

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

ANNEE 2022

N°66

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention Hématologie

Impact de la source du greffon et de l'ajout de sérum anti-lymphocytaire sur le devenir des patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques avec un donneur familial haploidentique et une prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte par cyclophosphamide post-transplantation

Par Claire LACAN

Née le 3 août 1988 à Béziers

Président de thèse : Professeur Luc-Matthieu FORNECKER

Directrice de thèse : Professeur Stéphanie NGUYEN

**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET
SCIENCES DE LA SANTÉ**

Edition FEVRIER 2022
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBLIA Jean
- **Premier Doyen de la Faculté** : M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires** : (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. STEEGMANN Geoffroy



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

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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas M0007	NRP6 CS	• Pôle Hépatodigestif 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	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAIS Laurent M0099 / P0215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

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 antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	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 Hautepierre	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 Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	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 Hautepierre	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 Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu 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 Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	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-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	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 Hautepierre	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/HC	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 Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	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 antipoison - 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 Hautepierre	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/ Méd.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 II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	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	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
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-vénéréologie
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'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 MATHELIN 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 Ferhat P0106	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - 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 Olivier 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 - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	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 Izzie 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 Hépato-digestif 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'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / 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 Gérald P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	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-André 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 antipoison - 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 Pédopsychiatrie ; 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'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/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
VIDALHET Pierre P0158	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / 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	NRPô 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	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

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

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (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) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô 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 M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Vera M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

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 Benoît M0115		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, 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 Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER 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 Haute-pierre	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
PFAFF Alexander M0053		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	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 / Haute-pierre	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 Haute-pierre	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 Haute-pierre	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 Haute-pierre	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 Haute-pierre	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		- Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		- Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
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	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	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	M0098	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 Hautepierre
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 Hautepierre
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 Hautepierre
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 (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCCO 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)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

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

Légende des adresses :

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

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Haute pierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

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

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden 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**

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

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

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

Une chose en tout cas est tout à fait certaine : c'est que l'homme n'est pas le plus vieux problème ni le plus constant qui se soit posé au savoir humain.

Les Mots et les Choses, 1966

Michel Foucault

CHIMERE :

CHIMERE, substantif féminin :

I.- MYTH. Monstre fabuleux composite, de formes diverses, ayant généralement la tête d'un lion, le corps d'une chèvre, la queue d'un dragon et crachant du feu : Sautant, volant, crachant du feu par les narines, et de sa queue de dragon se frappant les ailes, la **chimère** aux yeux verts tournoie, aboie ; Flaubert, *La Tentation de St Antoine*, 1849.

II.- Langue commune, par extension

A.- [Désigne un être concret]

1. Animal fantastique peint ou sculpté, notamment à usage de gargouille (Romain, *Les Hommes de bonne volonté*, Verdun, 1938). [*La*] *chimère vernissée du toit* (Malraux, *La Condition humaine*, 1933).

– *Par métaphore*

a) Chose monstrueuse qui inspire l'épouvante. *L'épouvantable chimère à mille têtes* [un brasier] (Hugo, *Le Rhin*, 1842).

b) **Animal fantastique qui permet l'évasion dans des rêveries sans consistance.** *Galoper mille chimères* (E. de Guérin, *Lettres*, 1839) ; *chevaucher la chimère* (Van der Meersch, *Invasion 14*, 1935)

2. HÉRALD. Animal fantastique ayant un buste de femme (Zola, *Le Rêve*, 1888).

3. Par analogie Être ou objet composé de parties disparates. *Il [Pascal] fait de l'homme tout d'abord un monstre, une chimère, quelque chose d'incompréhensible* (Sainte-Beuve, *Causeries du lundi*, 1851-62). *Tout est fondu, combiné, amalgamé dans Notre-Dame. Cette église centrale et génératrice est parmi les vieilles églises de Paris une sorte de chimère ; elle a la tête de l'une, les membres de celle-là, la croupe de l'autre ; quelque chose de toutes. Nous le répétons, ces constructions hybrides ne sont pas les moins intéressantes.* (Hugo, *Notre-Dame de Paris*, 1832.)

B.- Emplois figurés [Désigne une entité abstraite]

1. Généralement *au singulier*

a) *Vieilli. Illusion.* *L'esprit de chimère et d'illusion* (A. France, *Le Jardin d'Épicure*, 1895).

b) *Usuel.* Projet ou idée sans consistance. *Poursuivre une chimère.*

2. Plus fréquent *au pluriel*. Rêverie quelque peu folle. *Le pays des chimères ; pures, (vaines) chimères. J'ai passé l'âge des chimères* (Chateaubriand, *Les Martyrs*).

Remarque : On rencontre dans la documentation :

a) *Chimérisme*, substantif masculin. Fait de croire en des chimères. *La liberté n'étant jamais qu'un vœu, (...) une illusion de notre incorrigible chimérisme* (Jankélévitch, *Le Je-ne-sais-quoi et le presque-rien*, 1957).

b) *Chimériste*, adjectif. Chimérique. [*Les*] *chiméristes rêveurs de république* (J. Morierval, *Les Créateurs de la grande presse en France*, 1934).

D'après le Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales

On pourrait alors aisément ajouter :

C.- MEDIC. Être fantastique et réel, composé de chair et de sang (que dis-je, de moelle) aux sources multiples, aux ressources multiples, être de combat, métaphore de la force de vie. Être pour qui l'identité et l'origine sont non immuables, mais bien plutôt mouvantes et façonnées, façonnables et qui en éprouvent les paradoxes et apprennent à composer avec.

TABLE DES MATIERES

Abréviations	23
Présentation	25
Impact de la source du greffon et de l'ajout de sérum anti-lymphocytaire sur le devenir des patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques avec un donneur familial haploidentique et une prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte par cyclophosphamide post transplantation	
Introduction	46
Matériel et méthodes	48
Résultats	52
Discussion	57
Tableaux et Figures	62
Données additionnelles	68
Article: Comparison of bone marrow versus peripheral blood versus peripheral blood and Anti- Thymocyte Globulin (ATG) in haploidentical hematopoietic stem cells transplantation with post-transplant cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis: a retrospective study of the SFGM-TC on 1343 patients	73
Conclusion	100
Bibliographie	106
Références de l'article	111
Annexe	114

Insignifiante et miraculeuse, la vie de quelqu'un, découpée dans le vaste océan obscur, est un instant d'instant : elle est donc, pour associer deux mots contradictoires, un grand instant. Et l'être qui vit cet instant, il est à son tour une chance unique, un hapax incarné, une occasion à deux pattes qui va, qui vient, qui naît, se continue, et puis disparaît pour toujours. Rien que de penser à cette unicité mystérieuse, le cœur bat plus fort et plus vite. Si la vie, après la mort, tend à paraître nulle et non advenue, chaque instant, refoulé l'instant d'après dans l'équivoque, s'annule instantanément [...]

Courte la Vie, aiguë l'Occasion, tel est le premier aphorisme d'Hippocrate ; le médecin [...] dispose d'une coupe de temps infinitésimale pour intervenir. *Occasio celeris !* L'occasion est aiguë et Posidippe précise : elle court sur la pointe des pieds et elle est aiguë comme le tranchant du rasoir [...]

Or c'est notre vie entière qui, perdue dans l'éternité, se réduit à ce tranchant aigu, à cette finesse filiforme, à ce trait imperceptible : elle est un tout infini qui se réduit à rien, et elle est donc Presque-rien. Aussi est-elle passionnante et infiniment précieuse. [...] Il n'est rien de si précieux que ce temps de notre vie, cette matinée infinitésimale, cette fine pointe imperceptible dans le firmament de l'éternité, ce minuscule printemps qui ne sera qu'une fois, et puis jamais plus. Le coq chante et le jour brille. Lève-toi, mon aimé, c'est l'heure. C'est l'heure : *Hora !* Tout à l'heure, il sera trop tard, car cette heure-là ne dure qu'un instant. Le vent se lève, c'est maintenant ou jamais. Ne perdez pas votre chance unique dans toute l'éternité, ne manquez pas votre unique matinée de printemps.

Le Je-ne-sais-quoi et le Presque-rien, 1957

Vladimir Jankélévitch

A toutes les chimères et à leur matinée de printemps.

ABREVIATIONS

CSH : cellules souches hématopoïétiques

DRI : Disease Risk Index, score de risque de la maladie

CSP : cellules souches périphériques (PB : peripheral blood stem cells)

GRFS : GVHD-free relapse-free survival, survie sans GVHD et sans rechute

GVHD : graft versus host disease, maladie du greffon contre l'hôte

aGVHD : GVHD aiguë

cGVHD : GVHD chronique

GVL : graft versus leukemia, effet du greffon contre la leucémie

HLA : human leukocyte antigen system (CMH : complexe majeur d'histocompatibilité)

LA : leucémie aiguë

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique

LAM : leucémie aiguë myéloblastique

LH : lymphome de Hodgkin

LNH : lymphome non hodgkinien

MAC : myeloablative conditioning, conditionnement myéloablatif

MO : moelle osseuse (BM : bone marrow)

NMA : non myeloablative conditioning, conditionnement non myéloablatif

OS : overall survival, survie globale

PT-Cy : post-transplant cyclophosphamide, cyclophosphamide post-transplantation

RIC : reduced intensity conditioning, conditionnement d'intensité réduite

SAL : serum antilymphocytaire (ATG : antithymoglobulin)

TRM : toxicities (or treatment) related mortality, mortalité liée aux toxicités (ou au traitement)

PRESENTATION : L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES HAPLOIDENTIQUES

I. L'allogreffe haploidentique – généralités :

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) issues d'un donneur haploidentique représentent une avancée importante dans le domaine de la thérapie cellulaire des hémopathies. Même si des progrès considérables ont été effectués dans le domaine des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, l'allogreffe de CSH reste à ce jour la seule option curative pour un grand nombre d'hémopathies. Or l'identification d'un donneur HLA (Human Leukocyte Antigen) identique (qu'il soit familial génoidentique ou non familial phénoidentique) est parfois difficile voire impossible. La greffe à partir de donneurs alternatifs, c'est-à-dire avec une ou plusieurs incompatibilités HLA, représente alors une option intéressante pour ces patients. Les greffons issus de donneurs alternatifs sont de trois types : greffon de sang placentaire, greffon avec une incompatibilité HLA (donneur dit « 9/10 ») issu d'un donneur non familial, greffon issu d'un donneur haploidentique familial.

L'allogreffe haploidentique répond à un réel besoin puisque pour la population caucasienne 30% des patients nécessitant une greffe de CSH ne disposent pas de donneur génoidentique ni phénoidentique, cette proportion augmentant énormément en fonction de l'origine ethnique du receveur (1). En France en 2020, on compte 483 greffes de CSH haploidentiques (pour 1878 greffes de CSH, soit 25% des allogreffes), contre 277 en 2015 et 156 en 2014 et 30 en 2011 (Tableau 1, Figure 1). La raison principale de l'essor des greffes haploidentiques en France et

dans le monde est l'utilisation d'un greffon non T-déplété associé à une déplétion in vivo des lymphocytes T alloréactifs par l'administration de cyclophosphamide à forte dose au décours immédiat de la greffe selon un protocole bien défini.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre total de greffes de CSH	1772	1721	1872	1966	1964	1958	1902	1946	1964	1878
Apparentées haploidentiques	30	40	92	156	277	316	375	458	498	483
Apparentées non haploidentiques	719	670	690	700	644	582	529	533	473	420
Non apparentées	801	818	902	930	926	962	923	885	924	898
Sang placentaire	222	193	188	180	117	97	75	70	69	77

Tableau 1 : Nombre d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques selon l'origine du greffon. CSH : cellules souches hématopoïétiques

La problématique centrale dans l'allogreffe haploidentique où les conflits immunologiques sont majorés réside donc dans l'équilibre complexe entre immunosuppression et pression thérapeutique contre l'hémapathie. La stratégie décisionnelle lors d'une allogreffe de CSH est complexe. Elle mêle des considérations d'ordre logistique (habitudes de service, disponibilité rapide du greffon, accès au bloc opératoire...), d'ordre immunologique (compatibilité HLA, mismatch de sexe, présence d'anticorps anti HLA dirigés contre le donneur (Donor Specific Antibody= DSA), compatibilité ABO, répertoire infectieux du donneur et du receveur...), d'ordre hématologique (type d'hémapathie, pronostic, niveau de contrôle de la maladie avant la greffe), d'ordre médical général (poids et âge du donneur et du receveur, comorbidités..) et même d'ordre psychologique (donneur familial, niveau de parenté, donneur anonyme). Il s'agit donc d'une synthèse entre :

- Le type de greffe : géno-, phéno- ou haploidentique
- Le type de conditionnement : non myéloablatif (NMA), conditionnement d'intensité réduite (Reduced Intensity Conditioning, RIC) ou conditionnement myéloablatif (Myeloablative Conditioning, MAC, lui-même de toxicité plus ou moins diminuée)
- Le type de greffon : cellules souches issues de moelle osseuse (MO), cellules souches périphériques (CSP)
- Le type d'immunosuppression pré- et post-greffe
- L'état physique du receveur à la greffe
- Le statut de l'hémopathie à la greffe.

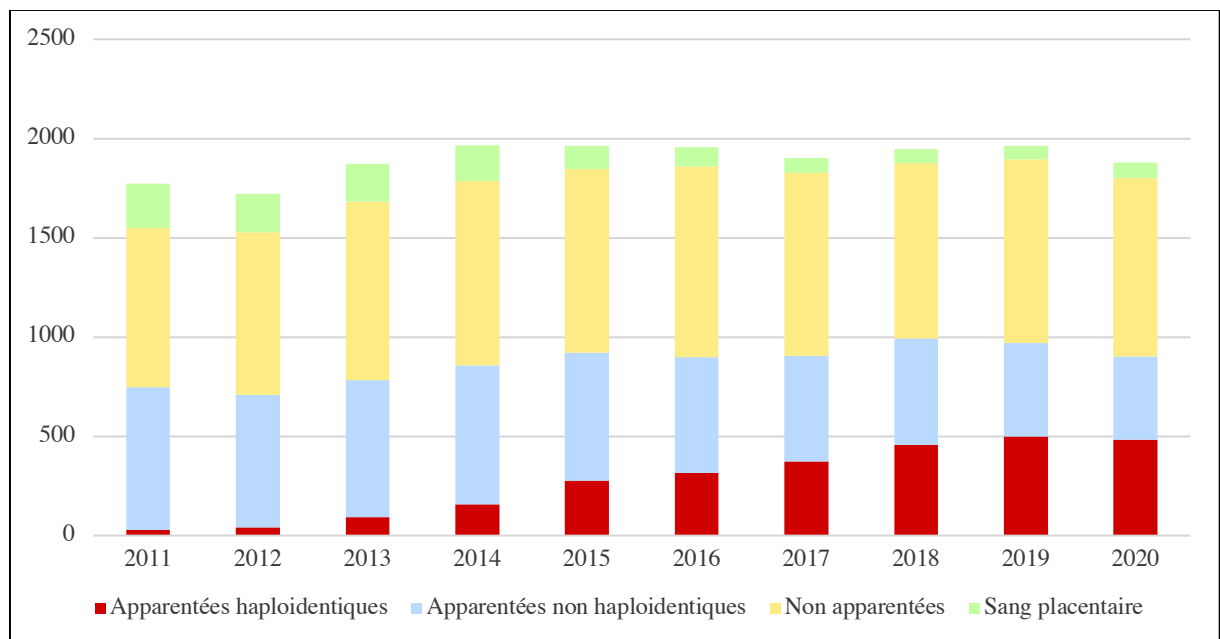


Figure 1 : Évolution du nombre d'allogreffes de CSH selon le type de donneur

II. Les stratégies immunosuppressives dans l'allogreffe haploidentique

Lors d'une greffe haploidentique, les incompatibilités HLA majorent les risques de rejet et de réaction du greffon contre l'hôte. Deux grandes stratégies immunosuppressives ont dès lors été proposées :

- Une T-déplétion ex vivo du greffon (par exemple par une sélection positive des cellules souches CD34⁺)
- Une T-déplétion in vivo (par des traitements de type sérum antilymphocytaire (SAL) ou cyclophosphamide post-greffe (PT-Cy)).

1) La déplétion T ex vivo du greffon

a) Déplétion T par sélection positive du greffon en cellules CD34⁺

Cette approche a été développée initialement par l'équipe de Perouse avec le protocole suivant :

- Un « méga conditionnement » très myéloablatif et immunosuppresseur (Thiotépa 10 mg/kg, irradiation corporelle totale (ICT) 8 à 12 Gy, Fludarabine 200 mg/m² et sérum anti-lymphocytaire (SAL) à fortes doses)
- Un greffon composé d'une « méga dose » de cellules souches triées CD34⁺ permettant une T-déplétion radicale ex vivo du greffon (2)
- L'absence d'immunosuppression post-greffe et l'adjonction possible de lymphocytes du donneur (Donor Lymphocytes Infusion, DLI) plus ou moins manipulés en post-greffe pour restaurer le système immunitaire et favoriser un effet greffon contre leucémie (Graft versus Leukemia, GVL).

Ce protocole complexe et coûteux, nécessitant un plateau technique important et difficile à appliquer à tous les centres greffeurs, permettait de bonnes prises de greffe avec peu de GVHD.

Cependant, l'immunodépression profonde liée à la déplétion ex vivo du greffon en lymphocytes T était pourvoyeuse de deux effets indésirables importants. D'une part, la reconstitution immunitaire T post-greffe était très lente (plus d'un an), ce qui aboutissait à des infections difficilement contrôlables et parfois mortelles (toxoplasmose, lymphomes EBV, adénovirus, etc...). D'autre part, la perte de l'effet GVL T-médié était responsable d'un taux de rechute élevé chez des patients allogreffés généralement pour des hémopathies malignes à haut risque de rechute (3,4). L'équipe de Perouse a en effet rapporté un effet bénéfique de l'alloréactivité des cellules Natural Killer (NK) dans ce contexte de greffes haploidentiques CD34-sélectionnées. En effet, contrairement aux lymphocytes T, les cellules NK se reconstituent très vite avec une expansion cellulaire s'effectuant entre deux et quatre semaines post-greffe. Or l'incompatibilité HLA entre donneur et receveur est susceptible de favoriser l'alloréactivité NK et de générer un effet GVL parfois majeur chez les patients allogreffés pour leucémie aiguë myéloblastique (LAM). Cependant, cet effet bénéfique de l'alloréactivité NK est très discuté et il est possible que la reconstitution NK post-greffe haploidentique aboutisse à un profil phénotypique et fonctionnel d'« immaturité » des cellules NK qui grèverait l'effet GVL NK-médié.

b) Déplétion des cellules CD3/CD19 du greffon

Considérant cela, une approche de déplétion sélective des cellules CD3⁻/CD19⁻ (5,6) a été développée permettant de préserver au maximum les cellules d'intérêt (notamment les cellules NK) pour la reconstitution immunitaire. La déplétion cellulaire dans le greffon consiste en une déplétion T ex vivo en prévention de la GVHD et une déplétion B en prévention du lymphome post-transplantation EBV induit. S'y ajoute une possible déplétion T in vivo via l'immunosuppression post-greffe. Le protocole comportait :

- Un conditionnement myéloablatif à toxicité réduite (Thiotépa 10 mg/kg, Fludarabine 200 puis 150 mg/m², Melphalan 120 mg/m²)
- Un greffon composé d'une « méga dose » de CSP déplétées en cellules CD3⁺ et CD19⁺
- +/- Une immunosuppression par anti-CD3 (OKT-3 de J-5 à J14) selon les protocoles

Cette approche avait pour principal inconvénient une mortalité non liée à la rechute élevée, secondaire à des taux élevés de GVHD aiguës sévères et de complications infectieuses (5,6).

2) La déplétion T in vivo du greffon

Devant les difficultés cliniques et la lourdeur des procédures des greffes haploidentiques T déplétées, celles-ci restaient très minoritaires en France et en Europe jusqu'en 2012 (Figure 1). A partir de 2012, plusieurs équipes ont rapporté leur expérience de greffes haploidentique avec greffon non manipulé (greffes T-cell repleted), la déplétion des T alloréactifs ne se faisant plus ex vivo, mais in vivo.

Deux approches médicamenteuses de déplétion T in vivo ont été développées : l'utilisation de fortes doses de sérum anti-lymphocytaire (SAL) ou l'administration de Cyclophosphamide à forte dose en post-greffe (High Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide, PT-Cy).

a) L'utilisation de sérum anti-lymphocytaire

Le groupe de Pékin a développé cette approche chez des patients allogreffés en situation haploidentique avec de la moelle non déplétée et sans cyclophosphamide post-greffe. Leur protocole de greffe se composait de :

- Un conditionnement intensif (Aracytine 8g/m², Busulfan 8mg/kg, Cyclophosphamide 3,6g/m², CCNU 250 mg/m²)

- Un greffon de moelle primée par du G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) à J1 et complété par des CSP à J2
- Une immunosuppression associant SAL à fortes doses (Thymoglobuline 10 mg/kg, soit le double de ce qui est utilisé en greffe standard), Ciclosporine, Méthotrexate et Mycophenolate mofetil (MMF).

La mortalité non liée à la greffe à 3 ans était alors de 18% et la survie sans maladie dans les hémopathies myéloïdes de risque standard et de haut risque de 68 % et 49% respectivement (7,8). Les taux de GVHD aiguës de grade II-IV et GVHD chronique étaient relativement élevés (45% et 53% respectivement) mais avec néanmoins peu de GVHD aiguës grade III-IV et de GVHD chroniques extensives (moins de 15%). Du fait de l'intensité du conditionnement, la majorité des patients greffés était des patients jeunes (l'âge médian était de 25 ans).

b) Une approche avec du Cyclophosphamide à fortes doses post-greffe (PT-Cy)

- Mécanisme d'action du Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est une prodrogue inactive. Son métabolite actif est un agent alkylant : la moutarde phosphoramidate. Cette moutarde phosphoramidate est d'autant plus métabolisée que le taux intracellulaire de l'enzyme aldéhyde déshydrogénase (ALDH) est faible. Elle est ainsi produite de façon abondante dans les cellules ayant un faible taux d'ALDH (lymphocytes activés) où elle exerce un fort pouvoir cytotoxique. Inversement, dans les cellules à forts taux d'ALDH, la cytotoxicité du cyclophosphamide est bien moindre (cellules hématopoïétiques, épithélium hépatique et intestinal). Il a ainsi été démontré que le cyclophosphamide à fortes doses permet une déplétion quasi sélective des lymphocytes alloréactifs lorsqu'il est administré à J3 +/- J4 post greffe. Il semblerait par ailleurs qu'à fortes doses, le cyclophosphamide favorise la survie et l'expansion des lymphocytes T régulateurs qui possèdent de forts taux d'ALDH (9).

