bénédicte Bruno, Patrice Chevallier, Florent Delbos, Raynier Devillier, et al. 2019. "Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques Haplo-Identiques Avec Cyclophosphamide En Post-Greffe : Comment Choisir Le Meilleur Donneur En 2019 ? Recommandations de La Société Francophone de Greffe de moëlle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)." *Bulletin Du Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.07.011>.
20. Eapen, Mary, Brent R. Logan, Dennis L. Confer, Michael Haagensohn, John E. Wagner, Daniel J. Weisdorf, John R. Wingard, et al. 2007. "Peripheral Blood Grafts from Unrelated Donors Are Associated with Increased Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease without Improved Survival." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 13 (12): 1461–68. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.08.006>.
21. Faivre, L. 2015. "Amplification Ex Vivo et Greffe Des Cellules Souches Hématopoïétiques Du Sang de Cordon Ombilical : Rôle Des Glycosaminoglycannes," no. Paris 7.
22. Gluckman, Eliane, Hal E. Broxmeyer, Arleen D. Auerbach, Henry S. Friedman, Gordon W. Douglas, Agnès Devergie, Hélène Esperou, et al. 1989. "Hematopoietic Reconstitution in a Patient with Fanconi's Anemia by Means of Umbilical-Cord Blood from an HLA-Identical Sibling." *New England Journal of Medicine* 321 (17): 1174–78. <https://doi.org/10.1056/nejm198910263211707>.
23. Gorin, Norbert C, Myriam Labopin, Vanderson Rocha, William Arcese, Meral Beksac, Eliane Gluckman, Olle Ringden, et al. 2003. "Marrow versus Peripheral Blood for Geno-Identical Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myelocytic Leukemia: Influence Ofdose and Stem Cell Source Shows Better Outcome with Rich Marrow" 102 (8): 3043–51. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-03-0665.Supported>.

24. Gorin, Norbert Claude, Myriam Labopin, Jean Philippe Laporte, Luc Douay, Manuel Lopez, Sylvie Lesage, Loïc Fouillard, et al. 1999. "Importance of Marrow Dose on Posttransplant Outcome in Acute Leukemia: Models Derived from Patients Autografted with Mafosfamide-Purged Marrow at a Single Institution." *Experimental Hematology* 27 (12): 1822–30. [https://doi.org/10.1016/S0301-472X\(99\)00121-6](https://doi.org/10.1016/S0301-472X(99)00121-6).
25. Hassanshahi, Mohammadhossein, Alireza Hassanshahi, Samira Khabbazi, Yu Wen Su, and Cory J. Xian. 2017. "Bone Marrow Sinusoidal Endothelium: Damage and Potential Regeneration Following Cancer Radiotherapy or Chemotherapy." *Angiogenesis* 20 (4): 427–42. <https://doi.org/10.1007/s10456-017-9577-2>.
26. Hequet, Olivier. 2015. "Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Harvesting: Technical Advances and Clinical Utility." *Journal of Blood Medicine* 6: 55–67. <https://doi.org/10.2147/JBM.S52783>.
27. Kalin, Jacob, Anh Thy H. Nguyen, and Benjamin Oshrine. 2021. "Donor Characteristics and Intraoperative Total Nucleated Cell Count Influence Hematopoietic Progenitor Cell Yield of Healthy Donor Bone Marrow Grafts." *Pediatric Blood and Cancer* 68 (4): 1–7. <https://doi.org/10.1002/pbc.28902>.
28. Kamel-Reid, Suzanne, and John E. Dick. 1988. "Engraftment of Immune-Deficient Mice with Human Hematopoietic Stem Cells." *Science* 242 (4886): 1706–9. <https://doi.org/10.1126/science.2904703>.
29. Kao, Ruey Ho, Chi Cheng Li, Cheng Kuang Shaw, Tso Fu Wang, Sung Chao Chu, Shu Huey Chen, Chao Yuan Yao, Kuan Po Huang, and Yi Feng Wu. 2009. "Correlation between Characteristics of Unrelated Bone Marrow Donor and Cell Density of Total Nucleated Cell in Bone Marrow Harvest." *International Journal of Hematology* 89 (2): 227–30. <https://doi.org/10.1007/s12185-008-0235-8>.

