



HAL
open science

Simple versus double greffe de sang placentaire chez des enfants et des jeunes adultes atteints de leucémie aiguë et avec maladie résiduelle positive

Laura Balligand

► To cite this version:

Laura Balligand. Simple versus double greffe de sang placentaire chez des enfants et des jeunes adultes atteints de leucémie aiguë et avec maladie résiduelle positive. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01949449

HAL Id: dumas-01949449

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01949449>

Submitted on 10 Dec 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté
de Médecine

Aix*Marseille Université

**Simple versus double greffe de sang placentaire chez des enfants
et des jeunes adultes atteints de leucémie aiguë avec
maladie résiduelle positive.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 20 Avril 2018

Par Madame Laura BALLIGAND

Née le 20 mars 1990 à Lyon 04^{ème} (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MICHEL Gérard

Président

Monsieur le Professeur CHAMBOST Hervé

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) FABRE Alexandre

Assesseur

Madame le Docteur GALAMBRUN Claire

Assesseur



Faculté
de Médecine

Aix*Marseille Université

**Simple versus double greffe de sang placentaire chez des enfants
et des jeunes adultes atteints de leucémie aiguë avec
maladie résiduelle positive.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 20 Avril 2018

Par Madame Laura BALLIGAND

Née le 20 mars 1990 à Lyon 04^{ème} (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MICHEL Gérard

Président

Monsieur le Professeur CHAMBOST Hervé

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) FABRE Alexandre

Assesseur

Madame le Docteur GALAMBRUN Claire

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990 MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991 MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992 MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994 MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995 MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997 MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998 MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999 MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000 MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001 MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002 MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003 M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004 M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005 M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006 M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007 M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

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

2009

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

2010

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

2011

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

2012

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

2013

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

2014

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

2015

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

2016

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

2017

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYSS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

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

ANATOMIE 4201

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

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

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

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

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

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

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

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

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

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

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

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

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

CARDIOLOGIE 5102

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

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

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

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

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

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

MILLION Matthieu (MCU-PH)

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

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

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

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

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIELLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

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

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGÉON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU-PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

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

REMERCIEMENTS

A Mr le Professeur Gérard MICHEL

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de me guider dans ce travail en tant que directeur de thèse, et d'en présider le jury. Je vous suis très reconnaissante de l'encadrement que vous m'avez apporté, et de l'opportunité que vous m'avez offerte de travailler sur ce sujet qui m'a passionné. Merci de vos enseignements clairs, et, je m'en souviendrai, de m'avoir montré que la précision de la recherche permet d'affiner au mieux la justesse du résultat !

A Mr le Professeur Hervé CHAMBOST

Vous me faites l'honneur d'être présent dans mon jury de thèse. Merci de votre engagement pédagogique, et de votre présence auprès des internes pour nous guider au mieux durant notre parcours. Merci de votre gentillesse et de votre humour.

A Mme le Docteur Claire GALAMBRUN

Claire, merci d'être présente dans mon jury de thèse, je ne pouvais l'imaginer autrement. Pour ta lumineuse personnalité et ton accent chantant. Merci de m'avoir fait partager cet amour de la greffe, du travail rigoureux, et avant tout de tes petits patients. C'est une chance d'avoir croisé ton chemin. J'ai conservé précieusement ces cartes des calanques gribouillées sur un coin de sopalin à la néo-marseillaise que j'étais...

A Mr le Docteur Alexandre FABRE

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, bien que le sujet soit éloigné de tes domaines de prédilection. J'ai beaucoup apprécié travailler et apprendre à tes côtés. Merci pour ton investissement auprès des internes, et de nous stimuler sans cesse, peu importe la trajectoire choisie. Enfin merci de t'occuper régulièrement de nourrir toute la Timone Enfant !

Pour ce travail de thèse, je remercie aussi sincèrement :

Mme Sophie ESMIOL, pour ta gentillesse et ta disponibilité, ton aide et tes explications.

Mr Anderson LOUNDOU, merci de nous ouvrir les portes du mystérieux monde des statistiques et de leurs petits « p » convoités.