- **Le cyclophosphamide en post allogreffe haploidentique**

L'équipe de Baltimore fut l'une des premières à développer cette approche (10). Leur protocole consistait en :

- Un conditionnement non myéloablatif avec Cyclophosphamide (14.5mg/kg/j de J-6 à J-5), Fludarabine (30mg/m²/j de J-6 à J-2) et une irradiation corporelle totale à 2 Gy à J-1
- Un greffon de moelle non manipulée haploidentique
- Une immunosuppression par administration de PT-Cy (50mg/kg/j à J3 et J4) associée à partir de J5 à du Tacrolimus et du MMF.

Chez des patients atteints d'hémopathies à haut risque, le taux de prise de greffe s'élevait à plus de 90%, le taux de GVHD aiguë de grade II-IV à environ 35% et le taux de GVHD aiguë de grade III-IV était inférieur à 10%. Il y avait peu de GVHD chronique (moins de 5%) et une mortalité non liée à la greffe de moins de 15% à 1 an. Néanmoins, le taux de rechute était supérieur à 45%. (10,11)

Plusieurs autres équipes ont également rapporté leurs résultats après greffe de moelle osseuse ou de CSP en situation haploidentique non T déplétée et avec utilisation de PT-Cy. Les conditionnements utilisés étaient d'intensité très diverse : conditionnement non myéloablatif de type Baltimore (Gênes) (12), conditionnement myéloablatif de type FB4 à base de Fludarabine et de Busulfan (Atlanta) (13), conditionnement myéloablatif à toxicité réduite à base de Thiotépa (Gênes et MD-Anderson, Houston) (14,15).

De nombreuses autres études ont depuis lors appuyé ces résultats dans le cadre d'hémopathies myéloïdes mais également dans un contexte d'hémopathies lymphoïdes. Que ce soit pour la prise en charge du lymphome B diffus à grandes cellules (16) ou du lymphome de Hodgkin (17), les taux de GVHD aiguës étaient sensiblement similaires à ceux retrouvés en cas de greffe

HLA compatible. Par contre, les taux de GVHD chronique étaient systématiquement inférieurs en cas de greffe haploidentique avec PT-Cy qu'au décours des autres types de greffe.

- **La reconstitution immunitaire post PT-Cy**

Lorsque l'on compare la reconstitution immunitaire après PT-Cy dans la greffe haploidentique à celle observée en post-greffe HLA-identique, on constate que les taux de cellules T CD4⁺, CD8⁺ et NK à J+30 et J+60 étaient souvent plus bas au décours des greffes haploidentiques qu'au décours d'une greffe HLA identique, bien que cette différence s'atténuait rapidement ensuite (18). Le ratio du taux de lymphocytes T régulateurs sur le taux de lymphocytes T conventionnels était plus élevé jusqu'à 90 jours post-greffe en cas de greffes haploidentiques, ce qui était associé à un taux plus faible de GVHD chronique.

C'est ainsi que l'administration du cyclophosphamide à fortes doses en post-greffe a métamorphosé les pratiques de la greffe haploidentique en diminuant fortement la mortalité liée au traitement. Dans le cadre de ces greffes avec incompatibilités HLA, la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) est l'élément majeur qui assombrit les résultats. Or le PT-Cy a permis de diminuer considérablement l'incidence de la GVHD aiguë et chronique extensive. L'autre atout de cette procédure est que le conditionnement proposé par l'équipe de Baltimore est un conditionnement non-myéloablatif. Le risque de toxicité en est alors notablement réduit, rendant plus accessible la greffe haploidentique aux sujets les plus âgés ou atteints de comorbidités, greffe réservée jusque-là aux sujets jeunes.

c) La double immunosuppression : PT-Cy et SAL

Dans le domaine de l'allogreffe de CSH, l'administration de SAL a des indications bien précises. Il est recommandé de l'administrer lors des greffes phénoïdiques ou lors des greffes génoïdiques avec un greffon de CSP et un conditionnement de type MAC. Le SAL permet dans ces cas-là de diminuer significativement le taux de GVHD aiguë sévère (grade III-IV) et surtout le taux de GVHD chronique extensive. Cette diminution de l'incidence de GVHD aiguë sévère et de GVHD chronique extensive ne permet cependant pas d'aboutir à une diminution de la mortalité liée au traitement (Treatment Related Mortality, TRM) ni à une augmentation de la survie globale (Overall Survival, OS) dans les études randomisées puisque le corollaire en est une augmentation du risque infectieux et du risque de rechute (19–22).

Dans le contexte de greffe haploïdique où les conflits immunologiques sont plus importants augmentant ainsi le risque de GVHD, la question de la pression immunosuppressive est importante à résoudre. La description initiale du protocole Baltimore utilisait un greffon de moelle osseuse réputé, en situation HLA identique, être moins pourvoyeur de GVHD aiguë et surtout chronique que le greffon de CSP. Cependant, l'utilisation d'un greffon de CSP s'est étendue, initialement pour des raisons pratiques – l'accès au bloc opératoire étant difficile pour beaucoup de centres – et secondairement dans le but de renforcer l'éventuel effet GVL. A l'instar des greffes HLA identiques, la question de rajouter du SAL au PT-Cy en cas d'utilisation d'un greffon de CSP et non de MO s'est donc posée.

Plusieurs études rétrospectives se sont intéressées à cette double stratégie immunosuppressive comprenant SAL et PT-Cy au décours, notamment, de greffes haploïdiques de CSP (Tableau 2).

Les études rétrospectives évaluant l'intérêt de l'association PT-Cy + SAL et portant sur un petit nombre de patients ont rapporté des chiffres modérés de GVHD aiguë et chronique, mais peu

différents des chiffres attendus avec PT-Cy seul. De plus, les taux d'infections, de TRM et notamment de décès par infection étaient très élevés, posant la question de la toxicité de l'ajout du SAL au PT-Cy.

Référence	Nombre de patients	Conditionnement	Greffon	aGVHD II-IV	aGVHD III-IV	cGVHD modérée à sévère	Infections (à un an)	NRM (à deux ans)	Décès secondaires à une infection
Law et al., BBMT, 2018 (23)	50	RIC	CSP	20,3%	5,2%	15,5%	Réactivation CMV 74% Maladie à CMV 11,5% Réactivation EBV 61,8% PTLD 5,8%	38,2%	18%
Peric et al., BMT, 2020 (24)	80	TBF si RC TEC puis RIC si R/R	CSP	30%	16%	16%	Réactivation CMV 65% Maladie à CMV 1,25% Réactivation EBV 50% PTLD 5%	26%	65%
Salas et al., BMT, 2020 (25)	270 dont 19% haplo-identiques	RIC	CSP	37%	8%	15%	Réactivation CMV 77% Maladie à CMV 4% Réactivation EBV 60% PTLD 12%	36%	23%
Alanazi et al., Acta Haematol, 2021 (26)	159 dont 12% haplo-identiques	MAC 36% RIC 64%	CSP 99% MO 1%	23%	4%	19%	Pas de données	46% chez les haplo	36%

Tableau 2 : études analysant l'association de SAL et de PT-Cy en prophylaxie de la GVH. CSP : cellules souches périphériques, MO : moelle osseuse, MAC : conditionnement myéloablatif, RIC : conditionnement d'intensité réduite, TBF : Thiotépa Busulfan Fludarabine, RC : rémission complète, TEC : Thiotépa Etoposide Cyclophosphamide, R/R : en rechute ou réfractaire, CMV : cytomégalovirus, EBV : Epstein-Barr Virus, PTLD : post transplant lymphoproliferative disease

III. La pression thérapeutique : le choix du conditionnement

Le choix du conditionnement interfère dans la stratégie décisionnelle lors d'une greffe haploidentique. Le conditionnement a en effet un triple rôle : un rôle cytotoxique contre les cellules tumorales et la maladie résiduelle, un rôle immunosuppresseur (qui s'ajoute à celui généré par le traitement immunosuppresseur) et, dans une moindre mesure, un rôle de déplétion médullaire (faire de la place pour l'implantation du greffon et favoriser la prise de greffe). Pour

simplifier, plus on augmente l'intensité du conditionnement, plus on diminue les risques de rejet et de rechute, mais plus il est toxique. A l'inverse, plus on diminue le conditionnement, moins il est toxique, mais plus on augmente le risque de rejet et de rechute. C'est la raison pour laquelle plusieurs comparaisons rétrospectives entre conditionnements RIC et MAC ont montré des survies similaires, mais avec des causes de décès différentes (TRM avec les conditionnements MAC versus rechute avec les conditionnements RIC). Les greffes de CSH haploidentiques de MO ou de cellules souches périphériques (CSP) non T déplétées ex vivo, avec administration de PT-Cy ont été évaluées par différentes équipes de façon prospective ou rétrospective avec des conditionnements variés :

- **Conditionnements non myéloablatifs** (NMA) basés sur de la Fludarabine, du Cyclophosphamide et de l'ICT (conditionnement de type Baltimore)
- **Conditionnements d'intensité réduite** (RIC) basés sur l'association Fludarabine, Thiotépa, Busulfan ou Alkeran,
- **Conditionnements myéloablatifs** (Busulfan, Fludarabine ou ICT, Cyclophosphamide) ou conditionnements myéloablatif à toxicité réduite (Reduced toxicity Conditioning ; RTC)

Dans ces études, le PT-Cy est utilisé comme prévention de la GVHD aiguë et chronique. Les principaux résultats des greffes haploidentiques selon les conditionnements sont les suivants (Tableau 3) :

- **Survenue de GVHD** : le taux de GVHD aiguë II-IV est d'environ de 40 % avec les CSP contre 20-25 % avec la MO avec des conditionnements MAC. Le taux de GVHD aiguë II-IV est de 23-60 % avec les CSP contre 12-35 % avec la MO avec des conditionnements RIC. Les greffes de CSP semblent donc pourvoyeuses d'une augmentation de l'incidence de GVHD aiguë de grade II-IV (surtout II-III) quel que soit le type de conditionnement. Les taux de GVHD chronique étaient particulièrement

faibles dans les NMA/RIC comparés aux MAC/RTC, lesquels restent globalement bas (27,28).

- **Rechute** : dans ces études rétrospectives, le taux de rechute semble élevé quels que soient l'intensité du conditionnement et le type de greffon, mais avec des taux particulièrement élevés avec les conditionnements NMA ou RIC. Cependant, il est important de rapporter ces risques de rechutes, non seulement à l'intensité du conditionnement et au type de greffon, mais également à l'hémopathie sous-jacente. En effet, le score de risque de la maladie tumorale (Disease Risk Index, DRI) est un facteur pronostique majeur du devenir post-greffe. Des études comparant les greffes haploidentiques vs génoidentiques vs phénoïdentiques à score de risque comparable montraient un devenir au moins similaire des greffes haploidentiques, comparés aux phénoïdentiques (35–38)

Greffon	Conditionnement	Référence	Protocole de conditionnement	Prise de greffe	GVHD aiguë II-IV	GVHD chronique	NRM à un an	Rechute à deux ans
MO	NMA	Baltimore (10,11) Luznik et al (2008) Brunstein et al. (2011)	Cyclophosphamide (14,5 mg/kg), Fludarabine (30mg/ m ²) et ICT 2 Gy	90%	35%	<5%	<15%	45%
	MAC/RTC	Gènes (29) Raiola et al. (2013)	Thiotépa 10 mg/kg, Busilvex 9,6 mg/kg, Fludarabine 150 mg/m ²	92%	12%	10%	12%	31%
MD Anderson (14) Ciurea et al. (2012)		Thiotépa 10 mg/kg, Fludarabine 160 mg/m ² , Melphalan 140 mg/m ²	94%	20%	7%	16%	34%	
CSP	RIC	Sugita et al. (30)	Busulfan (6,4mg/kg) Cyclophosphamide (14,5 mg/kg), Fludarabine (30mg/ m ²) et ICT 2 Gy	87%	23%	15%	19%	45%
		Raj et al. (31)	Fludarabine (30mg/ m ²), Cyclophosphamide (14,5 mg/kg), ICT 2Gy	96%	61%	18%	17%	28%
	MAC/RTC	Atlanta (13,32,33) Solomon et al. (2015)	Fludarabine (30mg/m ²), ICT 150 Gy	100%	43%	32%	2%	24%
		Bashey et al. (2013)	Busulfan 110 à 130mg/ m ² J-7 à J-4, Fludarabine 25mg/ m ² J-6 à J-2, Cyclophosphamide 14,5mg/ kg J-3 à J-2	98%	30%	4% sévère 38% extensive	4%	33%
		Bashey et al. (2016)	Deux régimes : (n=21)Fludarabine (25mg/m ²)J-6 à J-2, Busulfan (110 à 130mg/m ²)J-7 àJ-4, Cyclophosphamide (14,5 mg/kg)J-3àJ-2 OU (n=25) Fludarabine (30mg/m ²)J-7 à J-5, ICT 150 Gy J-4àJ-1, deux par jour	97%	41%	31% modérée à sévère ; 7% sévère	17%	29%
		Milan (34) Cieri et al. (2015)	Treosulfan (14mg/m ²), Fludarabine (30mg/m ²), melphalan (70mg/m ²)	100%	15%	20%	17%	35%

Tableau 3 : Études rétrospectives non comparatives utilisant un greffon MO ou CSP et avec des conditionnements NMA/RIC ou MAC. MO : moelle osseuse ; CSP : cellules souches périphériques ; NMA : conditionnement non myéloablatif ; MAC : conditionnement myéloablatif ; RTC : conditionnement à toxicité réduite ; RIC : conditionnement à intensité réduite ; ICT : irradiation corporelle totale ; GVHD : maladie du greffon contre l'hôte ; NRM : mortalité non liée à la rechute. NB : dans l'étude de Brunstein et al (2011) 28 patients reçoivent du Cy 50mg/kg à J3 ; 40 patients en reçoivent à J3 et J4 : pas de différence de taux de aGVHD II-IV ni III-IV mais moins de cGVHD extensive à un an lorsque le Cy est administré deux jours (5% vs 25%, HR 0,21 p=0,05)

IV. Le choix du type de greffon dans l'approche immunosuppressive avec PT-Cy

Dans le domaine de l'allogreffe haploidentique avec déplétion T in vivo, deux approches ont été majoritairement développées et décrites ci-dessus : l'équipe de Pékin utilisait du SAL à forte doses et un mélange de greffon de MO primée par du G-CSF et de CSP ; l'équipe de Baltimore utilisait du PT-Cy et un greffon de MO.

Dans le cadre de l'approche par PT-Cy privilégiée actuellement par la plupart des centres greffeurs, le greffon utilisé par l'équipe du John Hopkins Hospital était donc un greffon issu de moelle osseuse (MO), raison pour laquelle les sociétés savantes de greffe de CSH recommandaient initialement l'utilisation de ce type de greffon. Néanmoins, pour des raisons pratiques (accessibilité au bloc opératoire, rapidité, habitude de service), pour minimiser le caractère invasif du don (en évitant une anesthésie générale au donneur notamment), pour favoriser la prise de greffe (myélofibrose, DSA, grande différence de poids entre donneur et receveur, mismatch ABO majeur nécessitant de désérythrocyter le greffon), et pour favoriser l'effet GVL (maladie à haut risque de rechute, conditionnement NMA, maladie non contrôlée), de plus en plus de centres se sont tournés vers les greffons de cellules souches périphériques (CSP) qui sont aujourd'hui la source de greffon majoritaire en France, tous types de donneurs confondus.

De nombreuses études rétrospectives ont comparé l'impact du choix du greffon sur la prise de greffe, la survenue de GVH, la rechute et la survie globale (Tableau 4).

- **Reconstitution hématologique :** de façon surprenante, la reconstitution en polynucléaires neutrophiles (21 jours en moyenne avec un greffon de MO, 20 jours avec un greffon de CSP, $p=0,18$) ou en plaquettes (29 jours avec un greffon de MO, 27 jours avec un greffon de CSP, $p=0,13$) est similaire quel que soit le type de greffon (39). En situation géno- ou phénoïdente, le délai médian de sortie d'aplasie est de 12 jours

pour les CSP et 18 jours pour la MO. Le délai de sortie d'aplasie post-greffe haploidentique de MO ou de CSP se rapproche donc de celui d'un greffon de MO en situation HLA identique. Les greffons de CSP contenant 2 à 4 fois plus de cellules souches CD34⁺ qu'un greffon de MO, il est étonnant que le délai de sortie d'aplasie soit identique avec les deux sources de greffon. Il est probable que le PT-Cy utilisé atténue l'effet induit par la richesse en cellules CD34⁺, mais le mécanisme n'est pas totalement élucidé.

- **Survenue de GVHD :** Dans des premières études de greffes haploidentiques comptant de faibles effectifs comparant MO versus CSP après conditionnement NMA, le taux de GVH aiguë II–IV était de 33-40 % avec les CSP contre 25-33 % avec de la MO. Dans les études suivantes portant sur un nombre plus important de patients et étudiant à la fois des conditionnements NMA/RIC et des conditionnements MAC, le taux de GVH aiguë II–IV était d'environ de 40 % avec les CSP contre 20-25 % avec la MO. Les greffes de CSP semblent donc pourvoyeuses d'une augmentation de l'incidence de GVHD aiguë de grade II–IV (surtout de grade II–III) quel que soit le type de conditionnement, mais peut-être de façon plus marquée après conditionnement MAC. En revanche, l'impact sur la GVH chronique est plus variable (27,28).
- **Rechute :**
 - Conditionnement NMA/RIC : deux études ont rapporté un taux de rechute plus élevé avec greffon de MO vs CSP, notamment chez les patients atteints de leucémie aiguë. (39,42)
 - Conditionnement MAC : dans les études plus récentes comprenant des conditionnements myéloablatifs, le taux de rechute entre les patients recevant des greffons issus de MO et des greffons issus de CSP était similaire.

- **Survie** : les survies sont comparables après greffes de MO ou de CSP, quel que soit le conditionnement.

CONDITIONNEMENT	Effectif	GVHDA (II-IV)	GVHDc	Rechute	OS
NMA					
Castagna, BBMT, 2014 (40)	CSP=23 MO=46	33% 25%	13% 13%	Pas de différence	Pas de différence
Bradstock, BBMT, 2015 (41)	CSP=23 MO=13	49% 55%	32% 28%	24% 44%	83% 53%
O'Donnel, BMT, 2016 (42)	CSP =43 MO=43	40% 33% (0% de III- IV)	19% 23% (5% de III-IV)	24% 58%	66% 58%
RIC ou NMA+MAC					
Bashey, JCO, 2017 (43)	CSP=190 dont 56% RIC MO=481 dont 82% RIC	42% 25%	41% 20%	Supérieur dans le groupe LA et MO	57% 54%
Ruggeri, Cancer, 2018 (28)	CSP=191 dont 61% RIC MO=260 dont 59% RIC	38% 21%	32% 36%	22% 26%	56% 55%
Mussetti, BMT, 2018 (27)	CSP=121 dont 81% MAC MO=113 dont 52% MAC	41% 26%	33% 6%	33% 37%	58% 62%
Nagler, Leukemia, 2020 (35) LAL	CSP=157 dont 70% MAC MO=157 dont 87% MAC	36% 26%	31% 28%	30% 29%	51% 63%
Bazarbachi, BJH, 2020 (44) LH et LNH	CSP= 255 MO= 219 Dont 23% MAC	Augmenté si CSP vs. MO	Pas de différence	Pas de différence	Pas de différence
RIC+NMA					
Mariotti, BBMT, 2019 (45)	CSP=38 dont 92% NMA MO=53 dont 38% RIC	29% 21%	9% 7%	18% 25%	74% 62%
MAC					
Bashey, BBMT, 2016 (37)	CSP=52 MO=62	Pas comparé	25% 31%	Pas comparé	Pas comparé

Tableau 4 : Études rétrospectives comparant MO vs CSP lors de greffes haploidentiques en fonction des conditionnements
MO : moelle osseuse ; CSP : cellules souches périphériques ; NMA : conditionnement non myéloablatif ; MAC : conditionnement myéloablatif ; RTC : conditionnement à toxicité réduite ; RIC : conditionnement à intensité réduite ; ICT : irradiation corporelle totale ; GVHD : maladie du greffon contre l'hôte ; NRM : mortalité non liée à la rechute ; LA : leucémie aiguë ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LH : lymphome hodgkinien ; LNH : lymphome non hodgkinien

Une méta-analyse de Yu et al. publiée en 2019 reprend les résultats de 1759 patients traités par allogreffe haploidentique (46). 462 patients ont reçu un greffon issu de CSP contre 1297 un greffon de MO. L'étude montrait une incidence plus élevée de GVH aiguë grade II-IV (OR=1,74 ; 95% CI 1,03-2,94), une incidence plus élevée de GVH aiguë grade III-IV (OR=1,78 ; 95% CI 1,31-2,41) et un meilleur taux de prise de greffe (OR=1,84 ; 95% CI 1,01-3,18) dans le groupe de patient recevant un greffon de CSP. Il n'y avait cependant pas de différence en termes d'incidence de rechute, de survie globale à deux ans et de survie sans maladie. Il n'y avait pas non plus de différence de taux de GVH chronique. Néanmoins, il n'y avait pas de distinction faite entre les différentes intensités de conditionnement.

Aujourd'hui, il n'existe pas de recommandation tranchée sur l'utilisation d'un type de greffon par rapport à un autre. C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse.

IMPACT DE LA SOURCE DU GREFFON ET DE L'AJOUT DE SERUM ANTI-LYMPHOCYTAIRE SUR LE DEVENIR DES PATIENTS ALLOGREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES AVEC UN DONNEUR FAMILIAL HAPLOIDENTIQUE ET UNE PROPHYLAXIE DE LA MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HOTE PAR CYCLOPHOSPHAMIDE POST TRANSPLANTATION

RESUME

Contexte : L'utilisation d'un greffon de cellules souches périphériques mobilisées (CSP) ou d'un greffon de moelle osseuse (MO) dans le cadre de transplantation de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur haploidentique avec cyclophosphamide post-transplantation (PT-Cy) en prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) est débattue. En outre, l'intérêt de l'ajout de sérum anti-lymphocytaire à la prophylaxie de la GVHD est inconnu.

Patients et méthodes : 1343 patients adultes ont reçu une greffe de donneur familial haploidentique non manipulé dans 37 centres français de mai 2012 à décembre 2019 pour la prise en charge d'une hémopathie maligne. 371 patients (27.6%) ont reçu un greffon de MO, 776 (57.7%) ont reçu un greffon de CSP sans SAL et 197 (14.7%) ont reçu un greffon de CSP avec ajout de SAL au conditionnement. Un score de propension a été utilisé pour rendre comparables les différents groupes étudiés.