30. Kiel, Mark J., Ömer H. Yilmaz, Toshihide Iwashita, Osman H. Yilmaz, Cox Terhorst, and Sean J. Morrison. 2005. "SLAM Family Receptors Distinguish Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Reveal Endothelial Niches for Stem Cells." *Cell* 121 (7): 1109–21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.026>.
31. Lambertsen, R. H., and L. Weiss. 1984. "A Model of Intramedullary Hematopoietic Microenvironments Based on Stereologic Study of the Distribution of Endocloned Marrow Colonies." *Blood* 63 (2): 287–97. <https://doi.org/10.1182/blood.v63.2.287.287>.
32. Lorenz, D Uphoff, T R Reid, and E Shelton. 1951. "Modification of Irradiation Injury in Mice and Guinea Pigs by Bone Marrow Injections." *Journal of the National Cancer Institute* 12 (1): 197–201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14874130>.
33. Melchionda, Fraia, Pediatric Oncology, Filippo Spreafico, Pediatric Oncology Unit, Pediatric Hemato-oncology, Sara Ciceri, Genetic Testing Unit, et al. 2013. "A Novel WT1 Mutation in Familial Wilms Tumor." *Pediatric Blood & Cancer*, no. February: 1388–89. <https://doi.org/10.1002/pbc>.
34. Mohty, M., K. Bilger, E. Jourdan, M. Kuentz, M. Michallet, J. H. Bourhis, N. Milpied, et al. 2003. "Higher Doses of CD34+ Peripheral Blood Stem Cells Are Associated with Increased Mortality from Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic HLA-Identical Sibling Transplantation." *Leukemia* 17 (5): 869–75. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402909>.
35. Navneet S Majhail¹, Stephanie H Farnia², Paul A Carpenter³, Richard E Champlin⁴, Stephen Crawford⁵, David I Marks⁶, James L Omel⁷, Paul J Orchard⁸, Jeanne Palmer⁹, Wael Saber^{10,11}, Bipin N Savani¹², Paul A Veys¹³, Christopher N Bredeson, MD, MSc¹⁴, Sergio, and Charles F LeMaistre^{#16}. 2016. "Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation." *Physiology & Behavior* 176 (3): 139–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.032.Indications>.

36. Padmanabhan, Anand, Laura Connelly-Smith, Nicole Aqui, Rasheed A. Balogun, Reinhard Klingel, Erin Meyer, Huy P. Pham, et al. 2019. "Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue." *Journal of Clinical Apheresis* 34 (3): 171–354. <https://doi.org/10.1002/jca.21705>.
37. Pan, Luying, John Delmonte, Candice K. Jalonen, and James L.M. Ferrara. 1995. "Pretreatment of Donor Mice with Granulocyte Colony-Stimulating Factor Polarizes Donor T Lymphocytes toward Type-2 Cytokine Production and Reduces Severity of Experimental Graft-versus-Host Disease." *Blood* 86 (12): 4422–29. <https://doi.org/10.1182/blood.v86.12.4422.bloodjournal86124422>.
38. Passweg, Jakob R., Helen Baldomero, Christian Chabannon, Selim Corbacioglu, Rafael de la Cámara, Harry Dolstra, Bertram Glass, et al. 2022. "Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic on Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies in Europe 2020: A Report from the EBMT Activity Survey." *Bone Marrow Transplantation* 57 (5): 742–52. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01604-x>.
39. Pereira, Inês M., Ana Marote, António J. Salgado, and Nuno A. Silva. 2019. "Filling the Gap: Neural Stem Cells as a Promising Therapy for Spinal Cord Injury." *Pharmaceuticals* 12 (2): 1–32. <https://doi.org/10.3390/ph12020070>.
40. Remberger, M., O. Ringdén, and J. Mattsson. 2015. "Bone Marrow Aspiration Technique Has Deteriorated in Recent Years." *Bone Marrow Transplantation* 50 (7): 1007–9. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.75>.
41. Rennert, Wolfgang, Lina Sobh, Katie Cormier, Jenna Smith, and Corina Gonzalez. 2021. "The Impact of Donor Total Estimated Blood Volume on Nucleated Cell Yield in Bone Marrow Harvests for Hematopoietic Stem Cell Transplantation." *Transfusion* 61 (5): 1533–41. <https://doi.org/10.1111/trf.16374>.