Les centres ayant participé à l'étude.

Enfin et surtout, merci aux patients et à leurs familles ; pour ces rencontres riches et intenses qui nourrissent l'envie d'en savoir plus, de comprendre et de traiter mieux, d'être présente.

A Mme le Docteur Claire Hélène OUDIN.

A tous les médecins, infirmier(e)s et aides soignant(e)s qui m'ont accompagnée durant mon internat, notamment merci :

Aux aixois, qui m'ont encadrée et soutenue pour mes premiers pas, on ne pouvait commencer mieux.

Au service d'onco-hématologie pédiatrique, premiers amours évidemment.

A l'équipe du 16, chouette famille dans laquelle on est toujours bien accueilli.

Aux équipes du 14 et de la Conception.

A l'UTTC, exemple de respect et de rigueur comme on en fait peu !

Au service d'immuno-biologie, et la pipette dans tous ses états !

Des remerciements spéciaux aux assistant(e)s de ces différents services, avec qui l'on devient finalement amis. Merci pour m'avoir appris beaucoup, m'avoir supportée aussi, et être disponibles toujours dans la bonne humeur : Laura, Philippine, Anne-Lise, Ludi, Emeline, Alix, Alice, Florent, Valério.

A Gabriel tout particulièrement, merci d'avoir été là depuis le début, pour me guider, comme un grand frère marseillais, avec tes doctrines diverses et variées ! Merci pour les sandwiches jambon-beurre et Arte journal ; pour ces valeurs partagées et nos apéro-débats...

Bien sûr, à tous mes co-internes, merci pour les moments de soutien, d'entraide, mais surtout pour les temps de craquage, de pauses café, et de bouts de vie partagés.

A Karine et Morgane, mes deux mamans ; merci de m'avoir guidée dans ce labyrinthe du 1^{er} semestre !

A Floriane, une belle amitié plus qu'un co-internat ; une team efficace en service et autour d'un bon côté du Rhône...

A toute la clique des pédiatres/amis/copains/joyeux lurons aux milles stylos-peluches et badges de couleur : Momo, Nathaniel, Garance, Laura H , Clem, Marion, Mélie, Eddy, Olivia, Laura B, Charlotte, Coline, Magali, Justine.....et tant d'autres !

Aux parents et enfants qui font toute la grâce de la pédiatrie : « allez Maman, le docteur va t'ausculter » !!??

Aux internes qui ne prescrivent pas en « µg/kg/min » : à Jérémy, Estelle, Laura, Lyla, Perrine, Raphael, Rafael, Amandine, Benjamin....

Aux amis du retour sur les bancs de la fac, Pauline, Alix, BenJ (encore !).

Merci aussi, de façon plus générale, et beaucoup moins médicale....

A ma famille bien sûr.

A ma mère. Merci pour ta force, et pour tout cet amour ; pour tes valeurs encore et toujours ; merci pour la vie que l'on a eue et celle qui nous attend. Tu m'as appris l'importance d'être indépendante, et que rien n'est figé. Pour ces études et ce beau métier, c'est évidemment grâce à toi que je me suis accrochée ! Bzzzz

A ma soeurette, Milène, Mimouche, Fleurette...Une fraction de ton esprit dans le mien, ou bien du mien dans le tien ? Une petite horde de deux, qui sait profiter des plaisirs d'être en vie, et aussi trouver des positions de repli parfois. Merci d'être là, depuis toujours, d'être toi et d'être nous. Amour sœurternel !

A mon père, parce que l'on ne peut pas se renier, et qu'on en est fiers ! Tu m'as transmis ta gourmandise des jolies choses de la vie, et des bonnes choses de la table ; ainsi que la curiosité avant tout, et à propos de tout ! Ah, et merci pour la guitare et la ficelle, chorégraphie dorénavant mondialement connue !