Résultats : Le suivi médian était de 28,4 mois. La GVHD chronique étendue, la prise de greffe et la récupération des plaquettes étaient similaires dans les 3 groupes. La GVHD aiguë de grades II-IV et celle de grades III-IV étaient plus faibles dans le groupe MO que dans le groupe CSP (respectivement 28% vs 38% pour la aGVHD II-IV, $p=0.001$; 7% vs 16% pour la aGVHD 3-4, $p=0.0006$). La GVHD aiguë de grades III-IV et la mortalité liée aux toxicités (TRM) étaient plus faibles dans le groupe MO que dans le groupe CSP+SAL (respectivement 7% vs 18% pour la aGVHD 3-4, $p=0.0006$; 19% vs. 31% pour la TRM, $p=0.004$). Tous les résultats étaient similaires dans les groupes CSP et CSP+SAL. Dans le sous-groupe leucémie aiguë et maladie myéloïde et après un conditionnement non myéloablatif de type Baltimore, le risque de rechute était deux fois plus important avec un greffon de MO (51%, intervalle de confiance (IC) [39-64%]) qu'avec un greffon de CSP (23%, IC [15-30%]). Inversement, le risque de GVHD aiguë

était deux fois plus élevé avec une greffe de CSP (40% pour aGVHD II-IV ; 14% pour aGVHD III-IV) qu'avec une greffe de MO (21% pour aGVHD II-IV ; 8% pour aGVHD III-IV), d'où des taux de survie globale (OS) (48%, IC [37-64%] and 57%, IC [49-67%] pour les groupes MO et CSP respectivement) et de survie sans GVHD et sans rechute (GRFS) comparables (25%, IC [17-40%] and 38%, range [31-48%] pour les groupes MO et CSP respectivement). D'autre part, avec un conditionnement intensifié, le risque de rechute était similaire avec un greffon de MO ou un greffon de CSP mais le risque de GVHD aiguë 3-4 restait plus élevé avec un greffon de CSP qu'avec un greffon de MO (HR=2 ; IC [1.17-3.44] ; p=0.012), induisant une tendance à une TRM plus élevée (HR=1.35 ; IC [0.91-2.01]; p=0.14).

Conclusions : Nous confirmons dans cette large étude rétrospective que le risque de maladie du greffon contre l'hôte aiguë est augmenté après l'utilisation d'un greffon de cellules souches périphériques comparativement à un greffon de moelle osseuse, et ce indépendamment de l'intensité du conditionnement ou du type d'hémopathie. L'ajout de sérum anti-lymphocytaire n'apporte pas de bénéfice au patient. Utiliser un greffon de CSP chez des patients atteints d'une LA ou d'une pathologie myéloïde et recevant un conditionnement non myéloablatif réduit le risque de rechute mais augmente le risque de GVHD aiguë.

INTRODUCTION

Au cours de la dernière décennie, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) haploidentiques est devenue une pratique répandue pour les patients atteints d'hémopathies malignes pour lesquels aucun donneur compatible n'a été trouvé.

La possibilité d'utiliser un greffon ne nécessitant aucune manipulation préalable, après n'importe quel type de conditionnement (du conditionnement non-myéloablatif au conditionnement myéloablatif), a considérablement simplifié la procédure et réduit la toxicité pour les patients. Deux approches médicamenteuses des greffons non T-déplétés mais avec déplétion T in vivo ont été proposées : La déplétion T par sérum antilymphocytaire (SAL) à forte dose décrite par l'équipe de Pékin (1,2) et la déplétion T par cyclophosphamide post-greffe (PT-Cy) développée par l'équipe de Baltimore (3,4). Initialement, l'équipe de Baltimore utilisait un greffon de moelle osseuse (MO) et un conditionnement non-myéloablatif (NMA). Cependant, pour des raisons pratiques et afin d'obtenir un greffon plus riche en cellules souches, les cellules souches périphériques mobilisées (CSP) sont progressivement devenues la source de greffon la plus utilisée aujourd'hui. Quelques études rétrospectives ont suggéré que le risque de rechute était accru chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) recevant un conditionnement NMA et une greffe médullaire, mais la prise de greffe restait similaire entre le greffon de MO et le greffon de CSP (5). En outre, d'autres études rétrospectives plus importantes combinant des patients traités avec un conditionnement d'intensité réduite (RIC) et des patients traités avec un conditionnement myéloablatif (MAC) ont mis en évidence une incidence accrue de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë (aGVHD) lors de l'utilisation de CSP (6-8), ce qui a soulevé la question de l'intérêt de l'adjonction de SAL au PT-Cy pour la prophylaxie de la GVHD. Les résultats de la greffe de CSH dépendent de nombreux paramètres, notamment le score de risque de la maladie (Disease Risk Index, DRI), l'âge du receveur,

l'intensité du conditionnement, le type de greffon, l'intensité de l'immunosuppression, etc. Les facteurs qui diminuent le risque de rechute sont corollairement associés à un risque accru de toxicité.

Actuellement, il n'y a pas de consensus sur l'utilisation d'un greffon médullaire ou d'un greffon de CSP et sur l'intérêt du SAL dans le cadre de la greffe haploidentique. Nous rapportons l'expérience de la Société Française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) en comparant rétrospectivement l'utilisation de MO vs CSP vs CSP + SAL chez 1343 patients. En outre, une analyse de sous-groupes comprenant les patients atteints de leucémie aiguë (LA) ou de pathologies myéloïdes a été réalisée en fonction de l'intensité du conditionnement. Un score de propension a été utilisé pour rendre ces différents groupes comparables. À notre connaissance, cette étude est la plus grande cohorte rapportée à ce jour.

PATIENTS ET MÉTHODE

Plan de l'étude

Il s'agit d'une analyse rétrospective basée sur un registre des données de la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC).

Patients

Les patients éligibles étaient âgés d'au moins 18 ans et ont reçu un greffon non T déplété provenant d'un donneur familial haploidentique, entre mai 2012 et décembre 2019 dans 37 centres français. Ils étaient traités pour une leucémie aiguë myéloïde (LAM), une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), un syndrome myélodysplasique, un syndrome myéloprolifératif, une leucémie lymphoïde chronique, un lymphome non hodgkinien, un lymphome hodgkinien ou un myélome multiple. Les conditionnements ont été classés en conditionnements myéloablatifs (MAC), d'intensité réduite (RIC) et non myéloablatifs (NMA) de type Baltimore, tels que préalablement définis dans d'autres études de référence. (3,4,9)

Le risque de la maladie a été évalué grâce au score DRI (Disease Risk Index) (10). Cet index prend en compte le type de maladie, le statut de la maladie au moment de la greffe, le risque cytogénétique pour les leucémies et le syndrome myélodysplasique d'une part, et le type de maladie et le statut de la maladie au moment de la greffe pour les lymphomes d'autre part.

La prophylaxie de la GVHD consiste en une dose élevée de Cyclophosphamide en post-transplantation pour tous les patients (PT-Cy à 50mg/Kg pendant deux jours) associée à un traitement par anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) et Mycophénolate mofétil (MMF).

Le SAL a été ajouté chez certains patients ayant reçu un greffon de CSP.

Le comité d'éthique de la SFGM-TC a approuvé cette étude. Tous les patients ont fourni un consentement écrit et éclairé afin que leurs données soient utilisées pour la recherche clinique,

conformément à la Déclaration d'Helsinki modifiée et aux directives de bonnes pratiques cliniques.

Analyses statistiques et critères d'évaluation

Les caractéristiques des patients sont décrites en utilisant la médiane et l'écart interquartile pour les variables quantitatives et le nombre et les pourcentages pour les variables qualitatives. Les caractéristiques des patients ont été comparées entre les différents groupes d'intérêt en utilisant le test de Kruskal Wallis ou le test exact de Fisher.

La survie globale a été définie comme le temps écoulé entre la transplantation et le décès. La survie sans GVHD et sans rechute (GRFS) a été définie comme le temps écoulé entre la transplantation et la rechute de la tumeur maligne sous-jacente, la GVHD de grades III-IV, la GVHD chronique étendue ou le décès (11,12).

La prise en compte des risques compétitifs a été nécessaire pour un certain nombre de critères de jugement de la greffe. La rechute a été définie à partir de la preuve de la réapparition de la maladie (morphologique, cytogénétique ou moléculaire) après une période de rémission complète, en considérant le décès sans rechute comme un événement compétitif. Le délai jusqu'à la survenue de la GVHD a été défini comme le délai écoulé entre la greffe et la survenue de la GVHD de grades II-IV, la GVHD de grades III-IV ou la GVHD chronique étendue, en considérant le décès sans GVHD comme un événement compétitif. Les GVHD aiguë et chronique ont été évaluées selon leur grade, défini respectivement par les critères de Seattle Glucksberg modifiés (13) et par les critères de Seattle révisés (14). Les toxicités ont été évaluées selon les Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute. La mortalité liée aux toxicités (TRM) a été définie comme le temps écoulé entre la transplantation et le décès due à la transplantation – le décès dû à une autre cause, en particulier lié à une rechute, étant considéré comme un événement compétitif. La mortalité liée à l'infection a été

définie comme le temps écoulé entre la transplantation et le décès lié à l'infection – le décès dû à une autre cause étant considéré comme un critère concurrent. Le délai de récupération des plaquettes a été défini comme le temps écoulé entre la transplantation et la récupération des plaquettes, définie comme une numération plaquettaire supérieure à 20 G/L sans transfusion au cours des sept jours précédents, dans le sous-groupe de patients atteints de thrombopénie et en considérant le décès sans récupération des plaquettes et l'absence de récupération des plaquettes après 100 jours comme des critères compétitifs. Le délai de récupération des neutrophiles a été défini comme le temps écoulé entre la transplantation et la récupération des neutrophiles (définie comme un nombre de neutrophiles supérieur à 500/mm³ pendant trois jours consécutifs, dans le sous-ensemble des patients atteints de neutropénie et en considérant le décès sans récupération des neutrophiles et l'absence de récupération des neutrophiles après 100 jours comme des critères d'évaluation compétitifs).

Pour la comparaison des trois groupes, une analyse basée sur le score de propension a été effectuée pour éviter le biais de confusion lié à la conception observationnelle de l'étude. Le score de propension est défini comme la probabilité d'être exposé au traitement conditionnellement aux caractéristiques observées du sujet avant l'exposition. Conditionnellement au score de propension, la distribution de ces caractéristiques observées est ainsi indépendante de l'exposition au traitement (comme c'est le cas dans les essais contrôlés randomisés pour les caractéristiques observées ou non). L'estimation de l'effet de l'exposition (i.e. le type de greffon et l'administration ou non de SAL) a été ensuite effectuée par la méthode de pondération, consistant à attribuer à chaque sujet un poids calculé en fonction de la valeur du score de propension, de manière à obtenir une pseudo-population dans laquelle les caractéristiques initiales des sujets des différents groupes sont équilibrées. Les covariables incluses dans le modèle de score de propension sont des facteurs ayant un effet pronostique sur un ou plusieurs des critères d'évaluation. Pour ce qui est des comparaisons par paire entre les

trois groupes de la population totale, sept covariables ont été incluses, à savoir l'âge, le score DRI, la mismatch ABO, la mismatch de sexe, le sexe du donneur, le statut CMV du receveur, le régime de conditionnement (conditionnement NMA de type Baltimore, RIC, MAC). Pour les analyses de sous-groupes au sein d'un conditionnement spécifique, la variable conditionnement n'a pas été incluse dans le modèle de score de propension.

Les comparaisons entre les trois groupes sur ces paramètres ont ensuite été effectuées à l'aide de modèles de risques proportionnels de Cox pondérés, ou de modèles de risques proportionnels de Cox pondérés spécifiques à la cause, en cas de paramètres compétitifs.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R et le seuil de significativité a été défini par une valeur p inférieure à 0.05.

RESULTATS

Caractéristiques des patients et du greffon

1343 patients ont été rapportés. 371 patients (27.6%) ont reçu un greffon de MO, 776 (57.7%) ont reçu un greffon de CSP sans SAL et 197 (14.7%) ont reçu un greffon de CSP avec, de surcroît, administration de SAL (Tableau 1). L'âge médian au moment de la transplantation était de 56 ans (de 40.7 à 63.7 ans). Les patients étaient traités pour une leucémie aiguë (56%) ou une autre hémopathie myéloïde (24%) ou lymphoïde (20%). Les receveurs de greffon médullaire étaient plus jeunes (âge médian de 51 ans) que les receveurs de CSP (58 ans) et de CSP+SAL (56 ans) ($p < 0.0001$). Les patients du groupe CSP+SAL avaient un score DRI élevé pour 29.9% d'entre eux contre 19.1% (MO) et 19.7% (CSP), et très élevé dans 6.7% d'entre eux contre 1.5% (MO) et 2.2% (CSP) ($p < 0.0001$). Le conditionnement MAC était plus fréquemment utilisé dans le groupe MO (41%) que dans le groupe CSP (24.2%) et CSP+SAL (35.5%) ($p < 0.0001$). Le suivi médian était de 28.4 mois.

Prise de greffe et récupération des plaquettes

Le délai médian de récupération des polynucléaires neutrophiles était similaire dans les trois groupes (20 jours pour les groupes MO, CSP et CSP+SAL). Le délai médian de récupération des plaquettes était plus court pour les groupes MO et CSP+SAL que pour le groupe CSP (25.7 contre 26.6 jours respectivement). La prise de greffe à 1 mois a été obtenue dans 90.0 %, 89% et 89.5 % des cas après greffon de MO, CSP et CSP+SAL respectivement.

GVHD aiguë et chronique

L'incidence cumulée (IC) de la GVHD aiguë de grades II à IV à trois mois était de 28.1% dans le groupe MO, 38.3% dans le groupe CSP, 34.4% dans le groupe CSP + SAL ($p = 0.001$). L'IC

de la aGVHD de grades III à IV à trois mois était de 7.7% dans le groupe MO, 16.0% dans le groupe CSP, 17.5% dans le groupe CSP+SAL (p=0.0006). L'IC de la GVHD chronique extensive à deux ans était de 10.6% dans la population globale. L'IC de la GVHD chronique extensive à deux ans était similaire dans les trois groupes. Après analyse avec pondération, les risques de GVHD aiguë de grades II-IV et III-IV étaient plus faibles chez les patients avec greffon de MO que chez les patients avec greffon de CSP (HR=0.66, IC [0.52-0.83], p=0.0005 pour aGVHD II-IV et HR=0.49, IC [0.32-0.74], p=0.0007 pour aGVHD III-IV). Le risque de GVHD aiguë III-IV était plus faible chez les patients du groupe MO que chez les patients du groupe CSP+SAL (HR=0.48 range [0.27-0.85], p=0.012 for aGVHD III-IV). (Tableau 2)

Mortalité liée aux toxicités (TRM)

Dans la population globale, l'incidence cumulée de la mortalité liée aux toxicités différait selon le type de greffon : 19 %, 25 % et 31 % (p=0.004) avec les greffons de MO, CSP et CSP+SAL respectivement. Mais après analyse pondérée, le risque de TRM était similaire entre les greffons de MO et de CSP (Hazard ratio (HR)=0.80 ; Intervalle de confiance (IC) [0,60-1,08], p=0.19) et entre les greffons de CSP et CSP+SAL (HR=0,79 ; IC [0,57-1,09], p=0.44). Néanmoins, le risque de TRM est resté plus faible avec les greffons de MO qu'avec les greffons de CSP+SAL (HR 0,61 ; IC [0,41-0,89], p=0.027).

Incidence des rechutes

L'incidence cumulée des rechutes à deux ans n'était pas différente dans les trois groupes : 30 % avec un greffon de MO, 26 % avec un greffon de CSP et 32 % avec un greffon de CSP et administration de SAL (p=0,22). Le score DRI étant plus élevé dans le groupe CSP+SAL et les patients du groupe MO étant plus souvent traités avec un conditionnement myéloablatif, ces résultats équivalents en termes de rechute entre les groupes laisseraient à penser que l'effet

GVL serait plus important dans le groupe CSP+SAL. Néanmoins, après pondération, il n'y avait pas de différence de risque de rechute à deux ans entre les trois groupes.

Survie globale

La probabilité de survie globale à deux ans différait selon le type de greffe : 60.3% avec un greffon de MO, 54.3% avec un greffon de CSP et 42.8% avec CSP+SAL ($p=0.0001$). Après pondération, le risque de mortalité était similaire entre le groupe MO et le groupe CSP ($HR=0.88$, IC [0.72-1.09], $p=0.24$) ou entre le groupe CSP et le groupe CSP+SAL ($HR=0.93$, IC [0.73-1.18], $p=0.53$). Il n'y avait pas non plus de différence entre les groupes CSP et CSP+SAL, mais il y avait une tendance à un risque de mortalité plus faible avec un greffon de MO qu'avec un greffon de CSP et injection de SAL ($HR=0,76$, IC [0,57-1,03], $p=0.073$), ce qui aboutit une tendance à un risque relatif d'OS plus élevé avec un greffon médullaire qu'avec un greffon de CSP et administration de SAL.

Survie sans GVHD et sans rechute (GRFS)

L'incidence cumulée de GRFS à deux ans différait également en fonction du type de greffon : 39.4 % avec un greffon de MO, 39.1 % avec des CSP et 29.3 % avec des CSP et administration de SAL ($p=0.01$). Après pondération, le risque de GVHD ou de rechute à deux ans était similaire avec un greffon de MO qu'avec un greffon de CSP et SAL ($HR=0.81$, IC [0.62-1.03], $p=0.079$). Il n'y avait pas non plus de différence en termes de risque relatif de GRFS entre les groupes MO et CSP ($HR=0.93$, IC [0.79-1.11], $p=0.43$) et entre les groupes CSP et CSP+SAL ($HR=0.96$, IC [0.77-1.18], $p=0.89$), ce qui signifie que le risque relatif de GRFS était similaire entre ces deux groupes.

Analyses de sous-groupes : comparaison entre greffon médullaire et greffon de cellules souches périphériques dans le cadre de greffes haploidentiques chez des patients atteints de leucémie aiguë ou de pathologies myéloïdes.

L'analyse de la comparaison des greffons (MO vs CSP) s'est ensuite concentrée sur un sous-groupe de maladies à haut risque de rechute (leucémie aiguë (LA) et pathologies myéloïdes).

L'ensemble des résultats ont été établis en fonction de l'intensité du régime de conditionnement.

Étant donné que l'administration de SAL ne semblait pas avoir d'effet bénéfique sur l'issue de la greffe, les patients ayant reçu du SAL ont été exclus de l'analyse.

Dans la mesure où les conditionnements d'intensité réduite (c'est-à-dire le régime TBF, Thiotépa Busulfan Fludarabine) sont bien plus intensifs que les conditionnements non myéloablatifs de type Baltimore, les conditionnements ont été groupés en deux catégories : les conditionnements NMA type Baltimore d'une part et les conditionnements plus intensifs (MAC et RIC à l'exclusion du conditionnement NMA Baltimore).

Après conditionnement NMA, l'incidence cumulée des GVHD aiguë II-IV était significativement plus élevée avec un greffon de CSP qu'avec un greffon de MO sans impact sur la TRM. L'IC de l'GVHD aiguë 3-4 et de la GVHD chronique extensive ne différait pas significativement. S'y associait une IC de la rechute significativement plus faible avec les CSP qu'avec un greffon de MO. Néanmoins, il n'y avait pas de différence en termes de GRFS et d'OS entre les deux groupes. Après pondération, le risque plus élevé de GVHD aiguë II-IV avec des CSP a été confirmé (HR= 2.24 ; IC [1.2-4.19], p=0.012) ainsi que le risque plus faible de rechute avec des CSP (HR=0.51 ; IC [0.3-0.86], p=0.012). Les risques relatifs d'OS et de GRFS sont également restés similaires entre les deux types de greffon (Tableau 3, Figure 1). Avec des conditionnements plus intensifs, l'IC d'GVHD aiguë III-IV était également plus élevé avec les CSP qu'avec un greffon de MO (7.9% pour le groupe MO et 17.2% pour le groupe CSP). Après pondération, le risque relatif de GVHD aiguë III-IV est resté plus élevé avec le

greffon de CSP qu'avec le greffon de MO (HR=2 ; range 1.17-3.44, p=0.012) sans que cela n'impacte le risque relatif de TRM ni celui GRFS (Tableau 4, Figure 2).

On notait également que le taux de patients avec reconstitution plaquettaire était plus élevé (bien que non significativement) à un mois et à quatre mois de la greffe avec les CSP qu'avec les greffons de MO et après un conditionnement Baltimore. En revanche, après des conditionnements plus intensifs, il y avait une tendance à une reconstitution plaquettaire plus élevée avec un greffon médullaire par rapport aux CSP (IC de reconstitution plaquettaire à un mois : 62.7% pour le groupe MO contre 53.4% pour le groupe CSP, p=0.21).

DISCUSSION

L'association d'un greffon médullaire avec un conditionnement non myéloablatif a représenté un tournant décisif dans les procédures de greffe de cellules souches hématopoïétiques avec donneur familial haploidentique, renversant le dogme contraignant, jusque-là de rigueur, du méga greffon enrichi en cellules CD34 après conditionnement très myéloablatif et SAL à fortes doses (12,15). Cette procédure, initiée par l'équipe de Baltimore à la fin des années 2000, était à l'origine de taux très bas de GVHD aiguë et chronique, aboutissant de facto à une faible mortalité liée au traitement (TRM). Néanmoins, la contrepartie délétère à cette faible toxicité était l'importance du taux de rechutes, en particulier chez les patients allogreffés pour une hémopathie de mauvais pronostic (3-5). Les travaux ultérieurs à ceux de l'équipe de Baltimore se sont alors orientés vers des conditionnements d'intensité plus importante, soit de façon homogène pour tous les patients, soit en adaptant l'intensité du conditionnement au score de risque de la maladie (9,16-24). Les résultats en termes de GVHD aiguë et chronique, de TRM et de GRFS étaient similaires – voire meilleurs, selon les études – à ceux établis dans le contexte des greffes phénoïdiques (MUD, Matched Unrelated Donor, greffe HLA identique, non familiale). Des études prospectives randomisées sont actuellement en cours afin de comparer différentes stratégies de greffes (que ce soit en termes de type de donneurs ou de choix de prophylaxie de la GVHD). Au niveau national, deux études ont comparé les greffes issues d'un donneur HLA identique non apparenté (MUD) avec prophylaxie de la GVHD par SAL aux greffes issues d'un donneur familial haploidentique avec prophylaxie de la GVHD par PT-Cy (HAPLO-MUD-ELDERLY NCT02623309 et MAC-HAPLO-MUD NCT03655145). Une autre étude a pour but de comparer les greffes issues d'un donneur non HLA-identique non apparenté (MMUD, Mismatched Unrelated Donor, 9/10) aux greffes issues d'un donneur

familial haploidentique, les patients recevant dans les deux groupes un même conditionnement et une même prophylaxie de la GVHD par PT-Cy (ALTER-GREF NCT03250546).