42. Reshef, Ran. 2021. "Peripheral Blood Stem Cell Grafts in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: It Is Not All about the CD34+ Cell Dose." *Transfusion and Apheresis Science* 60 (1): 103081. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103081>.
43. Richman, C. M., R. S. Weiner, and R. A. Yankee. 1976. "Increase in Circulating Stem Cells Following Chemotherapy in Man." *Blood* 47 (6): 1031–39. <https://doi.org/10.1182/blood.v47.6.1031.1031>.
44. Scheel, Christina, and Robert A. Weinberg. 2012. "Cancer Stem Cells and Epithelial-Mesenchymal Transition: Concepts and Molecular Links." *Seminars in Cancer Biology* 22 (5–6): 396–403. <https://doi.org/10.1016/j.semcan.2012.04.001>.
45. Schofield, R. 1978. "The Relationship between the Spleen Colony-Forming Cell and the Haemopoietic Stem Cell." *Blood Cells* 4 (1–2): 7–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/747780>.
46. Shaw, Bronwen E., Brent R. Logan, Stephen R. Spellman, Steven G.E. Marsh, James Robinson, Joseph Pidala, Carolyn Hurley, et al. 2018. "Development of an Unrelated Donor Selection Score Predictive of Survival after HCT: Donor Age Matters Most." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 24 (5): 1049–56. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.02.006>.
47. Sierra, J., B. Storer, J. A. Hansen, J. W. Bjerke, P. J. Martin, E. W. Petersdorf, F. R. Appelbaum, et al. 1997. "Transplantation of Marrow Cells from Unrelated Donors for Treatment of High-Risk Acute Leukemia: The Effect of Leukemic Burden, Donor HLA-Matching, and Marrow Cell Dose." *Blood* 89 (11): 4226–35. <https://doi.org/10.1182/blood.v89.11.4226>.
48. Simonin, M., A. Dalissier, M. Labopin, A. Willasch, M. Zecca, A. Mouhab, A. Chybicka, et al. 2017. "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 Pa." *Bone Marrow Transplantation* 52 (7): 1071–73. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.66>.

49. Takahashi, Kazutoshi, and Shinya Yamanaka. 2006. "Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors." *Cell* 126 (4): 663–76. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>.
50. Tanikawa, S, H Sakamaki, S Mori, H Akiyama, H Miyamoto, Y Tanaka, H Yoshinaga, et al. 1997. "[Relationship between the Presence of Side-Holes in Bone Marrow Aspiration Needle and the Number of Harvested Bone Marrow Mononuclear Cells]." [Rinsho Ketsueki] *The Japanese Journal of Clinical Hematology* 38 (12): 1249–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9455143>.
51. Tay, Joshua, Jean Pierre Levesque, and Ingrid G. Winkler. 2017. "Cellular Players of Hematopoietic Stem Cell Mobilization in the Bone Marrow Niche." *International Journal of Hematology* 105 (2): 129–40. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2162-4>.
52. Thomas, E. D., and R. Storb. 1970. "Technique for Human Marrow Grafting." *Blood* 36 (4): 507–15. <https://doi.org/10.1182/blood.v36.4.507.507>.
53. Thomas, E. Donnall, Harry L. Lochte, Wan Ching Lu, and Joseph W. Ferrebee. 1957. "Intravenous Infusion of Bone Marrow in Patients Receiving Radiation and Chemotherapy." *New England Journal of Medicine* 257 (11): 491–96. <https://doi.org/10.1056/nejm195709122571102>.
54. Törlén, Johan, Olle Ringdén, Jennifer Le Rademacher, Mino Batiwalla, Junfang Chen, Tom Erkers, Vincent Ho, et al. 2014. "Low CD34 Dose Is Associated with Poor Survival after Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 20 (9): 1418–25. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.05.021>.