A ma mamie, la Nonna... Sacré bout de femme, attention ça déménage ! J'aime tout de ce que tu es et ce que tu m'as transmis ; les histoires de Sicile, les histoires du bar, celles du Parti, les histoires de ta vie... Pour ta générosité sans limite, et ta personnalité entière ; et la Pizza bien sûr, toujours plus et pour tous !

A ma grand-mère Bernadette, ça déménage aussi ! Merci de m'avoir transmis ta soif de comprendre, et le goût des études.

A papi Mimile et pépé Jean-Paul.

A Sandy et Eve, pour votre présence toujours, pour vos délires et fous rires ; et puis COUSIIINE !! Cœur familial de filles !!

A mes cousins, parce que grandir ensemble, c'est un socle solide, que l'on se connaît si bien, et que les retrouvailles sont toujours belles. Adrien, Mikael, Aurélien, Coline, Elie, Eve, Léo, Léna, Théo... Et les nouvelles générations qui suivent !! A Anouk qui devient une si jolie jeune femme, pleine de luttes et d'engagement.

A mes oncles et tantes, aux cousines du sud, merci à tous pour ce riche cocon familial dans lequel il fait bon vivre !

A ma marraine et mon parrain, que je retrouve toujours avec un immense plaisir et une belle complicité.

Des familles il y en a d'autres, d'adoption, sur lesquelles on se greffe et qui nous façonnent aussi.... Merci,

Aux Lefèvre-Fayol, Jean Louis, Babette, et Candice. Belle enfance commune ! De Roubreau à New York, en passant par les cabanes dans le salon, pauvres enfants perdues que nous étions... Comme quoi une « charlotte » ou « patate » peut aussi passer sa thèse !

Aux Collod, institution croix-roussienne, qui ne recule devant rien, pas même m'emmener sur la piste du lac (glups), ni me jeter au fond des grottes !!

A la famille Parseihian Cartelier Gaste, et à l'accueil qu'elle offre à tous : Emmanuelle, Alain, Gaëtan, Raph, Lucie, Nine, Emy, Olga....Merci pour les innombrables repas du dimanche, les imanm bayildi ; les séjours aux Alberts, la musique qui fait voyager, le plaisir d'être ensemble... Merci de m'avoir toujours soutenue dans ces longues études !

A ma belle et lumineuse Manue, pour ta force de vie, et pour la chaleur que tu nous offres.

Bon et puis MERCI aux COPAINS !!

Tout d'abord la bande de Lyon. Parce que le lycée, paraît-il, est le plus beau moment de notre vie, on a décidé de faire durer ça beaucoup plus, et c'est encore mieux !!... Et dire que cette belle amitié repose sur des soirées-cave douteuses, et un beau grain de folie collectif ! Alors voilà, on apprend à grandir ensemble, c'est plus doux.

A Chachou la prem's, plus d'une demi vie commune (enfin, un dixième de vie de tortue, et environ 6500 vies d'éphémères !) !! Merci de m'avoir choisie le premier jour du collège ; et reviens vite ça suffit maintenant !

A Olga, ma p'tite bonne femme mon radada ; merci pour notre si précieuse amitié/sœuritude ; et puis aussi pour les Tartes au Chocolat Caramel, Pierre Bachelet le grand, les bebeks, le terrain, Marie Laforêt, les soirées au chalet, tout...

A Henri, on se suit, retrouvailles lyonnaises puis marseillaises après enfance bourguignonne ! C'est simple, la base...

A Lisa et tes fous rires, partenaire de la lutte contre le crime, co-détective de renom... Rien ne nous arrête !

A Clemi Clemou, Collègue de toujours (avé l'accent)! On ne se lâche pas, c'est la règle !! Merci pour être là dans les jours ensoleillés, et les plus nuageux..., pour les vacances en amoureux et tout ce qui nous attend... J'ai hâte !!

A Anna, merci de m'avoir donné l'envie de découvrir Marseille, puis d'avoir rejoint le nid douillet !! Merci de partager mon amour du Porto, pour les storms and roses, pour les dimanches gaufres, pour les loutres et apparentés, pour nos envolées musicales, et pour le Ballet !