Pour des raisons initialement pratiques et à l'instar des greffes géno- ou phéno-identiques (MRD, Matched Related Donor et MUD), les greffons de CSP ont progressivement remplacé les greffons de MO dans les protocoles de greffes haploidentiques. Il existe quelques études rétrospectives comparant ces deux types de greffon pour les greffes haploidentiques. Ces études retrouvaient des taux de GVHD aiguë de l'ordre de 25% pour les transplantations avec greffon de MO contre 40% avec greffon de CSP. Mais elles portaient sur des nombres limités de patients ou ne distinguaient pas toujours les types de conditionnement (6-8,24-29). En outre, aucune étude n'avait jusqu'à présent évalué l'intérêt de rajouter du SAL au PT-Cy pour la prophylaxie de la GVHD.

Dans notre étude portant sur un nombre plus important de patients et permettant de faire des analyses de sous-groupes avec une puissance statistique suffisante, nous validons ces résultats. Le score de propension utilisé a permis de contrevenir au biais de sélection des études rétrospectives, affectant la comparabilité des groupes étudiés. Cette méthode d'appariement permet de rendre comparables les groupes étudiés sur des variables définies préalablement. Les analyses réalisées sur la population globale ont permis de mettre en évidence le fait que l'association de SAL et de PT-Cy pour la prophylaxie de la GVHD lorsqu'est administré un greffon de CSP ne permet pas de diminuer les taux de GVHD aiguë ou chronique, contrairement à ce qui a été montré dans les greffes HLA-identiques. Il semble même que l'ajout de SAL lors d'une greffe de CSP reste associé à une incidence accrue de GVHD aiguë sévère et de mortalité liée au traitement (probablement en lien avec des taux élevés d'infections sévères), comparativement aux greffes de MO, sans qu'il n'y ait parallèlement de bénéfice sur les taux

de rechutes. Ainsi, dans notre étude, l'administration de SAL en plus du PT-Cy au cours des greffes haploidentiques de CSP n'apporte pas de bénéfice.

Par ailleurs, dans les études portant sur les greffes MUD ou MRD, la prise de greffe ou la reconstitution hématologique était plus rapide avec un greffon de CSP qu'avec un greffon de MO, probablement en lien avec la plus grande richesse des CSP en cellules CD34⁺. Or dans notre étude, ce bénéfice des CSP en termes de prise de greffe ou de reconstitution plaquettaire n'a pas été retrouvé lorsque l'on analysait la population globale de greffes haploidentiques. Certes, au sein du sous-groupe des leucémies aiguës et pathologies myéloïdes et après un conditionnement non myéloablatif de type Baltimore, la reconstitution plaquettaire semble plus rapide et plus importante avec un greffon de CSP qu'avec un greffon de MO. Toutefois, il est intéressant de constater que lorsqu'un conditionnement plus intensif est utilisé, cette reconstitution plaquettaire semble être plus lente avec un greffon de CSP qu'avec un greffon de MO. Il est en effet possible que l'augmentation du taux de GVHD aiguë avec un greffon de CSP impacte de façon négative la reconstitution plaquettaire, d'une part du fait de la GVHD elle-même et d'autre part du fait des traitements et infections associés.

Enfin, concernant la rechute, deux études rétrospectives ont noté une augmentation du risque de rechute chez les patients traités pour une leucémie aiguë : une étude incluant 86 patients (26) et une étude de registre à l'effectif plus important (671 patients) mais ne distinguant pas les conditionnements RIC et MAC (6). Un des éléments clés de notre travail a été de questionner le concept d'intensité du conditionnement. En effet, le PT-Cy intensifie de façon non négligeable la toxicité du conditionnement. Le TBF réduit associé au PT-Cy s'apparente plus à un conditionnement myéloablatif à toxicité réduite qu'à un conditionnement d'intensité réduite (30-33). Ainsi, la distinction habituelle RIC/MAC ne nous paraissait pas judicieuse dans le cadre des greffes haploidentiques avec PT-Cy ; nous avons par conséquent choisi de dissocier les conditionnements non myéloablatifs de type Baltimore des conditionnements plus intensifs

(comprenant les autres RIC et les MAC), distinction nous paraissant cliniquement plus pertinente. Dans le sous-groupe des leucémies aiguës et des hémopathies myéloïdes et après conditionnement non-myéloablatif, les greffons de MO sont associés à un risque de rechute multiplié par deux mais à un risque de GVHD aiguë divisé par deux, par rapport aux greffons de CSP. Dans ce même sous-groupe et après conditionnement plus intensif, le risque moindre de GVHD aiguë persiste avec les greffons de MO sans être cette fois-ci assorti d'un risque accru de rechute. Comme dans les autres types de greffe, le risque de rechute semble donc dépendre aussi en partie de l'intensité du conditionnement (34-36). Il s'agit donc de trouver le meilleur rapport entre risque de toxicité et risque de rechute. Les conditionnements non myéloablatifs avec greffon de MO devraient dès lors être préférentiellement proposés aux patients les plus âgés ou présentant certaines comorbidités et atteints d'une hémopathie à risque non élevé de rechute, patients pour qui la survenue d'une GVHD aiguë et son traitement par de fortes doses de corticoïdes peuvent être délétères.

Ce travail ouvre par conséquent des perspectives intéressantes pour la greffe haploidentique en vue d'améliorer son efficacité sans majorer sa toxicité : associer un greffon de MO avec une immunomodulation, des injections de lymphocytes du donneur (DLI) voire un traitement post greffe d'entretien ; associer un greffon de CSP à un traitement immunosuppresseur prolongé ou plus intensif ; développer un conditionnement intermédiaire entre le conditionnement NMA et le RTC...

En conclusion, notre étude portant sur le plus grand nombre de patients rapportés à ce jour confirme l'augmentation du risque GVHD aiguë chez les patients greffés avec un donneur haploidentique et greffon de CSP comparativement à un greffon de MO, sans octroyer un bénéfice en termes de reconstitution hématologique mais sans grever non plus la survie globale ou la GRFS. Après un conditionnement NMA, les patients atteints d'une leucémie aiguë ou d'une autre pathologie myéloïde recevant un greffon de MO présentent une TRM plus faible

qu'avec un greffon de CSP, mais au prix d'un risque élevé de rechute, bien que GRFS et OS demeurent comparables. Une étude prospective randomisée semblant difficile à mettre en place pour comparer les deux stratégies de greffe (MO vs CSP), les résultats de cette étude comparant MO vs CSP semblent être importants à prendre en compte afin de proposer la meilleure stratégie thérapeutique aux patients allogreffés pour hémopathie maligne avec un donneur familial haploidentique.

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Caractéristiques des patients, de l'hémopathie et de la greffe

		N	BM	N	PB	N	PB+ATG	p-value
		371	%	776	%	197	%	
Age at treatment (Median age, range)	Years	371	51 [33.34;61.73]	776	57.91 [43.39;65.02]	197	55.81 [42.39;62.6]	<0.0001
Sexe	F	144	38.81 %	285	36.73 %	77	39.09 %	0.72
	M	227	61.19 %	491	63.27 %	120	60.91 %	
Hematological disease group	AL	200	53.91 %	439	56.57 %	112	56.85 %	0.028
	Lymphoid	88	23.72 %	156	20.1 %	26	13.2 %	
	Myeloid	83	22.37 %	181	23.32 %	59	29.95 %	
Disease Risk Index	Low	76	22.29 %	148	20.5 %	22	12.36 %	<0.0001
	Intermediate	195	57.18 %	416	57.62 %	91	51.12 %	
	High	65	19.06 %	142	19.67 %	53	29.78 %	
	Very high	5	1.47 %	16	2.22 %	12	6.74 %	
Conditioning regimen	NMA-Baltimore	122	32.88 %	276	35.71 %	14	7.11 %	<0.0001
	MAC	152	40.97 %	187	24.19 %	70	35.53 %	
	RIC	97	26.15 %	310	40.1 %	113	57.36 %	
CMV status	Negative	145	39.73 %	296	38.44 %	80	41.24 %	0.75
	Positive	220	60.27 %	474	61.56 %	114	58.76 %	
Number of infused CD34⁺ cells (median, range)	10/kg	345	2.64 [1.82 ;3.78]	739	6.35 [4.88 ;8.3]	189	5.99 [5 ; 7.6]	<0.0001
Number of infused CD3⁺ cells (median, range)	10/kg	286	27 [19.05 ;34.62]	687	269 [193 ;362]	159	250 [170 ;349]	<0.0001

Abbreviations: BM: bone marrow; PB: peripheral blood stem cells; ATG: antithymoglobulin; AL: acute leukemia; RIC: reduced intensity conditioning; MAC: myeloablative conditioning; NMA: non myeloablative conditioning; CMV: cytomegalovirus.

Tableau 2 : Effet du type de greffon sur les résultats de la greffe dans la population globale – comparaison deux à deux

	Hazard ratio (95% CI, p) BM vs. PB <i>PB=1</i>	Hazard ratio (95% CI, p) PB vs. PB+ATG <i>PB+ATG=1</i>	Hazard ratio (95% CI, p) BM vs. PB+ATG <i>PB+ATG =1</i>
aGVHD II-IV	0.66 (0.52-0.83, p=0.0005)	1.3 (0.96-1.77, p=0.087)	0.98 (0.68-1.41, p=0.92)
aGVHD III-IV	0.49 (0.32-0.74, p=0.0007)	1.04 (0.68-1.58, p=0.86)	0.48 (0.27-0.85, p=0.012)
Extensive cGVHD	1 (0.68-1.47, p=0.99)	1.31 (0.74-2.32, p=0.35)	1.23 (0.66-2.29, p=0.52)
TRM	0.82 (0.6-1.1, p=0.19)	0.88 (0.63-1.22, p=0.44)	0.63 (0.42-0.95, p=0.027)
Relapse	1.12 (0.87-1.46, p=0.38)	0.95 (0.69-1.32, p=0.77)	0.86 (0.59-1.26, p=0.43)
GRFS (GVHD or relapse event)	0.93 (0.79-1.11, p=0.43)	0.96 (0.77-1.18, p=0.69)	0.8 (0.62-1.03, p=0.079)
OS (death event)	0.88 (0.72-1.09, p=0.24)	0.93 (0.73-1.18, p=0.53)	0.76 (0.57-1.03, p=0.073)

Abbreviations: GVHD: Graft versus Host Disease; aGVHD: three-month acute GVHD; two-years cGVHD: chronic GVHD; TRM: two-years toxicities related mortality; GRFS: two-years GVHD- and relapse-free survival; OS: two-years overall survival; BM: bone marrow; PB: peripheral blood stem cells; ATG: antithymoglobulin; CI: confidence interval

NB: Hazard Ratio are reported after weighting with propensity score.

Tableau 3 : Effet du type de greffon sur les résultats de la greffe pour les LA et les pathologies myéloïdes avec un conditionnement NMA

Outcomes	Cumulative incidence (%)	Hazard Ratio (95% CI)	p
Grades 2-4 aGVHD			
BM	20.6%	1	0.012
PB	39.9%	2.24 (1.3-4.19)	
Grades 3-4 aGVHD			
BM	7.9%	1	0.21
PB	13.5%	1.96 (0.69-5.54)	
Extensive cGVHD			
BM	13.7%	1	0.85
PB	17.0%	1.09 (0.47-2.53)	
TRM			
BM	20.1%	1	0.72
PB	20.6%	1.13 (0.57-2.26)	
Relapse			
BM	51.4%	1	0.012
PB	22.6%	0.51 (0.3-0.86)	
GRFS (GVHD or relapse event)			
BM	25.9%	1	0.42
PB	38.3%	0.86 (0.59-1.24)	
OS (death event)			
BM	48.4%	1	0.82
PB	57.0%	0.95 (0.61-1.48)	

Abbreviations: GVHD: Graft versus Host Disease; aGVHD: three-month acute GVHD; two-years cGVHD: chronic GVHD; TRM: two-years toxicities related mortality; GRFS: two-years GVHD- and relapse-free survival; OS: two-years overall survival; BM: bone marrow; PB: peripheral blood stem cells; CI: confidence interval

NB: Cumulative incidences are calculated without weighting. Hazard Ratio are reported after weighting with propensity score.

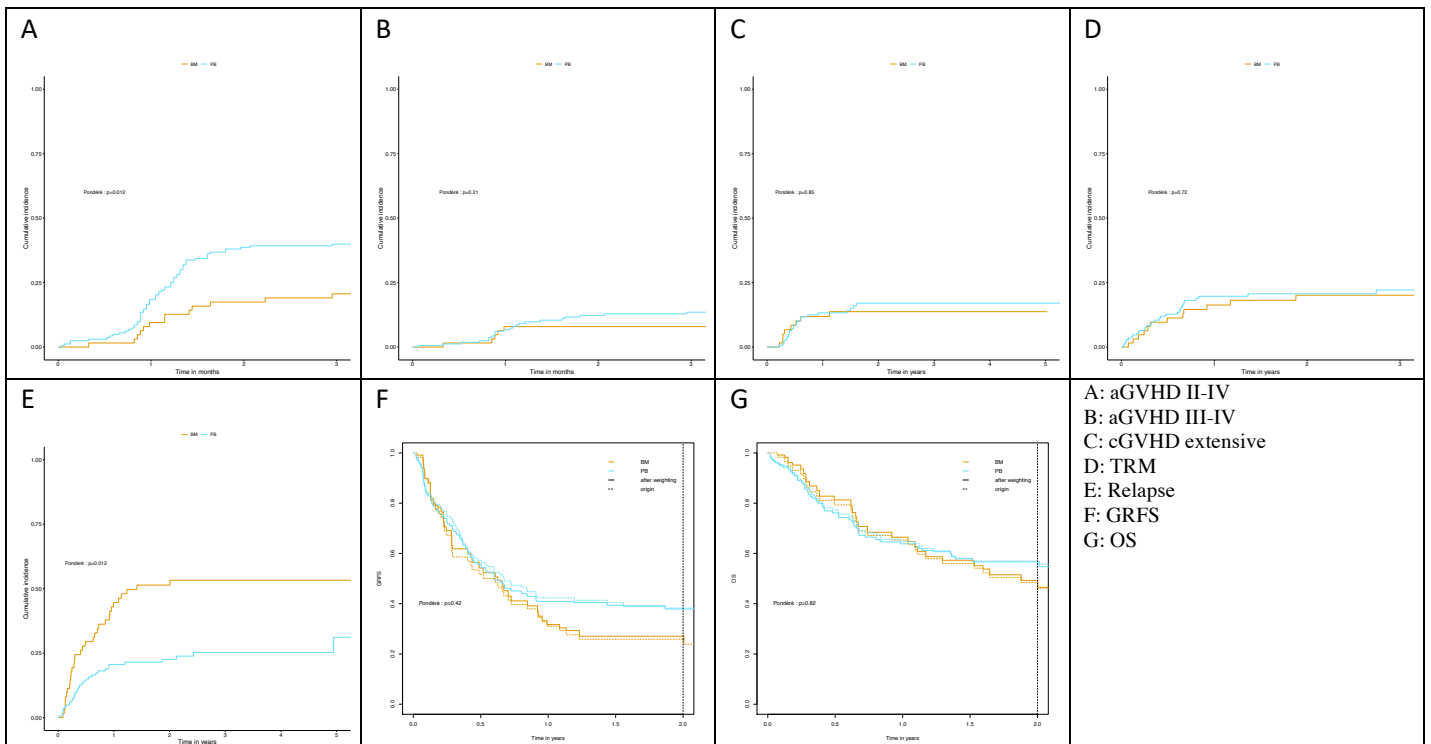
Tableau 4 : Effet du type de greffon sur les résultats de la greffe pour les LA et les pathologies myéloïdes avec un conditionnement plus intensif

Outcomes	Cumulative incidence (%)	Hazard Ratio (95% CI)	p
Grades 2-4 aGVHD			
BM	30.4%	1	
PB	35.4%	1.16 (0.86-1.57)	
Grades 3-4 aGVHD			
BM	7.9%	1	
PB	17.2%	2 (1.17-3.44)	
Extensive cGVHD			
BM	13.1%	1	
PB	10.7%	0.83 (0.51-1.37)	
TRM			
BM	18.3%	1	
PB	26.8%	1.35 (0.91-2.01)	
Relapse			
BM	23.9%	1	
PB	26.8%	1.09 (0.76-1.55)	
GRFS (GVHD or relapse event)			
BM	42.4%	1	
PB	39.2%	1.12 (0.89-1.41)	
OS (death event)			
BM	62.4%	1	
PB	53.4%	1.23 (0.94-1.63)	

Abbreviations: GVHD: Graft versus Host Disease; aGVHD: three-month acute GVHD; two-years cGVHD: chronic GVHD; TRM: two-years toxicities related mortality; GRFS: two-years GVHD- and relapse-free survival; OS: two-years overall survival; BM: bone marrow; PB: peripheral blood stem cells; CI: confidence interval

NB: Cumulative incidences are calculated without weighting. Hazard Ratio are reported after weighting with propensity score.

Figure 1 : Incidence cumulée des résultats de greffe pour les LA et les pathologies myéloïdes avec un conditionnement NMA, selon le type de greffon



A: The 3-month incidence of grades II to IV acute graft-versus-host disease (GVHD) were 21% (95% CI, 11% to 31%) and 40% (95% CI, 32% to 47%) after bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) transplants, respectively.

B: The 3-month incidence of grades III to IV acute GVHD were 8% (95% CI, 1% to 15%) and 13% (95% CI, 8% to 19%) after BM and PB transplants, respectively.

C: The 2-year incidence of extensive chronic GVHD were 14% (95% CI, 5% to 23%) and 17% (95% CI, 10% to 24%) after BM and PB transplants, respectively.

D: The 2-year incidence of toxicities related mortality (TRM) were 20% (95% CI, 10% to 30%) and 21% (95% CI, 14% to 27%) after BM and PB transplants, respectively.

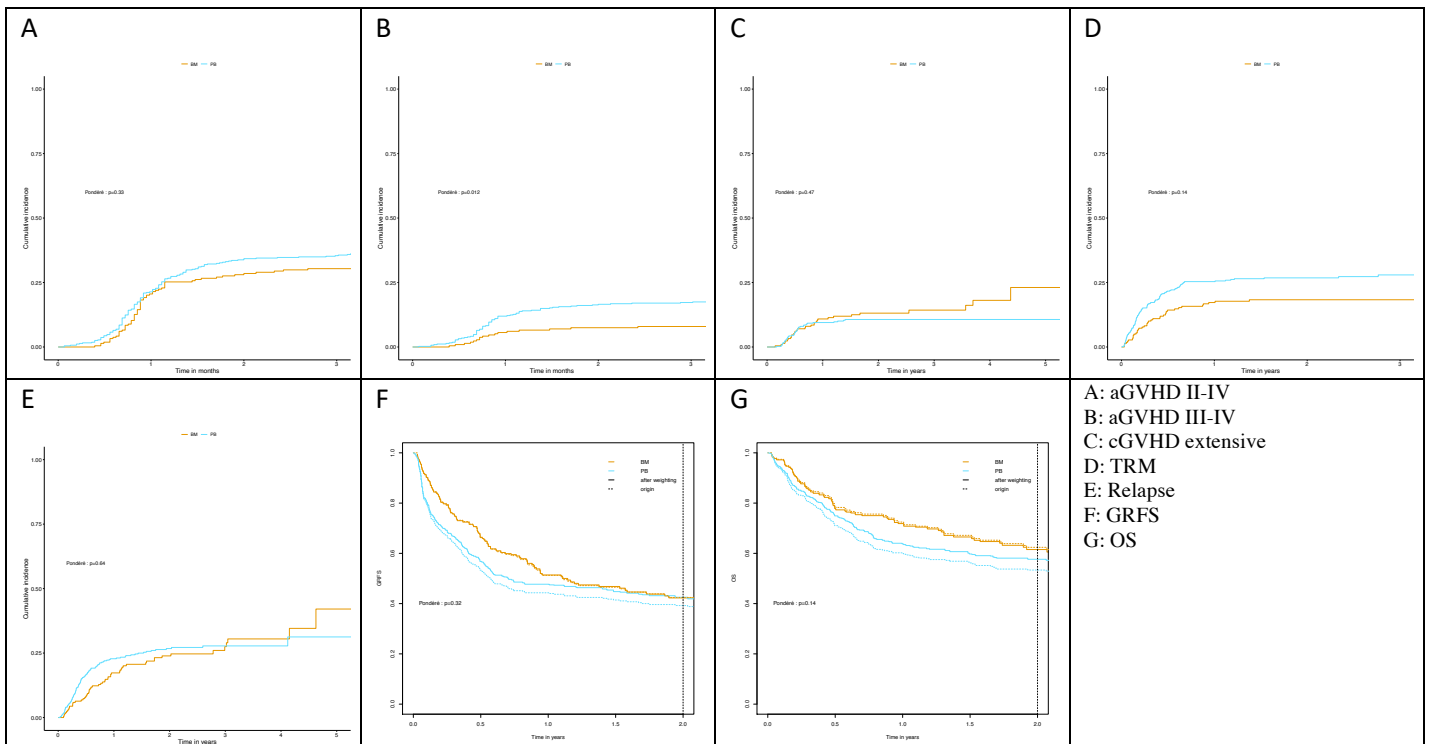
E: The 2-year incidence of relapse were 51% (95% CI, 39% to 64%) and 23% (95% CI, 15% to 30%) after BM and PB transplants, respectively.

F: The 2-year incidence of GVHD- and Relapse-free Survival (GRFS) were 26% (95% CI, 17% to 40%) and 38% (95% CI, 31% to 48%) after BM and PB transplants, respectively.

G: The 2-year incidence of overall survival (OS) were 48% (95% CI, 37% to 64%) and 57% (95% CI, 49% to 67%) after BM and PB transplants, respectively.

NB: Cumulative incidences are calculated without weighting.

Figure 2 : Incidence cumulée des résultats de greffe pour les LA et les pathologies myéloïdes avec un conditionnement plus intensif, selon le type de greffon



A: The 3-month incidence of grades II to IV acute graft-versus-host disease (GVHD) were 30% (95% CI, 24% to 37%) and 35% (95% CI, 31% to 40%) after bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) transplants, respectively.

B: The 3-month incidence of grades III to IV acute GVHD were 8% (95% CI, 4% to 12%) and 17% (95% CI, 14% to 21%) after BM and PB transplants, respectively.