55. Walker, Irwin, Tony Panzarella, Stephen Couban, Felix Couture, Gerald Devins, Mohamed Elemery, Geneviève Gallagher, et al. 2016. "Pretreatment with Anti-Thymocyte Globulin versus No Anti-Thymocyte Globulin in Patients with Haematological Malignancies Undergoing Haemopoietic Cell Transplantation from Unrelated Donors: A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3, Multicentre Trial." *The Lancet Oncology* 17 (2): 164–73. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00462-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00462-3).

56. Wang, Tso Fu, Sung Chao Chu, Shu Huey Chen, Kuan Po Huang, Yu Chieh Su, Dian Kun Li, Ming Hwang Shyr, Chu Yu Chang, Hsi Hsiu Tsai, and Ruey Ho Kao. 2011. "The Effect of Different Harvest Strategies on the Nucleated Cell Yields of Bone Marrow Collection." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 17 (3): 351–55. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.05.013>.

Sites internet :

- 1) WMDA : <https://share.wmda.info/display/DMSR/WMDA+Donor+Medical+Suitability+Recommendations+Main+page> dernière consultation le 01/08/2022.
- 2) Registre France greffe de moelle : https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rfgm_synthese_activite_2020.pdf dernière consultation le 21/08/2022

Conclusions générales de la thèse

Intraoperative total nucleated cell count is predictive of the harvest yield in a linear model, irrespectively of the progressive bone marrow dilution.

Ce travail est une synthèse des données liées aux prélèvements au bloc opératoire de l'hôpital Saint-Louis sur la période de janvier 2017 à mars 2022. Cette cohorte a été étudiée et comparée aux cohortes de la littérature. Ses caractéristiques en font une des plus grandes décrites, et permet une analyse représentative des pratiques. Son exploitation nous permet d'étudier l'intérêt de la numération au bloc opératoire et de son impact sur la qualification du greffon.

Nous avons pu montrer que la numération sur poche au bloc opératoire est le seul prédicteur de la richesse du greffon de moelle osseuse en cours de collecte, à travers une analyse multivariée prenant en compte les éléments disponibles lors d'une collecte de greffon de moelle osseuse.

Nos données confirment la difficulté d'utilisation actuelle de cet outil, du fait de la composante organisationnelle et temporelle d'un côté, mais aussi par l'intégration des facteurs liés au patient et à la collecte. Ces facteurs dépendants du donneur sont bien décrits, mais leur impact n'est actuellement pas quantifiable et exploitable directement. Nous avons ainsi pu confirmer l'habitude clinique de prélever plus que ce qui serait normalement prédit par la numération si elle était interprétée directement, et d'utiliser comme référence la limite supérieure de prélèvement de 20 mL/kg de donneur. Cette habitude basée sur l'expérience nous a permis de créer un modèle mathématique intégrant la numération au bloc opératoire pour proposer un volume de collecte rapporté au poids du receveur permettant de sécuriser le prélèvement et dans une partie des cas de limiter le volume de collecte, afin de diminuer les risques et complications pour le donneur.

Une des limites principales est secondaire à la création d'un modèle de prélèvement et nécessitera une validation sur une cohorte secondaire. Si le caractère monocentrique est une force dans le cadre

de l'homogénéité du prélèvement, l'applicabilité du modèle nécessitera d'être testée en multicentrique.

Nous avons finalement investigué les causes potentielles de l'absence de lien direct entre la numération sur poche per bloc opératoire, et la concentration finale du greffon collecté. Nous avons pu mettre en évidence une hémodilution progressive au cours de la collecte sur un jeu de données prospectives, expliquant que la concentration finale projetée doit être revue à la baisse.

Notre modèle mathématique, simple d'utilisation au quotidien, permet donc de projeter le volume de collecte adapté au patient receveur tout en prenant compte l'hémodilution moyenne du prélèvement de moelle osseuse au cours du temps afin d'optimiser le temps de collecte et ainsi diminuer les risques liés au prélèvement.

VU
Strasbourg, le... 24/06/2022

Le président du jury de thèse

Professeur... *F. R. W. E. C. K. O. N.*

VU et approuvé
Strasbourg, le... 01 JUL. 2022
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



Déclaration sur l'honneur

DÉCLARATION 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 : GRINAUD Prénom : Yann

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 :

[Signature]
à Strasbourg, le 19/08/2022

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