A Lise, like an antilope, petite brise bretonne, de la douceur incarnée aux danses endiablées ! Merci pour les soupes à l'oignon, ton improbable nom, et surtout d'être revenue parmi nous !!

A Grégo (Georges), comme un « double », on se connaît de A à Z, des pieds à la tête, d'est en ouest (des casseroles indonésiennes aux églises irlandaises)... Tu ne sais juste pas qu'Arsène est chez moi, pardon !

A Alice, qui nous préfère la vie pékinoise, mais on l'accepte car elle te va si bien... merci d'être là aux rendez-vous annuels, sans que rien ne change ; on t'attend de pied ferme !

Merci aussi à la fameuse équipe des Ouins : Vic, Madj, CL, Nico, Tigre, Tone... Pas tellement de soutien studieux de votre part il faut l'admettre, mais de belles soirées, ça oui !

Vient ensuite une bande de néo-médecins, gônes égarés aux quatre coins de la France (attention ils portent des blouses blanches), et sans qui les études médicales n'auraient été que morne plaine...

Au lieu de cela, de belles amitiés, lyonnaises, mexicaines, puis plus éloignées... Caro, Pedro, Nico, Clem, ravie de profiter du soleil marseillais avec vous ! Que personne ne bouge (durée maximale hors zone autorisée, 4 mois) !

Haroun, carnalito maintenant dijonnais, tu me manques güey !

Le reste de la troupe, Manu, Dodo, Anaïs, Tom, Alexis, Yoann.... A nos toujours chouettes retrouvailles !

Les amis, je crois qu'il serait temps de monter une petite clinique sauvage tous ensemble au creux d'une calanque, dans le vallon de La Pesse, ou encore sur les pentes de Vallouise....

Aux amigos plus lointains :

Elisa, carnala encontrada alli del otro lado del oceano ; gracias por el año loco que pasamos juntas, por las charlas infinitas, por Bebe, por La Clinica y sus bailes diabolicos, por los momentos quesos y vinito !

Abel, Yumah, Ire, gracias tambien por haber dedicado un año pa festejar conmigo ! Una chingona familia mexicana !

Et aux amigos locaux, jolies rencontres marseillaises, notamment les rois des nuits karaoko-barakiennes, Jo et Yassine ; et Siaka, allocos et rythmes du Mandé !

Merci enfin à tous les fous qui acceptent de vivre avec moi : d'abord Romain, Nass-nouss et Nico dans mes débuts de vie marseillaise, merci pour les ballades en moto, les soirées Kyo, la bonne humeur ; merci les reines.

Puis Cris-crac, Kevin, Simon, Anna, Manu, Tina, Jules ! Merci pour votre soutien quotidien...

Bon d'accord, merci pour les apéros qui dégénèrent et Monique la splendide, pour les soirées a-ca-plus calmes en famille, pour les mariages qui durent tout l'été, et pour notre superbe potager ! Ah, et merci pour le sauvetage de la crise de nerf « mise en page » !

Remerciements spéciaux à Julia sans qui ce travail n'aurait pu aboutir.

Sommaire

ARTICLE, VERSION ANGLAISE :.....	2
SINGLE vs DOUBLE-UNIT CORD-BLOOD TRANSPLANTATION IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS WITH RESIDUAL LEUKEMIC DISEASE.	2
ABSTRACT.....	4
INTRODUCTION	5
METHODS.....	6
RESULTS	8
DISCUSSION.....	17
ARTICLE, VERSION FRANCAISE :.....	20
Simple versus double greffe de sang placentaire chez des enfants et des jeunes adultes atteints de leucémie aiguë et avec maladie résiduelle positive.....	20
RESUME.....	20
INTRODUCTION	22
METHODES	24
RESULTATS	27
DISCUSSION.....	37
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	42

ARTICLE, VERSION ANGLAISE :

SINGLE vs DOUBLE-UNIT CORD-BLOOD TRANSPLANTATION IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS WITH RESIDUAL LEUKEMIC DISEASE.