C: The 2-year incidence of extensive chronic GVHD were 13% (95% CI, 8% to 18%) and 10% (95% CI, 8% to 14%) after BM and PB transplants, respectively.

D: The 2-year incidence of toxicities related mortality (TRM) were 20% (95% CI, 10% to 30%) and 21% (95% CI, 14% to 27%) after BM and PB transplants, respectively.

E: The 2-year incidence of relapse were 24% (95% CI, 18% to 30%) and 27% (95% CI, 22% to 31%) after BM and PB transplants, respectively.

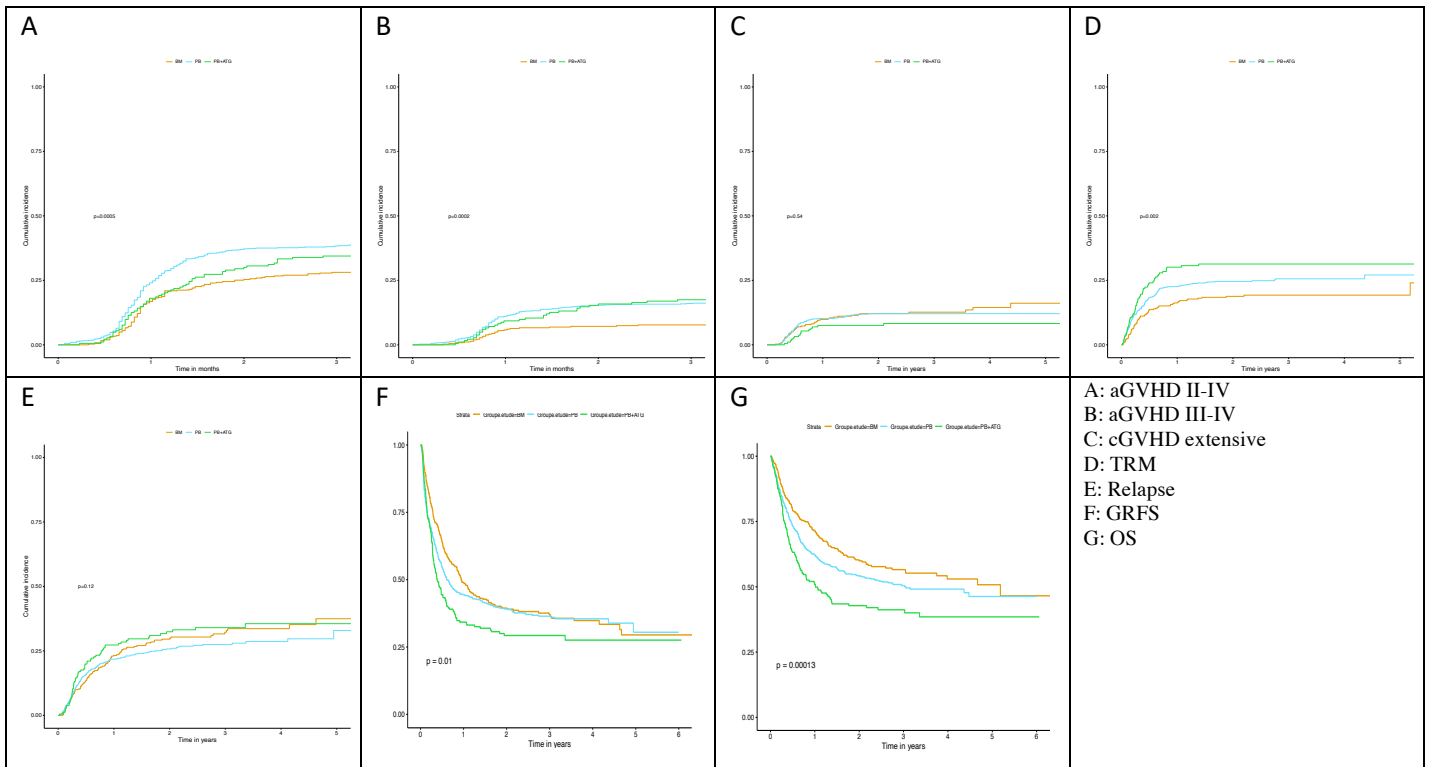
F: The 2-year incidence of GVHD- and Relapse-free Survival (GRFS) were 42% (95% CI, 36% to 50%) and 39% (95% CI, 35% to 45%) after BM and PB transplants, respectively.

G: The 2-year incidence of overall survival (OS) were 62% (95% CI, 56% to 70%) and 53% (95% CI, 48% to 59%) after BM and PB transplants, respectively.

NB: Cumulative incidences are calculated without weighting.

DONNEES ADDITIONNELLES

Figure 1S : Incidence cumulée des résultats de greffe selon le type de greffon et l'administration de SAL, au sein de la population globale



Abbreviations: GVHD: Graft versus Host Disease; aGVHD: three-month acute GVHD; two-years cGVHD: chronic GVHD; GRFS: two-years GVHD- and relapse-free survival; BM: bone marrow; PB: peripheral blood stem cells; ATG: antithymoglobulin TRM: two-years toxicities related mortality; OS: two-years overall survival

Table 1S : Incidence cumulée de la GVHD aiguë II-IV, III-IV, GVHD chronique extensive et de la GRFS selon le type de greffon et l'administration de SAL, au sein de la population globale

	BM n=371	PB n=776	PB+ATG n=197	p-value
Grades II-IV aGVHD	28.1%	38.3%	34.4%	p=0.001
Grades III-IV aGVHD	7.7%	16.0%	17.5%	p=0.0006
Extensive cGVHD	12%	12%	8%	p=0.22
GRFS	39.4%	39.1%	29.3%	p=0.01

Abbreviations: GVHD: Graft versus Host Disease; aGVHD: three-month acute GVHD; two-years cGVHD: chronic GVHD; GRFS; two-years GVHD- and relapse-free survival; BM: bone marrow; PB: peripheral blood stem cells; ATG: antithymoglobulin

Table 2S : Incidence cumulée des infections après la greffe selon le type de greffon et l'administration de SAL, au sein de la population globale

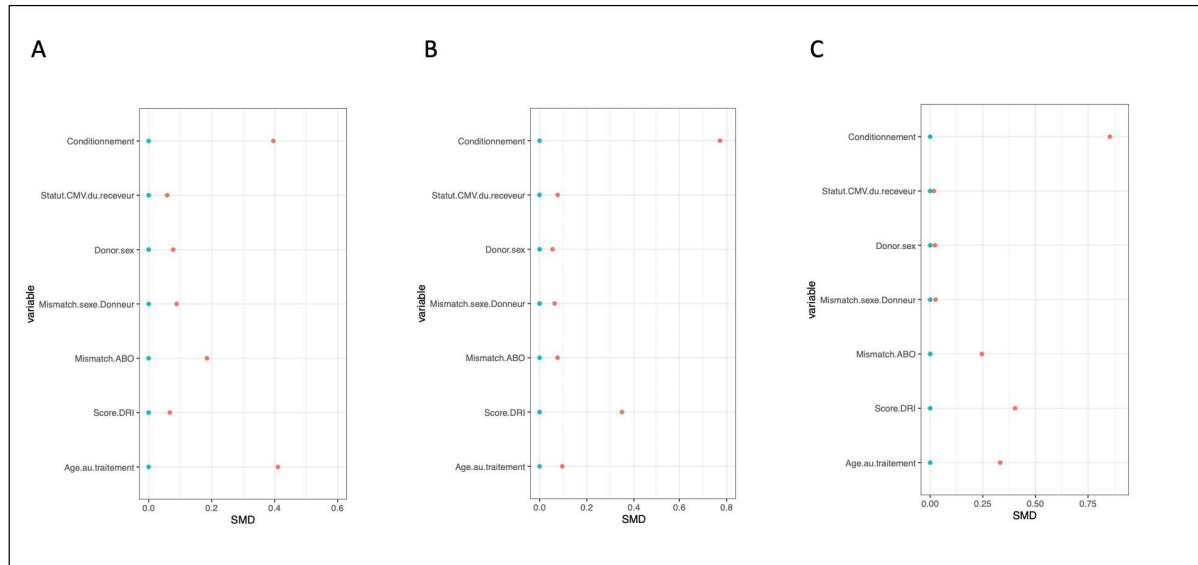
	N	BM	N	PB	N	PB+ATG
	282	%	707	%	178	%
Adenovirus	7	2.5%	11	1.6%	5	2.8%
CMV	64	22.7%	276	39.0%	52	29.2%
EBV	13	4.6%	41	5.8%	45	25.3%
Toxoplasmosis	2	0.7%	11	1.6%	2	1.1%
BK virus	30	10.6%	106	15.0%	34	19.1%
Aspergillosis	18	6.4%	45	6.4%	7	3.9%
Pneumocystis	3	1.1%	3	0.4%	0	0%
Death from infections	33	11.7%	128	18.1%	44	24.7%

Abbreviations: BM: bone marrow; PB: peripheral blood stem cells; ATG: antithymoglobulin

CMV reactivations were observed in 33.6% of patients of overall population, in 22.7% with BM graft, 39.0% with PB while 29.2% in PB+ATG ($p < 0.0001$). EBV reactivations occurred in 8.5% in overall population, in 4.6% with BM graft, 5.8% with PB while 25.3% in PB+ATG ($p < 0.0001$). 1.8% patients died of EBV-induced post-transplantation lymphoproliferative disease. BK hemorrhagic cystitis were reported for 14.6% of overall population, in 10.6% with BM graft, 15.0% with PB while 19.1% in PB+ATG ($p < 0.0001$). Deaths from infections (all pathogens combined) were significantly higher in PB and PB+ATG group (18.1% and 24.7%) than in BM group (11.7%).

NB: Antimicrobial prophylaxis was performed according to center experience. Briefly, patients received prophylaxis against bacterial, virus and fungal infections. They were monitored for several virus infection (namely cytomegalovirus and Epstein-Barr virus reactivation) using PCR according to center protocols.

Figure 2S : Standardized Mean Difference avant et après pondération pour l'élaboration du score de propension, dans la population globale et en comparaison des groupes deux à deux



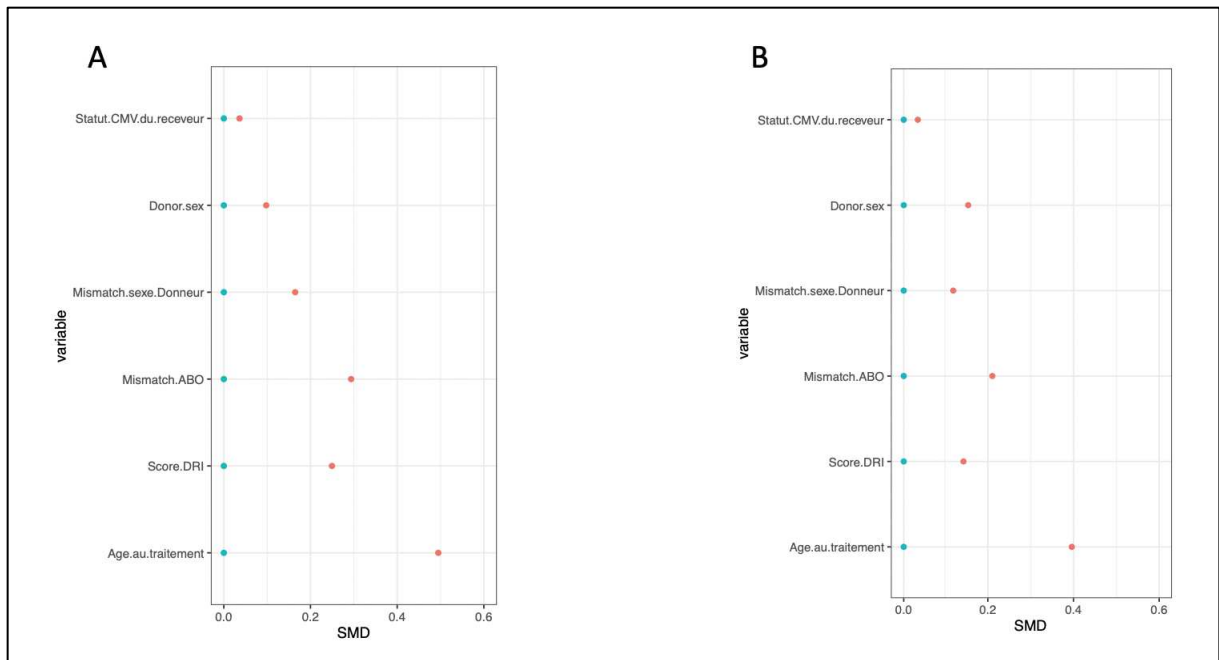
Abbreviations: DRI: disease Risk Index; SMD: standardized Mean Difference

NB: red: before weighting; green: after weighting

A: Balance of covariate distribution between BM and PB groups in overall population before and after weighting
 B: Balance of covariate distribution between PB and PB+ATG groups in overall population before and after weighting

C: Balance of covariate distribution between BM and PB+ATG groups in overall population before and after weighting

Figure 3S : Standardized Mean Difference avant et après pondération pour l'élaboration du score de propension, dans le groupe des leucémies aiguës et pathologies myéloïdes, selon le conditionnement



Abbreviations: DRI: disease Risk Index; SMD: standardized Mean Difference

NB: red: before weighting; green: after weighting

A: Balance of covariate distribution between BM and PB groups in AL and myeloid pathologies with nonmyeloablative conditioning, before and after weighting

B: Balance of covariate distribution between BM and PB groups in AL and myeloid pathologies with intensive conditioning, before and after weighting

**COMPARISON OF BONE MARROW VERSUS PERIPHERAL BLOOD VERSUS
PERIPHERAL BLOOD AND ANTI-THYMOCYTE GLOBULIN IN
HAPLOIDENTICAL HEMATOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATION
WITH POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE AS GRAFT-VERSUS-HOST
DISEASE PROPHYLAXIS: A RETROSPECTIVE STUDY OF THE SFGM-TC ON
1343 PATIENTS.**

Claire Lacan, Jérôme Lambert, Edouard Forcade, Ibrahim Yakoubagha, Marie Robin, Patrice Chevallier, Hélène Labussière, Bulabois Claude-Eric, Sylvie François, Patrice Ceballos, Eric Deconinck, Amandine Charbonnier, Yves Chalandon, Marc Bernard, Bruno Lioure, Marie-Thérèse Rubio, Pascal Turlure, Johan Maertens, Anne Huynh, Michael Loschi, Jacques-Olivier Bay, Gaëlle Guillerm, Nathalie Contentin, Cristina Castilla Llorente, Xavier Poire, Sylvain Chantepie, Natacha Maillard, Yves Beguin, Felipe Suarez, Jérôme Cornillon, Jean-Valère Malfuson, Clémentine Leroux, Nathalie Jacque, Raynier Devillier and Stephanie Nguyen.

ABSTRACT

Background: The use of a mobilized peripheral blood stem cells (PB) or bone marrow (BM) graft in the setting of haploidentical donor hematopoietic stem cell transplantation (SCT) with post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy) for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis is debated. In addition, the value of adding anti-lymphocyte serum is unknown.

Patients and methods: 1343 adult patients received an unmanipulated haplo-identical familial donor transplant at 37 French centers from May 2012 to December 2019 for the treatment of a hematologic malignancy. 371 patients (27.6%) received BM, 776 (57.7%) received PB without ATG and 197 (14.7%) received PB+ATG. A propensity score was used to make the different groups studied comparable in this retrospective registry study.

Results: Median follow-up was 28.4 months. Extensive chronic GVHD, engraftment and platelet recovery were similar in the 3 groups. Grades II-IV and III-IV aGVHD were lower in the BM group than in the PB group (respectively 28% vs 38% for aGVHD II-IV, $p=0.001$; 7% vs 16% for aGVHD III-IV, $p=0.0006$). Grades III-IV aGVHD and TRM were lower in the BM group than in the PB+ATG group (respectively 7% vs 18% for aGVHD III-IV, $p=0.0006$; 19% vs. 31% for TRM, $p=0.004$). All outcomes were similar in the PB and PB+ATG groups. In the acute leukemia and myeloid disease subgroup receiving nonmyeloablative Baltimore-type conditioning, the risk of relapse was twice as great with BM graft (51%, range [39-64%]) as with PB graft (23%, range [15-30%]). Conversely, the risk of aGVHD was twice as great with a PB transplant (40% for aGVHD II-IV ; 14% for aGVHD III-IV) than with a BM graft (21% for aGVHD II-IV ; 8% for aGVHD III-IV), resulting in comparable OS (48%, range [37-64%] and 57%, range [49-67%] for BM and PB respectively) and GRFS (25%, range [17-40%] and 38%, range [31-48%] for BM and PB respectively). On the other hand, with intensified conditioning, the risk of relapse became similar with PB and BM but the risk of aGVHD III-IV

remained higher with PB than with BM graft (HR=2; range [1.17-3.44], p=0.012), resulting in a trend towards higher TRM (HR=1.35; range [0.91-2.01]; p=0.14).

Conclusions: We confirm in this large retrospective study that the risk of aGVHD is increased after PB versus BM graft use, regardless of conditioning intensity or type of hemopathy. The addition of ATG does not benefit the procedure. Using a PB graft for patients with acute leukemia or myeloid diseases and receiving non myeloablative conditioning reduce the risk of relapse but increase the risk of acute GVHD.

INTRODUCTION

Over the past decade, haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-SCT) has become a standard of care for patients with hematologic malignancies for whom a compatible donor has not been found.

The ability to infuse a graft that does not require any prior manipulation, after any type of conditioning (from non-myeloablative to myeloablative), has greatly simplified the procedure and reduced toxicity for patients. Two drug approaches to non-T-depleted grafts with in vivo T depletion have been proposed: T-depletion by high-dose antithymoglobulin (ATG) described by the Beijing team (1,2) and T-depletion by posttransplant Cyclophosphamide (PT-Cy) developed by the Baltimore team (3,4). Initially the Baltimore team used bone marrow transplantation (BM) and non-myeloablative conditioning (NMA). However, for practical reasons and in order to obtain a more stem cell-rich graft, mobilized peripheral stem cells (PB) have gradually become the most commonly used graft source today. A few retrospective studies suggested that the risk of relapse was increased in AML patients receiving NMA conditioning and BM transplantation, but engraftment remained similar between BM and PB (5). In addition, other larger retrospective studies combining patients treated with reduced-intensity conditioning (RIC) and patients treated with myeloablative conditioning (MAC) highlighted an increased incidence of acute graft versus host disease (aGVHD) when using PB raising (6–8) the question of the value of adding ATG to PT-Cy for GVHD prophylaxis. Allogeneic SCT outcomes depend on many parameters, including disease risk score, age of the recipient, intensity of conditioning, type of graft, intensity of immunosuppression, etc. Factors that decrease the risk of relapse are corollary associated with an increased risk of toxicity.

Currently, there is no consensus on the use of BM vs. PB and on the value of ATG for haploidentical transplantation. We report the experience of the Société Française de greffe de

moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) retrospectively comparing the use of BM vs PB vs PB + ATG in 1343 patients. In addition, a subgroup analysis of acute leukemia (AL) and myeloid disease was performed according to the intensity of conditioning. A propensity score was used to make these different groups comparable. To our knowledge, this study is the largest cohort reported to date.

PATIENTS AND METHOD

Study design

This is a retrospective registry-based analysis on data of the French society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC).

Patients

Eligible patients were at least 18 years old and received a T-cell repleted graft from a haploidentical family donor between May 2012 and December 2019 in 37 French centers. They were treated for acute myeloid leukemia (AML), acute lymphoblastic leukemia (ALL), myelodysplastic syndrome, myeloproliferative syndrome, chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, or multiple myeloma. The definitions of MAC, RIC, and NMA Baltimore conditioning were determined according to the previous descriptions (3,4,9).

The disease risk index (DRI) considers the disease type, the disease status at transplant, the cytogenetic risk for leukemias and myelodysplastic syndrome on the one hand and the disease type and the disease status at transplant for lymphoma on the other hand (10).

For GVHD prophylaxis, all patients received high-dose PT-Cy (50mg/Kg for two days) combined with an anticalcineurin (cyclosporine or tacrolimus) and mycophenolate mofetil (MMF). ATG has been added in some patients who received a PB graft.

The Institutional Review Board of the SFGM-TC approved the study. All patients provided written informed consent for their data to be used for clinical research in accordance with the modified Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines.

Statistical analysis and endpoints

Patient's characteristics are described using median and interquartile range for quantitative variables and count and percentages for qualitative variables. Characteristics were compared between 3 graft sources using either Kruskal Wallis test or Fisher exact test.

Overall survival was defined as the time from transplantation to death. GVHD-free/relapse-free survival (GRFS) was defined as the time from transplantation to either relapse of the underlying malignancy, grades 3-4 GVHD, extensive chronic GVHD or death (11,12).

Several time to event outcomes were defined within a competing risk framework. Relapse was defined from evidence of disease recurrence (morphologic, cytogenetic, or molecular) after a period of complete remission, considering death without relapse as a competing event. Time to GVHD was defined as time between transplantation and either Grades II-IV aGVHD, grades III-IV aGVHD or extensive chronic GVHD, considering death without GVHD as a competing event. Acute and chronic GVHD were assessed according to grades defining by the modified Seattle Glucksberg criteria (13) and by the revised Seattle criteria (14) respectively. Toxicities were assessed according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute. Toxicities related mortality (TRM) was defined as time between transplantation and transplantation-related death with death due to other cause (particularly relapse-related death) considered as a competing endpoint. Infection-related mortality was defined as time between transplantation and death related to infection, with death due to another cause considered as a competing endpoint. Time to platelet recovery was defined as time between transplantation and platelet recovery, defined as a platelet count above 20 G/L without transfusion during the previous 7 days, in the subset of patients with thrombocytopenia and considering death without platelet recovery and absence of platelet recovery after 100 days as competing endpoints. Time to neutrophil recovery was defined as time between transplantation and neutrophil recovery (defined as neutrophil count above 500/mm³ during three consecutive

days, in the subset of patients with neutropenia and considering death without neutrophil recovery and absence of neutrophil recovery after 100 days as competing endpoints.

When comparing graft source, a propensity score-based analysis was run to avoid confusion bias related to the observational design of the study. Inverse probability of treatment weight was used with overlap weights. Overlap weights guarantee an exact balance (i.e. same mean and same proportion) for the covariate included in the propensity score and define the estimand as the average treatment effect for the overlap population. This overlap population is the target population of intrinsic substantive interest, that is, the population of patients whose combination of characteristics could appear with substantial probability in either treatment group. These patients are patients for whom clinical consensus is ambiguous or divided, who are said to be in equipoise between treatments and who could be included in a randomized clinical trial comparing graft sources. Covariate included in the propensity score model were chosen based on expert recommendation on factors with a prognostic effect on either one or several of the endpoints. For the three pairwise comparisons between each graft source in the total population, 7 covariates were included, namely age, DRI score, ABO mismatch, sex mismatch, donor sex, recipient CMV status, conditioning regimen (Baltimore, RIC, MAC). For subgroup analyses in specific conditioning regimen, the conditioning regimen variable was not included in the propensity score model.

Comparison between graft source on these endpoints, were then performed using weighted Cox proportional hazard models, or weighted Cause-specific Cox proportional hazard models in case of competing endpoints.

All statistical analyses were performed using R software, and a p-value below 0.05 was considered as significant.

RESULTS

Patients and graft characteristics

1343 patients were reported. 371 patients (27.6%) received BM, 776 (57.7%) received PB without ATG and 197 (14.7%) received PB+ATG (Table1). The median age at transplant was 56 years (range, 40.7 to 63.7 years). Patients were treated for an acute leukemia (56%) or another myeloid (24%) or lymphoid (20%) hemopathy. Recipients of BM were younger (median age 51 years old) than the recipients of PB (58 years old) and of PB-ATG (56 years old) ($p<0.0001$). PB+ATG patients had a high disease risk index (DRI) score in 29.9% vs 19.1% (BM) and 19.7% (PB), and very high in 6.7% vs 1.5% (BM) and 2.2% (PB) ($p<0.0001$). MAC was more frequently used in the BM group (41%) than in PB group (24.2%) or in PB+ATG group (35.5%) ($p<0.0001$). Median follow-up was 28.4 months.

Engraftment and platelets recovery

The median time to neutrophils recovery was similar in the three groups (20 days for BM, PB and PB+ATG). The median time to platelets recovery was lower for BM and PB+ATG than for PB (25.7 vs 26.6 days respectively). Engraftment at 1 months was obtained in 90.0%, 89%, 89.5% for BM, PB and PB+ATG patients respectively.

Acute and chronic GVHD

The cumulative incidence (CI) of three-months grades II to IV acute GVHD was 28.1% in BM group, 38.3% in PBSC, 34.4% in PB + ATG ($p=0.001$). The CI of three-month grades III to IV was 7.7% in BM group, 16.0% in PB, 17.5% in PB+ATG ($p=0.0006$). The CI of two-years extensive cGVHD was 10.6% in overall population. The CI of two-years extensive cGVHD were similar in the three groups. After weighted analyses, risk of acute GVHD regardless of

grades were lower for patients with BM than for patients with PB (HR=0.66, range [0.52-0.83], $p=0.0005$ for aGVHD II-IV and HR=0.49, range [0.32-0.74], $p=0.0007$ for aGVHD III-IV) and risk of acute GVHD grades III-IV was lower with BM than with PB+ATG (HR=0.48 range [0.27-0.85], $p=0.012$ for aGVHD III-IV) (Table 2).

Toxicities related mortality (TRM)

In overall population the cumulative incidence of toxicities related mortality differed by graft type: 19%, 25% and 31% ($p=0.004$) with BM, PB and PB+ATG respectively. But after weighted analysis, the risk of TRM was similar between BM and PB grafts (Hazard ratio (HR)=0.80; range [0.60-1.08], $p=0.19$) and between PB and PB+ATG grafts (HR=0.79; range [0.57-1.09], $p=0.44$). Nevertheless, the risk of TRM remained lower with BM than with PB+ATG grafts (HR 0.61; range [0.41-0.89], $p=0.027$).

Relapse incidence

The cumulative incidence of relapse at two years did not differ between the three groups: 30% with BM, 26% with PB and 32% with PB +ATG ($p=0.22$). As the DRI score was higher in the PB+ATG group and patients in the BM group were more often treated with myeloablative conditioning, these similar results in terms of relapse between the groups would suggest that the GVL effect would be more important in the PB+ATG group. Nevertheless, after weighting, there was no difference in the risk of relapse at two years between the three groups.

Overall Survival

The probability of two-year overall survival differed according to the graft type: 60.3% with BM, 54.3% with PB and 42.8% with PB+ATG ($p=0.0001$). After weighting, the risk of mortality was similar between BM and PB (HR=0.88, range [0.72-1.09], $p=0.24$) or between

PB and PB+ATG (HR=0.93, range [0.73-1.18], p=0.53). There was also no difference between PB and PB+ATG groups but there was a trend to lower risk of mortality with BM than with PB+ATG (HR=0.76, range [0.57-1.03], p=0.073), resulting in a trend to higher OS hazard ratio with BM than with PB+ATG.

GVHD and relapse free survival

The probability of two-year GRFS differed also according to the graft type: 39.4% with BM, 39.1% with PB and 29.3% with PB+ATG (p=0.01). After weighting, the GRFS hazard ratio trends to be higher with BM than with PB+ATG, although non-significant (HR=0.81, range [0.62-1.03], p=0.079). There was also no difference of the GRFS hazard ratio between BM and PB (HR=0.93, range [0.79-1.11], p=0.43) and between PB and PB+ATG groups (HR=0.96, range [0.77-1.18], p=0.89), resulting in similar GRFS hazard ratio.

Subgroup analyses: comparison of bone marrow vs peripheral blood stem cells in acute leukemia and myeloid diseases patients according to NMA vs other conditioning regimens

Analyses then focused on a subgroup of diseases at high risk of relapse (acute leukemia (AL) and myeloid pathologies). The overall results were based on the intensity of the conditioning regimen. Because ATG administration did not appear to have a beneficial effect on transplant outcomes, patients who received ATG were excluded from the analysis. Because reduced-intensity conditioning (i.e., the TBF regimen with Thiotepa, Busulfan and Fludarabine) is much more intensive than nonmyeloablative Baltimore-type conditioning, conditioning was grouped into two categories: Baltimore-type NMA conditioning on the one hand and more intense conditioning (MAC and RIC excluding Baltimore NMA conditioning).

In the context of NMA conditioning, the cumulative incidence of aGVHD II-IV was significantly higher with PB graft than with BM without impact on TRM. The CI of aGVHD

III-IV and extensive cGVHD did not significantly differ. In contrast, the CI of relapse was significantly lower with PB. Nevertheless, there was no difference in GRFS and in OS between the both groups. With weighted analysis, the higher risk of aGVHD II-IV with PB was confirmed (HR= 2.24; range [1.2-4.19], p=0.012) as well as the lower risk of relapse with PB (HR=0.51; range [0.3-0.86], p=0.012). The risks of OS and GRFS remained also similar between the two types of graft (Table 3, Figure 1).

With more intensive conditionings, the CI of aGVHD III-IV was also higher with PB than with BM (7.9% for BM and 17.2% for PB). With weighting analyses, the risk of aGVHD III-IV remained larger with PB than with BM graft (HR=2; range 1.17-3.44, p=0.012) without any differences in risk of others outcomes of interests, in particular no difference in risk of TRM nor in GRFS (Table 4, Figure 2). Of note, platelet recovery appeared to be faster (although not significantly) with PB than with BM after Baltimore conditioning at M1. In contrast, after more intensive conditionings, there was a trend towards faster platelet recovery with BM compared to PB (One-month CI of platelet recovery: 62.7% with BM vs. 53.4% with PB, p=0,21).

DISCUSSION

The combination of bone marrow transplantation with non-myeloablative conditioning represented a major turning point in haploidentical familial hematopoietic stem cell transplantation procedures, reversing the previously restrictive dogma of CD34⁺ cell-enriched mega-graft after highly myeloablative conditioning and high-dose ATG (12,15). This procedure, initiated by the Baltimore team in the late 2000s, resulted in very low rates of acute and chronic GVHD, leading de facto to low treatment-related mortality (TRM). However, the deleterious counterpart to this low toxicity was the high rate of relapse, particularly in patients receiving allogeneic transplantation for poor prognosis hemopathy (3–5). Subsequent work by the Baltimore team then turned to conditioning of greater intensity, either homogeneously for all patients, or by adapting the intensity of conditioning to the risk score of the disease (9,16–24). Outcomes in terms of acute and chronic GVHD, TRM, and GRFS were similar to – or better, depending on the study – than those established in the context of Matched Unrelated Donor transplants (MUD). Prospective randomized studies are currently underway to compare different transplant strategies (both in terms of donor type and choice of GVHD prophylaxis). At the national level, two studies have compared transplants from an unrelated HLA-identical donor (MUD) with GVHD prophylaxis by SAL to transplants from a haploidentical family donor with GVHD prophylaxis by PT-Cy (HAPLO-MUD-ELDERLY NCT02623309 and MAC-HAPLO-MUD NCT03655145). Another study aims to compare transplants from a non-HLA-identical unrelated donor (MMUD, Mismatched Unrelated Donor, 9/10) to transplants from a haploidentical intrafamilial donor, with patients in both groups receiving the same conditioning and the same GVHD prophylaxis by PT-Cy (ALTER-GREF NCT03250546). For initially practical reasons and following the example of Matched Related Donor (MRD) or MUD transplants, PB grafts have progressively replaced BM grafts in haploidentical transplant

protocols. There are a few retrospective studies comparing these two types of grafts for haploidentical transplants. These studies found acute GVHD rates of about 25% for transplants with BM grafts versus 40% with PB grafts. However, they involved limited numbers of patients or did not always distinguish between types of conditioning(6–8,24–29). Moreover, no study had so far evaluated the interest of adding ATG to PT-Cy for GVHD prophylaxis.

In our study involving a larger number of patients and allowing subgroup analyses with sufficient statistical power, we validate these results. The propensity score used made it possible to counteract the selection bias of retrospective studies, affecting the comparability of the groups studied. This matching method allows the groups of interest to be comparable on previously defined covariables. Analyses performed on the overall population have shown that the combination of ATG and PT-Cy for GVHD prophylaxis when a PB graft is administered does not decrease the rates of acute or chronic GVHD, contrary to what has been shown in HLA-identical transplants. In fact, it appears that the addition of ATG during PB transplantation remains associated with an increased incidence of severe acute GVHD and treatment-related mortality (probably related to high rates of severe infections), compared with BM transplants, without a parallel benefit on relapse rates. Thus, in our study, the administration of ATG in addition to PT-Cy during haploidentical PB transplants does not provide any benefit.

Furthermore, in studies of MUD or MRD transplants, engraftment or hematological recovery was faster with a PB graft than with an BM graft, probably in connection with the greater richness of PB graft in CD34⁺ cells. However, in our study, this benefit of PB graft in terms of engraftment or platelet recovery was not found when the overall population of haploidentical transplants was analyzed. Certainly, within the subgroup of acute leukemia and myeloid pathologies and after Baltimore-type nonmyeloablative conditioning, platelet recovery seems to be faster and more important with a PB graft than with a BM graft. However, it is interesting to note that when more intensive conditioning is used, this platelet recovery seems to be slower

with a PB graft than with a BM graft. It is indeed possible that the increase in the rate of acute GVHD with a PB graft has a negative impact on platelet recovery, on the one hand because of the GVHD itself and on the other hand because of the associated treatments and infections.

Finally, regarding relapse, two retrospective studies noted an increased risk of relapse in patients treated for acute leukemia: a study including 86 patients (26) and a registry study with a larger enrollment (671 patients) but not distinguishing between RIC and MAC regimens (6).

A key element of our work was to question the concept of conditioning intensity. Indeed, PT-Cy intensifies conditioning toxicity in a nontrivial way. The reduced TBF associated with PT-Cy is more akin to reduced toxicity myeloablative conditioning than to reduced intensity conditioning (30–33). Thus, the usual RIC/MAC distinction did not make sense to us in the setting of haploidentical transplants with PT-Cy; we therefore chose to dissociate nonmyeloablative Baltimore-type conditioning from the more intensive conditioning (including other RIC and MAC), a distinction that seemed to us to be clinically more relevant. In the acute leukemia and myeloid hemopathy subgroup and after non-myeloablative conditioning, BM grafts are associated with a twofold increased risk of relapse but a twofold decreased risk of acute GVHD, compared with PB grafts. In this same subgroup and after more intensive conditioning, the lower risk of acute GVHD persists with BM grafts without an increased risk of relapse. As in other types of transplantation, the risk of relapse seems to depend in part on the intensity of conditioning (34–36). It is therefore necessary to find the best ratio between the risk of toxicity and the risk of relapse. Non-myeloablative conditioning with BM graft should therefore be preferentially proposed to the oldest patients or those with certain comorbidities and with a hemopathy at a non-high risk of relapse, patients for whom the occurrence of an acute GVHD and its treatment with high doses of corticosteroids may be deleterious.

This work therefore opens interesting perspectives for haploidentical transplantation in order to improve its efficacy without increasing its toxicity: combining a BM graft with immunomodulation, donor lymphocyte injections (DLI) or even a post-transplant maintenance treatment; combining a PB graft with a prolonged or more intensive immunosuppressive treatment; developing an intermediate conditioning between NMA conditioning and RTC...

In conclusion, our study of the largest number of patients reported to date confirms the increased risk of acute GVHD in patients transplanted with a haploidentical donor and a PB graft compared to a BM graft, without granting a benefit in terms of hematological recovery but without increasing overall survival or GRFS either. After NMA conditioning, patients with acute leukemia or other myeloid diseases receiving an BM graft have a lower TRM than with a PB graft, but at the cost of a high risk of relapse, although GRFS and OS remain comparable. As a prospective randomized study seems difficult to set up to compare the two transplant strategies (BM vs. PB), the results of this study comparing BM vs. PB seem to be important to consider in order to propose the best therapeutic strategy to patients allografted for hematologic malignancy with a haploidentical family donor.

TABLES AND FIGURES

Table 1: Patient, Disease and Transplant Characteristics

		N	BM	N	PB	N	PB+ATG	p-value
		371	%	776	%	197	%	
Age at treatment (Median age, range)	Years	371	51 [33.34;61.73]	776	57.91 [43.39;65.02]	197	55.81 [42.39;62.6]	<0.0001
Sexe	F	144	38.81 %	285	36.73 %	77	39.09 %	0.72
	M	227	61.19 %	491	63.27 %	120	60.91 %	
Hematological disease group	AL	200	53.91 %	439	56.57 %	112	56.85 %	0.028
	Lymphoid	88	23.72 %	156	20.1 %	26	13.2 %	
	Myeloid	83	22.37 %	181	23.32 %	59	29.95 %	
Disease Risk Index	Low	76	22.29 %	148	20.5 %	22	12.36 %	<0.0001
	Intermediate	195	57.18 %	416	57.62 %	91	51.12 %	
	High	65	19.06 %	142	19.67 %	53	29.78 %	
	Very high	5	1.47 %	16	2.22 %	12	6.74 %	
Conditioning regimen	NMA-Baltimore	122	32.88 %	276	35.71 %	14	7.11 %	<0.0001
	MAC	152	40.97 %	187	24.19 %	70	35.53 %	
	RIC	97	26.15 %	310	40.1 %	113	57.36 %	
CMV status	Negative	145	39.73 %	296	38.44 %	80	41.24 %	0.75
	Positive	220	60.27 %	474	61.56 %	114	58.76 %	
Number of infused CD34+ cells (median, range)	10/kg	345	2.64 [1.82 ;3.78]	739	6.35 [4.88 ;8.3]	189	5.99 [5 ; 7.6]	<0.0001
Number of infused CD3- cells (median, range)	10/kg	286	27 [19.05 ;34.62]	687	269 [193 ;362]	159	250 [170 ;349]	<0.0001

Abbreviations: BM: bone marrow; PB: peripheral blood stem cells; ATG: antithymoglobulin; AL: acute leukemia; RIC: reduced intensity conditioning; MAC: myeloablative conditioning; NMA: non myeloablative conditioning; CMV: cytomegalovirus.

Table 2: Effect of Graft Type on Transplant Outcomes in Overall Population – Pairwise comparisons

	Hazard ratio (95% CI, p) BM vs. PB <i>PB=1</i>	Hazard ratio (95% CI, p) PB vs. PB+ATG <i>PB+ATG=1</i>	Hazard ratio (95% CI, p) BM vs. PB+ATG <i>PB+ATG =1</i>
aGVHD II-IV	0.66 (0.52-0.83, p=0.0005)	1.3 (0.96-1.77, p=0.087)	0.98 (0.68-1.41, p=0.92)
aGVHD III-IV	0.49 (0.32-0.74, p=0.0007)	1.04 (0.68-1.58, p=0.86)	0.48 (0.27-0.85, p=0.012)
Extensive cGVHD	1 (0.68-1.47, p=0.99)	1.31 (0.74-2.32, p=0.35)	1.23 (0.66-2.29, p=0.52)
TRM	0.82 (0.6-1.1, p=0.19)	0.88 (0.63-1.22, p=0.44)	0.63 (0.42-0.95, p=0.027)
Relapse	1.12 (0.87-1.46, p=0.38)	0.95 (0.69-1.32, p=0.77)	0.86 (0.59-1.26, p=0.43)
GRFS (GVHD or relapse event)	0.93 (0.79-1.11, p=0.43)	0.96 (0.77-1.18, p=0.69)	0.8 (0.62-1.03, p=0.079)
OS (death event)	0.88 (0.72-1.09, p=0.24)	0.93 (0.73-1.18, p=0.53)	0.76 (0.57-1.03, p=0.073)

Abbreviations: GVHD: Graft versus Host Disease; aGVHD: three-month acute GVHD; two-years cGVHD: chronic GVHD; TRM: two-years toxicities related mortality; GRFS; two-years GVHD- and relapse-free survival; OS: two-years overall survival; BM: bone marrow; PB: peripheral blood stem cells; ATG: antithymoglobulin; CI: confidence interval

NB: Hazard Ratio are reported after weighting with propensity score.

Table 3: Effect of Graft Type on Transplant Outcomes for AL and Myeloid Diseases with NMA Conditioning

Outcomes	Cumulative incidence (%)	Hazard Ratio (95% CI)	p
Grades 2-4 aGVHD			
BM	20.6%	1	0.012
PB	39.9%	2.24 (1.3-4.19)	
Grades 3-4 aGVHD			
BM	7.9%	1	0.21
PB	13.5%	1.96 (0.69-5.54)	
Extensive cGVHD			
BM	13.7%	1	0.85
PB	17.0%	1.09 (0.47-2.53)	
TRM			
BM	20.1%	1	0.72
PB	20.6%	1.13 (0.57-2.26)	
Relapse			
BM	51.4%	1	0.012
PB	22.6%	0.51 (0.3-0.86)	
GRFS (GVHD or relapse event)			
BM	25.9%	1	0.42
PB	38.3%	0.86 (0.59-1.24)	
OS (death event)			
BM	48.4%	1	0.82
PB	57.0%	0.95 (0.61-1.48)	

Abbreviations: GVHD: Graft versus Host Disease; aGVHD: three-month acute GVHD; two-years cGVHD: chronic GVHD; TRM: two-years toxicities related mortality; GRFS: two-years GVHD- and relapse-free survival; OS: two-years overall survival; BM: bone marrow; PB: peripheral blood stem cells; CI: confidence interval

NB: Cumulative incidences are calculated without weighting. Hazard Ratio are reported after weighting with propensity score.

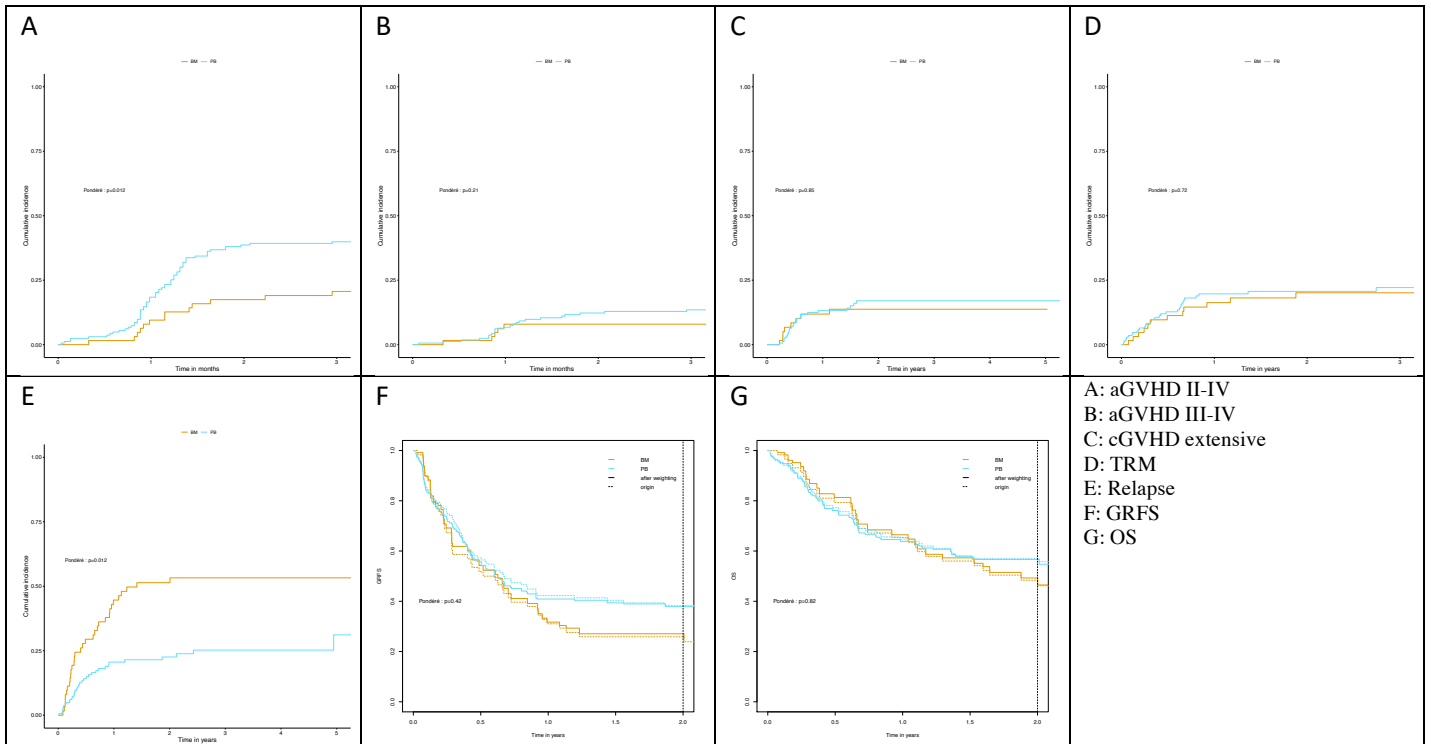
Table 4: Effect of Graft Type on Transplant Outcomes for AL and Myeloid Diseases with Intensive Conditioning

Outcomes	Cumulative incidence (%)	Hazard Ratio (95% CI)	p
Grades 2-4 aGVHD			
BM	30.4%	1	
PB	35.4%	1.16 (0.86-1.57)	
Grades 3-4 aGVHD			
BM	7.9%	1	
PB	17.2%	2 (1.17-3.44)	
Extensive cGVHD			
BM	13.1%	1	
PB	10.7%	0.83 (0.51-1.37)	
TRM			
BM	18.3%	1	
PB	26.8%	1.35 (0.91-2.01)	
Relapse			
BM	23.9%	1	
PB	26.8%	1.09 (0.76-1.55)	
GRFS (GVHD or relapse event)			
BM	42.4%	1	
PB	39.2%	1.12 (0.89-1.41)	
OS (death event)			
BM	62.4%	1	
PB	53.4%	1.23 (0.94-1.63)	

Abbreviations: GVHD: Graft versus Host Disease; aGVHD: three-month acute GVHD; two-years cGVHD: chronic GVHD; TRM: two-years toxicities related mortality; GRFS; two-years GVHD- and relapse-free survival; OS: two-years overall survival; BM: bone marrow; PB: peripheral blood stem cells; CI: confidence interval

NB: Cumulative incidences are calculated without weighting. Hazard Ratio are reported after weighting with propensity score.

Figure 1: Cumulative Incidence of Transplant Outcomes for AL and Myeloid Diseases with NMA conditioning, according to Graft Type



A: The 3-month incidence of grades II to IV acute graft-versus-host disease (GVHD) were 21% (95% CI, 11% to 31%) and 40% (95% CI, 32% to 47%) after bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) transplants, respectively.

B: The 3-month incidence of grades III to IV acute GVHD were 8% (95% CI, 1% to 15%) and 13% (95% CI, 8% to 19%) after BM and PB transplants, respectively.

C: The 2-year incidence of extensive chronic GVHD were 14% (95% CI, 5% to 23%) and 17% (95% CI, 10% to 24%) after BM and PB transplants, respectively.

D: The 2-year incidence of toxicities related mortality (TRM) were 20% (95% CI, 10% to 30%) and 21% (95% CI, 14% to 27%) after BM and PB transplants, respectively.

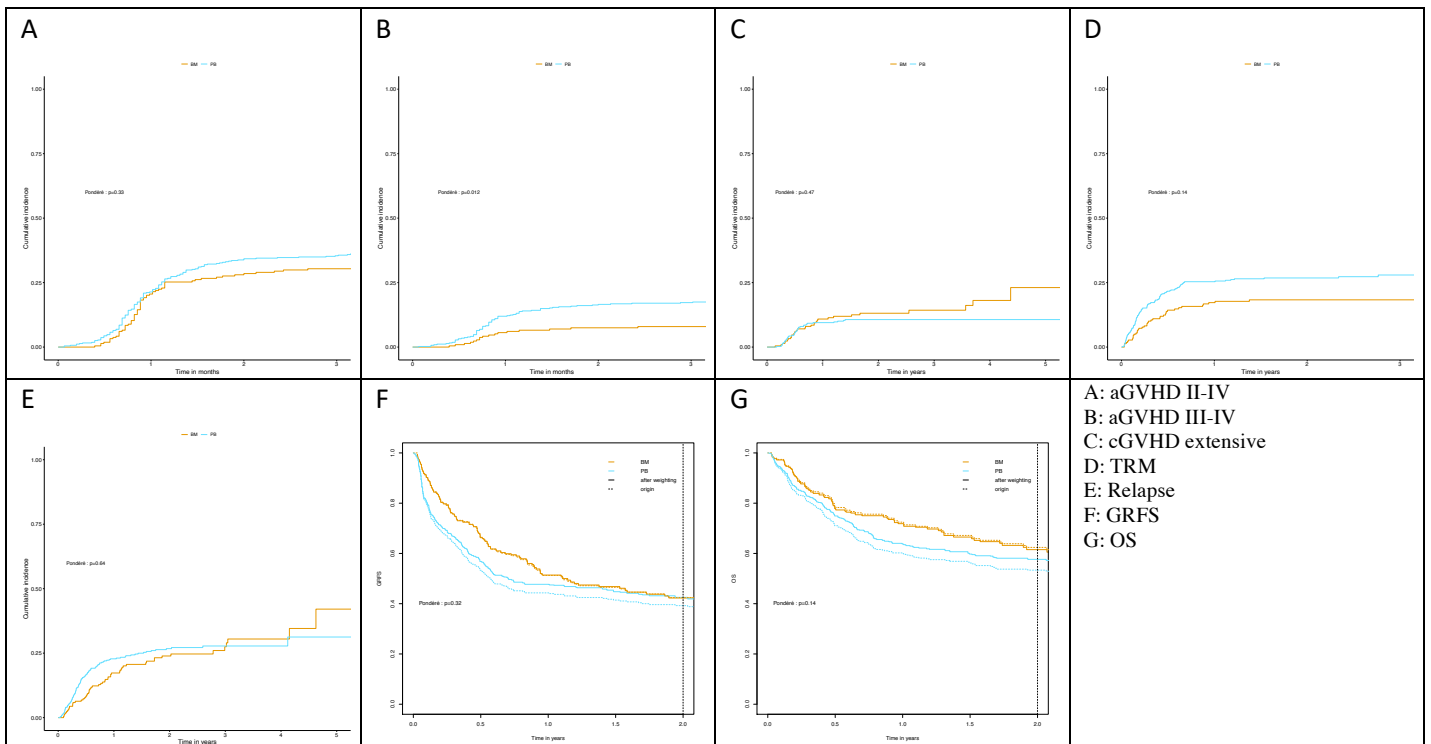
E: The 2-year incidence of relapse were 51% (95% CI, 39% to 64%) and 23% (95% CI, 15% to 30%) after BM and PB transplants, respectively.

F: The 2-year incidence of GVHD- and Relapse-free Survival (GRFS) were 26% (95% CI, 17% to 40%) and 38% (95% CI, 31% to 48%) after BM and PB transplants, respectively.

G: The 2-year incidence of overall survival (OS) were 48% (95% CI, 37% to 64%) and 57% (95% CI, 49% to 67%) after BM and PB transplants, respectively.

NB: Cumulative incidences are calculated without weighting.

Figure 2: Cumulative Incidence of Transplant Outcomes for AL and Myeloid Diseases with intensive conditioning, according to Graft Type



A: The 3-month incidence of grades II to IV acute graft-versus-host disease (GVHD) were 30% (95% CI, 24% to 37%) and 35% (95% CI, 31% to 40%) after bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) transplants, respectively.

B: The 3-month incidence of grades III to IV acute GVHD were 8% (95% CI, 4% to 12%) and 17% (95% CI, 14% to 21%) after BM and PB transplants, respectively.

C: The 2-year incidence of extensive chronic GVHD were 13% (95% CI, 8% to 18%) and 10% (95% CI, 8% to 14%) after BM and PB transplants, respectively.

D: The 2-year incidence of toxicities related mortality (TRM) were 20% (95% CI, 10% to 30%) and 21% (95% CI, 14% to 27%) after BM and PB transplants, respectively.

E: The 2-year incidence of relapse were 24% (95% CI, 18% to 30%) and 27% (95% CI, 22% to 31%) after BM and PB transplants, respectively.

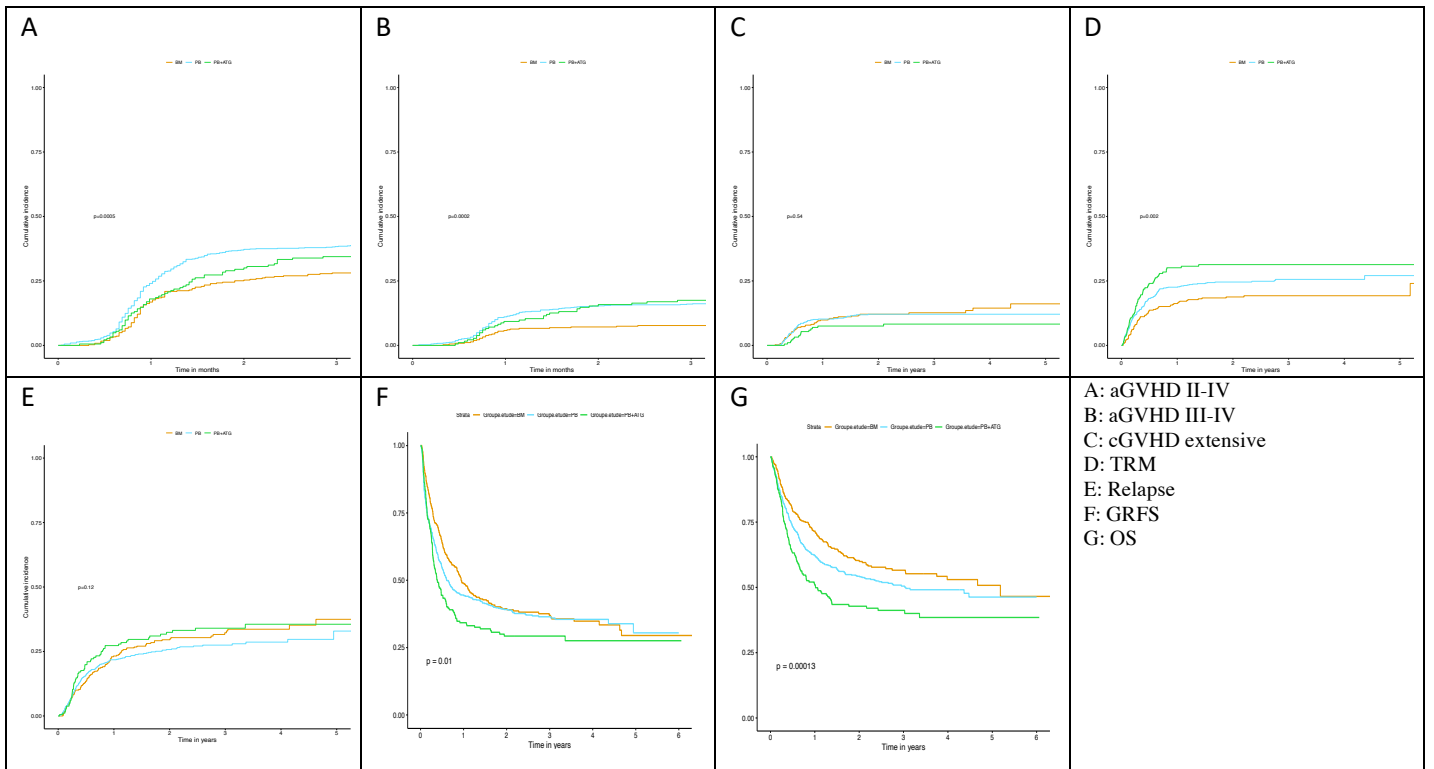
F: The 2-year incidence of GVHD- and Relapse-free Survival (GRFS) were 42% (95% CI, 36% to 50%) and 39% (95% CI, 35% to 45%) after BM and PB transplants, respectively.

G: The 2-year incidence of overall survival (OS) were 62% (95% CI, 56% to 70%) and 53% (95% CI, 48% to 59%) after BM and PB transplants, respectively.

NB: Cumulative incidences are calculated without weighting.

SUPPLEMENTARY DATA

Figure 1S: Cumulative Incidence of Transplant Outcomes According to Graft Type and ATG Infusion in Overall Population



Abbreviations: GVHD: Graft versus Host Disease; aGVHD: three-month acute GVHD; two-years cGVHD: chronic GVHD; GRFS; two-years GVHD- and relapse-free survival; BM: bone marrow; PB: peripheral blood stem cells; ATG: antithymoglobulin TRM: two-years toxicities related mortality; OS: two-years overall survival

Table 1S: Cumulative Incidence of aGVHD II-IV, aGVHD III-IV, two-years Extensive cGVHD and two-years GRFS, according to Graft Type and ATG infusion, in overall Population.

	BM n=371	PB n=776	PB+ATG n=197	p-value
Grades II-IV aGVHD	28.1%	38.3%	34.4%	p=0.001
Grades III-IV aGVHD	7.7%	16.0%	17.5%	p=0.0006
Extensive cGVHD	12%	12%	8%	p=0.22
GRFS	39.4%	39.1%	29.3%	p=0.01

Abbreviations: GVHD: Graft versus Host Disease; aGVHD: three-month acute GVHD; two-years cGVHD: chronic GVHD; GRFS; two-years GVHD- and relapse-free survival; BM: bone marrow; PB: peripheral blood stem cells; ATG: antithymoglobulin

Table 2S: Incidence of infections after transplantation according to the type of graft and the administration of ATG

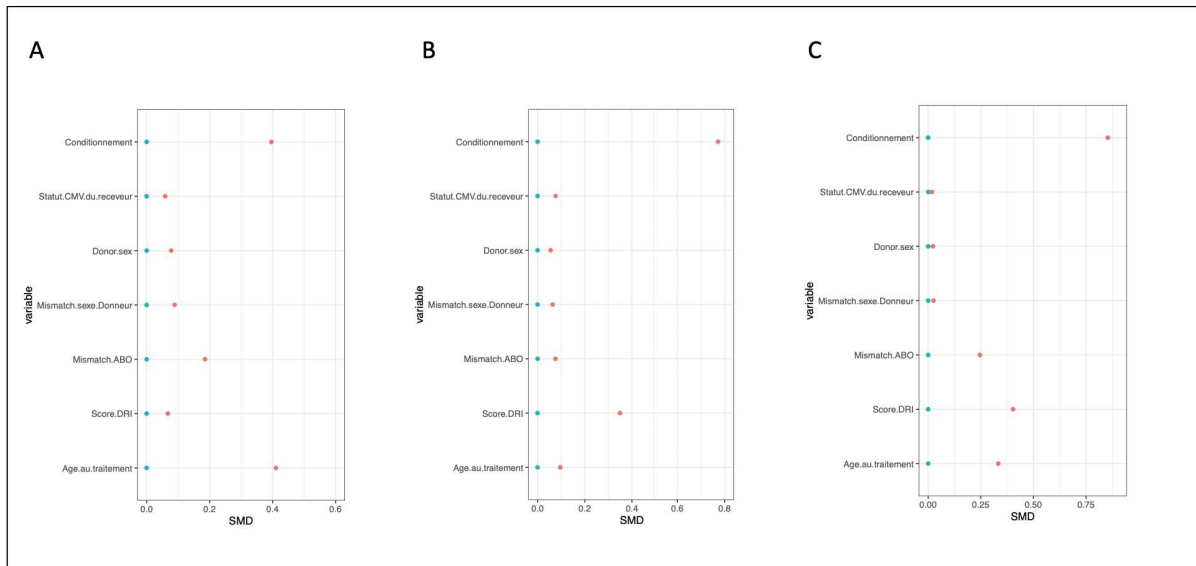
	N	BM	N	PB	N	PB+ATG
	282	%	707	%	178	%
Adenovirus	7	2.5%	11	1.6%	5	2.8%
CMV	64	22.7%	276	39.0%	52	29.2%
EBV	13	4.6%	41	5.8%	45	25.3%
Toxoplasmosis	2	0.7%	11	1.6%	2	1.1%
BK virus	30	10.6%	106	15.0%	34	19.1%
Aspergillosis	18	6.4%	45	6.4%	7	3.9%
Pneumocystis	3	1.1%	3	0.4%	0	0%
Death from infections	33	11.7%	128	18.1%	44	24.7%

Abbreviations: BM: bone marrow; PB: peripheral blood stem cells; ATG: antithymoglobulin

CMV reactivations were observed in 33.6% of patients of overall population, in 22.7% with BM graft, 39.0% with PB while 29.2% in PB+ATG ($p < 0.0001$). EBV reactivations occurred in 8.5% in overall population, in 4.6% with BM graft, 5.8% with PB while 25.3% in PB+ATG ($p < 0.0001$). 1.8% patients died of EBV-induced post-transplantation lymphoproliferative disease. BK hemorrhagic cystitis were reported for 14.6% of overall population, in 10.6% with BM graft, 15.0% with PB while 19.1% in PB+ATG ($p < 0.0001$). Deaths from infections (all pathogens combined) were significantly higher in PB and PB+ATG group (18.1% and 24.7%) than in BM group (11.7%).

NB: Antimicrobial prophylaxis was performed according to center experience. Briefly, patients received prophylaxis against bacterial, virus and fungal infections. They were monitored for several virus infection (namely cytomegalovirus and Epstein-Barr virus reactivation) using PCR according to center protocols.

Figure 2S: Standardized Mean Difference before and after weighting for Propensity Score in Overall Population, for Pairwise Comparison



Abbreviations: DRI: disease Risk Index; SMD: standardized Mean Difference

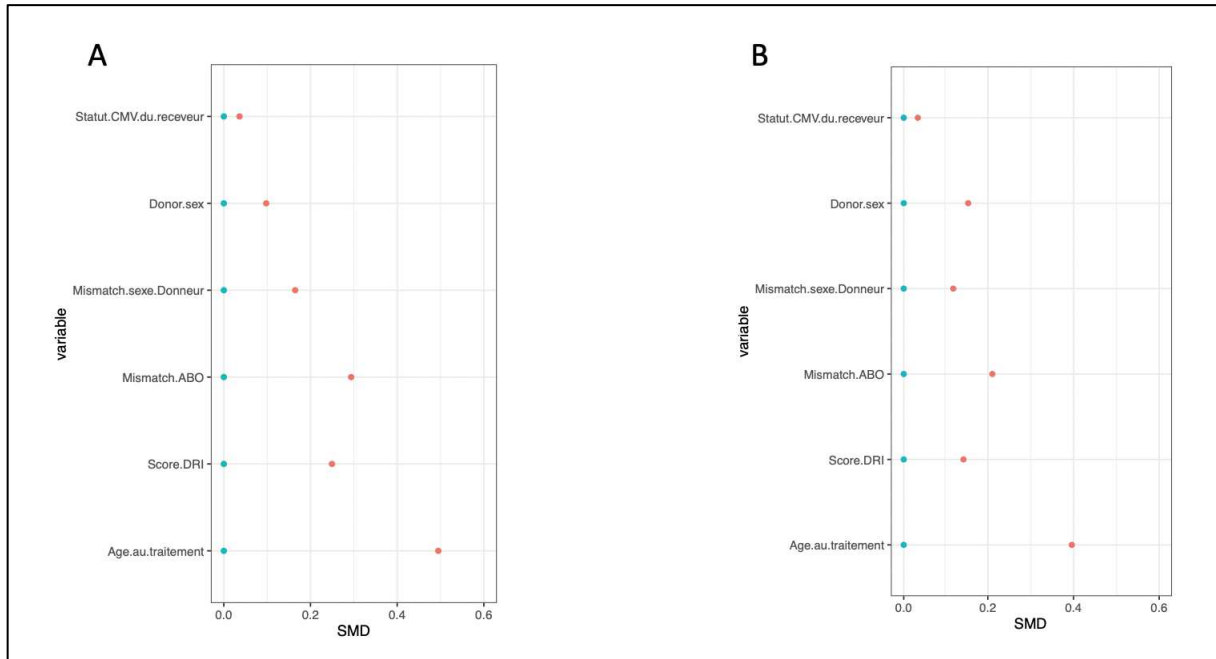
NB: red: before weighting; green: after weighting

A: Balance of covariate distribution between BM and PB groups in overall population before and after weighting

B: Balance of covariate distribution between PB and PB+ATG groups in overall population before and after weighting

C: Balance of covariate distribution between BM and PB+ATG groups in overall population before and after weighting

Figure 3S: Standardized Mean Difference before and after weighting for Propensity Score in acute leukemia and myeloid pathologies, according to conditioning



Abbreviations: DRI: disease Risk Index; SMD: standardized Mean Difference

NB: red: before weighting; green: after weighting

A: Balance of covariate distribution between BM and PB groups in AL and myeloid pathologies with nonmyeloablative conditioning, before and after weighting

B: Balance of covariate distribution between BM and PB groups in AL and myeloid pathologies with intensive conditioning, before and after weighting

CONCLUSION

Ce travail représente une large étude rétrospective étudiant l'impact de la source cellulaire (moelle osseuse (MO) vs cellules souches périphériques (CSP) mobilisées) et de l'utilisation de sérum anti-lymphocytaire au sein du conditionnement (CSP+SAL), dans le contexte de transplantation de cellules souches hématopoïétiques non manipulées d'un donneur haploidentique avec Cyclophosphamide post-transplantation (HD-PT-Cy) en prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (Graft versus Host Disease, GVHD).

Nous avons ainsi évalué l'impact de ces différentes stratégies sur le devenir de 1343 patients traités entre mai 2012 et décembre 2019 : mortalité précoce liée à la procédure (TRM) ; incidence de la GVHD, aiguë et chronique ; incidence de rechute ; survie globale (OS) et survie sans rechute ni GVHD active (GVHD and Relapse Free Survival ou GRFS). L'analyse a porté sur la population globale et secondairement sur le sous-groupe de patients traités pour leucémie aiguë ou hémopathie myéloïde (myélodysplasie essentiellement). Nous avons également analysé, au sein du sous-groupe d'intérêt, l'impact de ces différentes stratégies selon l'intensité du conditionnement : non myéloablatif (NMA) ou conditionnements intensifiés (autres conditionnements d'intensité réduite (RIC) et conditionnements myéloablatifs (MAC)). Compte tenu du caractère rétrospectif de cette étude, l'effet causal du traitement a été estimé en utilisant une pondération par score de propension, en pondérant sur des caractéristiques du patient, de la maladie et de la greffe.

En accord avec les séries précédemment publiées et une méta-analyse récente, on ne retrouve pas de différence significative en survie (OS ou GRFS) en fonction de la source du greffon (MO vs CSP), dans la population globale ou dans le sous-groupe d'intérêt.

L'utilisation d'un greffon médullaire (MO vs CSP) diminue le risque de GVHD aiguë (surtout les formes sévères), mais aussi de toxicité (TRM), quoique de façon non significative, que ce soit dans la population globale, là aussi en accord avec plusieurs études précédemment publiées. Il est important de noter que cette diminution du risque de GVHD aiguë avec un greffon médullaire n'est pas associée à un excès de risque de rechute. Au sein du sous-groupe de leucémies aiguës ou hémopathies myéloïdes traité avec un conditionnement intensifié, on observe ce même constat : le risque de GVHD aiguë sévère est majoré avec un greffon de CSP, induisant une tendance à une TRM plus élevée. Là encore, et de façon intéressante, il n'y a pas d'accroissement du risque de rechute pour les patients recevant un greffon de MO. Enfin, cet effet sur la GVHD aiguë est majorée dans le sous-groupe d'intérêt si on utilise un conditionnement non myéloablatif : le risque de développer une GVHD aiguë est multiplié par deux lorsque l'on utilise un greffon de CSP par rapport à un greffon médullaire, sans néanmoins impacter le risque de TRM lequel reste similaire dans les deux groupes. Dans ce cadre-là de conditionnement non myéloablatif, le risque de rechute avec un greffon médullaire est par contre lui aussi multiplié par deux comparativement à celui observé avec un greffon de CSP.

Plusieurs études rétrospectives mono- ou oligo-centriques ont suggéré le bénéfice de l'introduction de SAL au sein du conditionnement. Notre étude sur une plus large cohorte n'a pas confirmé cette hypothèse. Les résultats de la greffe avec CSP et administration de SAL sont similaires à ceux obtenus avec l'utilisation d'un greffon de CSP sans déplétion *in vivo*. Le risque TRM des patients traités par CSP+SAL est même supérieur à celui obtenu avec l'utilisation d'un greffon de MO, en partie lié à un excès de risque de GVHD aiguë sévère (de grade III-IV). Enfin, l'administration de SAL n'est pas associée à une diminution du risque de GVHD chronique extensive. Certes le groupe de patients traités par CSP+SAL comportait statistiquement plus de malades à haut risque de rechute (évalué par le score DRI, Disease Risk

Index). Néanmoins, cette absence de bénéfice à l'ajout du SAL se confirme après analyse avec pondération par score de propension. Il ne semble dès lors pas justifié d'administrer du SAL en plus de la prophylaxie de la GVHD par HD-PT-Cy aux patients recevant un greffon de CSP dans le cadre d'une greffe haploidentique.

Réaliser une étude prospective randomisée comparant greffons de MO et de CSP dans le cadre d'une même plateforme avec des conditionnements homogènes semble actuellement complexe. Cette étude rétrospective, rassemblant la plus grande cohorte de patients traités par greffe de cellules souches haploidentiques non manipulées et cyclophosphamide post-transplantation en prophylaxie de la GVHD, apporte dès lors des éléments décisionnels solides pour la pratique clinique de la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

VU
Strasbourg, le... 08/04/2022

Le président du jury de thèse

Professeur... FORNECER

VU et approuvé

Strasbourg, le... 11 AVR. 2022

Le Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutiques et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILLA



Il faisait un peu moins froid. Une de mes élèves s'était mise à penser. (Les autres pensaient sans doute aussi, mais jugeaient plus avisé de n'en rien laisser paraître). (...) De fil en aiguille elle s'était mise à penser sur n'importe quoi, vertigineusement, sans savoir comment s'arrêter. C'était l'hémorragie, la panique. Il lui fallait sans cesse de nouveaux livres, et des leçons supplémentaires, et des réponses à ses questions : (...) ce que c'était que l'absurde (...) L'absurde... l'absurde ! Je restai interdit. (...) Comment expliquer ce qu'on ne ressent pas, et surtout dans une ville qui déborde à ce point les Catégories. Pas d'absurde ici... mais partout la vie poussant derrière les choses comme un obscur Leviathan, poussant les cris hors des poitrines, les mouches vers la plaie, poussant hors de terre les millions d'anémones et de tulipes sauvages qui, dans quelques semaines, coloreraient les collines d'une beauté éphémère. Et vous prenant constamment à partie. Impossible ici d'être étranger au monde – parfois pourtant, on aurait bien voulu. L'hiver vous rugit à la gueule, le printemps vous trempe le cœur, l'été vous bombarde d'étoiles filantes, l'automne vibre dans la harpe tendue des peupliers, et personne ici que sa musique ne touche. Les visages brillent, la poussière vole, le sang coule, le soleil fait son miel dans la sombre ruche du Bazar, et la rumeur de la ville – tissu de connivences secrètes – vous galvanise ou vous détruit. Mais on ne peut pas s'y soustraire, et dans cette fatalité repose une sorte de bonheur.

Nicolas Bouvier

L'Usage du Monde, 1963

L'absurde, qui touche ce qui semble aller à l'encontre des lois ordinaires de la raison, qui résiste à l'application d'un sens qui nous rassure, l'absurde qui ne s'incarne pas. Cette faille de ce que nous sommes, cette dissonance entre un monde qui nous déborde et dont on finit par se sentir étranger et l'image idéale que nous en avons ou que nous nous efforçons d'avoir. On constate notre limite, on s'insurge, on voudrait crier contre ce vide, cette absence que l'absurde suggère. Et pourtant, on l'apprivoise. Parce que.

La vie finira par pousser hors des poitrines. On l'attend, on l'accueille et on la chérit.

BIBLIOGRAPHIE DE LA PRESENTATION

1. Lown RN, Marsh SGE, Switzer GE, Latham KA, Madrigal JA, Shaw BE. Ethnicity, length of time on the register and sex predict donor availability at the confirmatory typing stage. *Bone Marrow Transplant.* avr 2014;49(4):525-31.
2. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med.* 22 oct 1998;339(17):1186-93.
3. Nguyen S, Dhedin N, Vernant JP, Kuentz M, Al Jijakli A, Rouas-Freiss N, et al. NK-cell reconstitution after haploidentical hematopoietic stem-cell transplantations: immaturity of NK cells and inhibitory effect of NKG2A override GvL effect. *Blood.* 15 mai 2005;105(10):4135-42.
4. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mai 2005;23(15):3447-54.
5. Bethge WA, Faul C, Bornhäuser M, Stuhler G, Beelen DW, Lang P, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update. *Blood Cells Mol Dis.* févr 2008;40(1):13-9.
6. Federmann B, Bornhauser M, Meisner C, Kordelas L, Beelen DW, Stuhler G, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. *Haematologica.* oct 2012;97(10):1523-31.
7. Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W, et al. Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* févr 2009;15(2):257-65.
8. Wang Y, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Zhang XH, Han W, et al. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center. *Cancer.* 1 mars 2013;119(5):978-85.
9. Kanakry CG, Ganguly S, Zahurak M, Bolaños-Meade J, Thoburn C, Perkins B, et al. Aldehyde dehydrogenase expression drives human regulatory T cell resistance to posttransplantation cyclophosphamide. *Sci Transl Med.* 13 nov 2013;5(211):211ra157.
10. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* juin 2008;14(6):641-50.
11. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, et al. Alternative donor

transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood*. 14 juill 2011;118(2):282-8.

12. Raiola A, Dominietto A, Varaldo R, Ghiso A, Galaverna F, Bramanti S, et al. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. févr 2014;49(2):190-4.

13. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2013;31(10):1310-6.

14. Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, Bayraktar UD, Jiang Y, Bassett R, et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. déc 2012;18(12):1835-44.

15. Bacigalupo A, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. *Bone Marrow Transplant*. juin 2015;50 Suppl 2:S37-39.

16. Dreger P, Sureda A, Ahn KW, Eapen M, Litovich C, Finel H, et al. PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Adv*. 12 févr 2019;3(3):360-9.

17. Ahmed S, Kanakry JA, Ahn KW, Litovich C, Abdel-Azim H, Aljurf M, et al. Lower Graft-versus-Host Disease and Relapse Risk in Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Haploidentical versus Matched Sibling Donor Reduced-Intensity Conditioning Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. sept 2019;25(9):1859-68.

18. Nakamae H, Fujii K, Nanno S, Okamura H, Nakane T, Koh H, et al. A prospective observational study of immune reconstitution following transplantation with post-transplant reduced-dose cyclophosphamide from HLA-haploidentical donors. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. déc 2019;32(12):1322-32.

19. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 sept 2009;10(9):855-64.

20. Mohty M, Labopin M, Balère ML, Socié G, Milpied N, Tabrizi R, et al. Antithymocyte globulins and chronic graft-vs-host disease after myeloablative allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donors: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie

Cellulaire. *Leukemia*. nov 2010;24(11):1867-74.

21. Socié G, Schmoor C, Bethge WA, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood*. 9 juin 2011;117(23):6375-82.
22. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, Guidi S, Alessandrino PE, di Bartolomeo P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 15 nov 2001;98(10):2942-7.
23. Law AD, Salas MQ, Lam W, Michelis FV, Thyagu S, Kim DDH, et al. Reduced-Intensity Conditioning and Dual T Lymphocyte Suppression with Antithymocyte Globulin and Post-Transplant Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplants for Hematological Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. nov 2018;24(11):2259-64.
24. Peric Z, Mohty R, Bastos J, Brissot E, Battipaglia G, Belhocine R, et al. Thiotepa and antithymocyte globulin-based conditioning prior to haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide in high-risk hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. avr 2020;55(4):763-72.
25. Salas MQ, Prem S, Atenafu EG, Datt Law A, Lam W, Al-Shaibani Z, et al. Dual T-cell depletion with ATG and PTCy for peripheral blood reduced intensity conditioning allo-HSCT results in very low rates of GVHD. *Bone Marrow Transplant*. sept 2020;55(9):1773-83.
26. Alanazi W, Chen S, Lipton JH, Kim DD, Viswabandya A, Kumar R, et al. Post-Transplant Cyclophosphamide Combined with Anti-Thymocyte Globulin as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Acta Haematol*. 2021;144(1):66-73.
27. Mussetti A, De Philippis C, Carniti C, Bastos-Oreiro M, Gayoso J, Cieri N, et al. CD3+ graft cell count influence on chronic GVHD in haploidentical allogeneic transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. déc 2018;53(12):1522-31.
28. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Gülbas Z, Koc Y, Blaise D, et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cells in haploidentical transplants using posttransplantation cyclophosphamide. *Cancer*. 2018;124(7):1428-37.
29. Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. janv 2013;19(1):117-22.
30. Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, Kakihana K, Ota S, Matsuo K, et al. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-

Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. sept 2015;21(9):1646-52.

31. Raj K, Pagliuca A, Bradstock K, Noriega V, Potter V, Streetly M, et al. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juin 2014;20(6):890-5.

32. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, et al. Total Body Irradiation-Based Myeloablative Haploidentical Stem Cell Transplantation Is a Safe and Effective Alternative to Unrelated Donor Transplantation in Patients Without Matched Sibling Donors. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juill 2015;21(7):1299-307.

33. Bashey A, Zhang X, Jackson K, Brown S, Ridgeway M, Solh M, et al. Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. janv 2016;22(1):125-33.

34. Cieri N, Greco R, Crucitti L, Morelli M, Giglio F, Levati G, et al. Post-transplantation Cyclophosphamide and Sirolimus after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using a Treosulfan-based Myeloablative Conditioning and Peripheral Blood Stem Cells. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. août 2015;21(8):1506-14.

35. Nagler A, Dholaria B, Labopin M, Savani BN, Angelucci E, Koc Y, et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cell graft in T-cell-replete haploidentical transplantation in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. oct 2020;34(10):2766-75.

36. Devillier R, Legrand F, Rey J, Castagna L, Fürst S, Granata A, et al. HLA-Matched Sibling versus Unrelated versus Haploidentical Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Donor Comparison. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juill 2018;24(7):1449-54.

37. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljitan OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 20 août 2015;126(8):1033-40.

38. Bashey ZA, Zhang X, Brown S, Jackson K, Morris LE, Holland HK, et al. Comparison of outcomes following transplantation with T-replete HLA-haploidentical donors using post-transplant cyclophosphamide to matched related and unrelated donors for patients with AML and MDS aged 60 years or older. *Bone Marrow Transplant*. juin 2018;53(6):756-63.

39. Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, El Cheikh J, Sarina B, et al. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative

conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mai 2014;20(5):724-9.

40. Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, El Cheikh J, Sarina B, et al. Bone Marrow Compared with Peripheral Blood Stem Cells for Haploidentical Transplantation with a Nonmyeloablative Conditioning Regimen and Post-transplantation Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 mai 2014;20(5):724-9.

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

42. O'Donnell PV, Eapen M, Horowitz MM, Logan BR, DiGilio A, Brunstein C, et al. Comparable outcomes with marrow or peripheral blood as stem cell sources for hematopoietic cell transplantation from haploidentical donors after non-ablative conditioning: a matched-pair analysis. *Bone Marrow Transplant*. déc 2016;51(12):1599-601.

43. Bashey A, Zhang MJ, McCurdy SR, St Martin A, Argall T, Anasetti C, et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2017;35(26):3002-9.

44. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, Castagna L, Dominietto A, Blaise D, et al. Influence of donor type, stem cell source and conditioning on outcomes after haploidentical transplant for lymphoma - a LWP-EBMT study. *Br J Haematol*. mars 2020;188(5):745-56.

45. Mariotti J, Devillier R, Bramanti S, Giordano L, Sarina B, Furst S, et al. Peripheral Blood Stem Cells versus Bone Marrow for T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide in Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. sept 2019;25(9):1810-7.

46. Yu X, Liu L, Xie Z, Dong C, Zhao L, Zhang J, et al. Bone marrow versus peripheral blood as a graft source for haploidentical donor transplantation in adults using post-transplant cyclophosphamide- A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. janv 2019;133:120-8.

REFERENCES DE L'ARTICLE

1. Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W, et al. Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. févr 2009;15(2):257-65.
2. Wang Y, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Zhang XH, Han W, et al. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center. *Cancer*. 1 mars 2013;119(5):978-85.
3. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juin 2008;14(6):641-50.
4. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood*. 14 juill 2011;118(2):282-8.
5. Castagna L, Bramanti S, Furst S, Giordano L, Crocchiolo R, Sarina B, et al. Nonmyeloablative conditioning, unmanipulated haploidentical SCT and post-infusion CY for advanced lymphomas. *Bone Marrow Transplant*. déc 2014;49(12):1475-80.
6. Bashey A, Zhang MJ, McCurdy SR, St. Martin A, Argall T, Anasetti C, et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 10 sept 2017;35(26):3002-9.
7. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Gülbas Z, Koc Y, Blaise D, et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cells in haploidentical transplants using posttransplantation cyclophosphamide. *Cancer*. 2018;124(7):1428-37.
8. Mussetti A, De Philippis C, Carniti C, Bastos-Oreiro M, Gayoso J, Cieri N, et al. CD3+ graft cell count influence on chronic GVHD in haploidentical allogeneic transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. déc 2018;53(12):1522-31.
9. Bacigalupo A, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. *Bone Marrow Transplant*. juin 2015;50 Suppl 2:S37-39.
10. Armand P, Gibson CJ, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 26 juill 2012;120(4):905-13.

11. Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A, Bejanyan N, Arora M, Brunstein CG, et al. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 19 févr 2015;125(8):1333-8.
12. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*. 22 oct 1998;339(17):1186-93.
13. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. oct 1974;18(4):295-304.
14. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. déc 2005;11(12):945-56.
15. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2005;23(15):3447-54.
16. Raiola A, Dominietto A, Varaldo R, Ghiso A, Galaverna F, Bramanti S, et al. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. févr 2014;49(2):190-4.
17. Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, Bayraktar UD, Jiang Y, Bassett R, et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. déc 2012;18(12):1835-44.
18. Dreger P, Sureda A, Ahn KW, Eapen M, Litovich C, Finel H, et al. PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Adv*. 12 févr 2019;3(3):360-9.
19. Ahmed S, Kanakry JA, Ahn KW, Litovich C, Abdel-Azim H, Aljurf M, et al. Lower Graft-versus-Host Disease and Relapse Risk in Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Haploidentical versus Matched Sibling Donor Reduced-Intensity Conditioning Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. sept 2019;25(9):1859-68.
20. Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. janv 2013;19(1):117-22.
21. Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, Kakihana K, Ota S, Matsuo K, et al. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-

Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. sept 2015;21(9):1646-52.

22. Raj K, Pagliuca A, Bradstock K, Noriega V, Potter V, Streetly M, et al. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juin 2014;20(6):890-5.

23. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, et al. Total Body Irradiation-Based Myeloablative Haploidentical Stem Cell Transplantation Is a Safe and Effective Alternative to Unrelated Donor Transplantation in Patients Without Matched Sibling Donors. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juill 2015;21(7):1299-307.

24. Bashey A, Zhang X, Jackson K, Brown S, Ridgeway M, Solh M, et al. Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. janv 2016;22(1):125-33.

25. Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, El Cheikh J, Sarina B, et al. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mai 2014;20(5):724-9.

26. O'Donnell PV, Eapen M, Horowitz MM, Logan BR, DiGilio A, Brunstein C, et al. Comparable outcomes with marrow or peripheral blood as stem cell sources for hematopoietic cell transplantation from haploidentical donors after non-ablative conditioning: a matched-pair analysis. *Bone Marrow Transplant*. déc 2016;51(12):1599-601.

27. Nagler A, Dholaria B, Labopin M, Savani BN, Angelucci E, Koc Y, et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cell graft in T-cell-replete haploidentical transplantation in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. oct 2020;34(10):2766-75.

28. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, Castagna L, Dominietto A, Blaise D, et al. Influence of donor type, stem cell source and conditioning on outcomes after haploidentical transplant for lymphoma - a LWP-EBMT study. *Br J Haematol*. mars 2020;188(5):745-56.

29. Mariotti J, Devillier R, Bramanti S, Giordano L, Sarina B, Furst S, et al. Peripheral Blood Stem Cells versus Bone Marrow for T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide in Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. sept 2019;25(9):1810-7.

30. Sanz J, Boluda JCH, Martín C, González M, Ferrá C, Serrano D, et al. Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with hematological malignancy using busulfan, thiotepa, fludarabine and ATG as myeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow*

Transplant. oct 2012;47(10):1287-93.

31. Giannotti F, Labopin M, Shouval R, Sanz J, Arcese W, Angelucci E, et al. Haploidentical transplantation is associated with better overall survival when compared to single cord blood transplantation: an EBMT-Eurocord study of acute leukemia patients conditioned with thiotepa, busulfan, and fludarabine. *J Hematol Oncol* J Hematol Oncol. 30 août 2018;11(1):110.
32. Duléry R, Bastos J, Paviglianiti A, Malard F, Brissot E, Battipaglia G, et al. Thiotepa, Busulfan, and Fludarabine Conditioning Regimen in T Cell-Replete HLA-Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juill 2019;25(7):1407-15.
33. Bregante S, Dominietto A, Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F, Varaldo R, et al. Improved Outcome of Alternative Donor Transplantations in Patients with Myelofibrosis: From Unrelated to Haploidentical Family Donors. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. févr 2016;22(2):324-9.
34. Rio B, Chevret S, Vigouroux S, Chevallier P, Fürst S, Sirvent A, et al. Decreased nonrelapse mortality after unrelated cord blood transplantation for acute myeloid leukemia using reduced-intensity conditioning: a prospective phase II multicenter trial. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mars 2015;21(3):445-53.
35. Brunstein CG, Eapen M, Ahn KW, Appelbaum FR, Ballen KK, Champlin RE, et al. Reduced-intensity conditioning transplantation in acute leukemia: the effect of source of unrelated donor stem cells on outcomes. *Blood*. 7 juin 2012;119(23):5591-8.
36. Oran B, Wagner JE, DeFor TE, Weisdorf DJ, Brunstein CG. Effect of conditioning regimen intensity on acute myeloid leukemia outcomes after umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. sept 2011;17(9):1327-34.

ANNEXE

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

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

Nom : **LACAN** Prénom : **Claire**

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 :

À **Strasbourg**, le **24 mai 2022**

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

RESUME :

Contexte : L'utilisation d'un greffon de cellules souches périphériques mobilisées (CSP) ou d'un greffon de moelle osseuse (MO) dans le contexte de transplantation de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur haploidentique avec cyclophosphamide post-transplantation (PT-Cy) en prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) est débattue. En outre, l'intérêt de l'ajout de sérum anti-lymphocytaire est inconnu.

Patients et méthodes : 1343 patients adultes ont reçu une greffe de donneur familial haploidentique non manipulé dans 37 centres français de mai 2012 à décembre 2019 pour la prise en charge d'une hémopathie maligne. 371 patients (27,6%) ont reçu un greffon de MO, 776 (57,7%) ont reçu un greffon de CSP sans SAL et 197 (14,7%) ont reçu un greffon de CSP avec ajout de SAL au conditionnement. Un score de propension a été utilisé pour rendre comparables les différents groupes étudiés.

Résultats : Le suivi médian était de 28,4 mois. La GVHD chronique étendue, la prise de greffe et la récupération des plaquettes étaient similaires dans les 3 groupes. La GVHD aiguë de grade 2-4 et celle de grade 3-4 étaient plus faibles dans le groupe MO que dans le groupe CSP (respectivement 28% vs 38% pour la aGVHD 2-4, $p=0,001$; 7% vs 16% pour la aGVHD 3-4, $p=0,0006$). La GVHD aiguë de grade 3-4 et la mortalité liée aux toxicités (TRM) étaient plus faibles dans le groupe MO que dans le groupe CSP+SAL (respectivement 7% vs 18% pour la aGVHD 3-4, $p=0,0006$; 19% vs. 31% pour la TRM, $p=0,004$). Tous les résultats étaient similaires dans les groupes CSP et CSP+SAL. Dans le sous-groupe leucémie aiguë et maladie myéloïde et après un conditionnement non myéloablatif de type Baltimore, le risque de rechute était deux fois plus important avec un greffon de MO qu'avec un greffon de CSP. Inversement, le risque de GVHD aiguë était deux fois plus élevé avec une greffe de CSP qu'avec une greffe de MO, d'où des taux de survie globale (OS) et de survie sans GVHD et sans rechute (GRFS) comparables. D'autre part, avec un conditionnement intensifié, le risque de rechute était similaire avec un greffon de MO ou un greffon de MO mais le risque de GVHD aiguë 3-4 était plus élevé avec un greffon de CSP qu'avec un greffon de MO (HR=2 ; IC [1.17-3.44]), responsable d'une tendance à une TRM plus élevée (HR=1.35 ; IC [0.91-2.01]).

Conclusions : Nous confirmons dans cette large étude rétrospective que le risque de maladie du greffon contre l'hôte aiguë est augmenté après l'utilisation d'un greffon de cellules souches périphériques comparativement à un greffon de moelle osseuse, et ce indépendamment de l'intensité du conditionnement ou du type d'hémopathie. L'ajout de sérum anti-lymphocytaire n'apporte pas de bénéfice au patient. Utiliser un greffon de CSP chez des patients atteints d'une LA ou d'une pathologie myéloïde et recevant un conditionnement non myéloablatif réduit le risque de rechute mais augmente le risque de GVHD aiguë.

Rubrique de classement : Hématologie

Mots-clés : greffe de cellules souches hématopoïétiques, greffe haploidentique, type de greffon, moelle osseuse, cellules souches périphériques, sérum antilymphocytaire

Président : Pr Luc-Matthieu FORNECKER

Assesseurs : Pr Laurent MAUVIEUX, Pr Marie-Thérèse RUBIO, Dr Bruno LIOURE

Adresse de l'autrice : 25 rue Sainte Madeleine, 67000 Strasbourg