FULL AND ACCURATE NAMES OF ALL AUTHORS:

Laura BALLIGAND¹, Claire GALAMBRUN¹, Anne SIRVENT², Clémence ROUX¹, Cecile POCHON³, Benedicte BRUNO⁴, Charlotte JUBERT⁵, Anderson LOUNDOU⁶, Sophie ESMIOL¹, Ibrahim YAKOUB-AGHA⁷, Noel MILPIED⁸, Catherine PAILLARD⁹, Aude MARIE-CARDINE¹⁰, Dominique PLANTAZ¹¹, Virginie GANDEMER¹², Didier BLAISE¹³, Fanny RIALLAND¹⁴, Cecile RENARD¹⁵, Mylene SEUX¹⁶, Karine BAUMSTARCK⁶, Mohamad MOHTY¹⁷, Jean-Hugues DALLE¹⁸ and Gérard MICHEL^{1,6}.

AFFILIATIONS:

¹Department of Pediatric Hematology-Oncology, APHM, La Timone Hospital, Aix-Marseille University, Marseille, France; ²Department of Pediatric Hematology-Oncology, Montpellier University Hospital, Montpellier, France; ³Department of Pediatric Hematology-Oncology, Nancy University Hospital, Nancy, France; ⁴Department of Pediatric Hematology, Jeanne de Flandre Hospital, Lille Nord de France University, Lille, France; ⁵Department of Pediatric Hematology-Oncology, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France; ⁶Department of Public Health –EA 3279 Research Unit, Marseille University Hospital, Aix-Marseille University, Marseille; ⁷Department of Hematology, Huriez Hospital, Lille Nord de France University, Lille, France; ⁸Department of Hematology, Haut-Leveque Hospital, Bordeaux University Hospital, Pessac, France; ⁹Department of Pediatric Hematology-Oncology, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France; ¹⁰Department of Pediatric Hematology-Oncology, Rouen University Hospital, Rouen, France; ¹¹Department of Pediatric Hematology-Oncology, Grenoble University Hospital, Grenoble, France; ¹²Department of Pediatric Hematology-Oncology, Rennes University Hospital,

Rennes, France; ¹³Department of Hematology-Oncology, Transplant and Cellular Therapy Unit, Paoli-Calmettes Institute, CRCM and AMU, Marseille, France; ¹⁴Department of Pediatric Hematology-Oncology, Nantes University Hospital, Nantes, France; ¹⁵Institute of Pediatric Hematology-Oncology, Lyon University Hospital, Lyon, France; ¹⁶Clinical Research and Innovation Direction, APHM, Marseille, France; ¹⁷Department of Hematology, APHP, Hôpital Saint-Antoine, Université Pierre & Marie Curie, Inserm U938, Paris, France; ¹⁸Department of Pediatric Hematology, APHP, Robert Debré Hospital, Paris Diderot University, Paris, France.

ABSTRACT

We previously reported In a French prospective randomized study that transplantation of 2 unrelated cord blood (UCB) units instead of 1 does not decrease the risk of transplantation failure but may enhance alloreactivity. We present here the influence of pre-transplant minimal residual disease (MRD) on leukemia relapse and survival after single or double-UCB transplantation.

Among 137 children and young adults who were transplanted in the randomized study, 115 had available MRD assessment immediately before their conditioning regimen. MRD was considered positive in 43/115 patients who had a level $\geq 10^{-4}$. Overall, 3-year survival probability was $69.1 \pm 4.4\%$ and was not significantly influenced by MRD level: It was $70.7 \pm 5.4\%$ in MRD- ($< 10^{-4}$) patients (n=72), $71.1 \pm 9.4\%$ in MRD+ with $< 10^{-3}$ and $\geq 10^{-4}$ (n=26), and $58.8 \pm 11.9\%$ in MRD+ with $\geq 10^{-3}$ patients (n=17). In the MRD+ group, we found a significant lower risk of relapse in the double-unit than in single-unit arm ($10.5 \pm 7.2\%$ vs $41.7 \pm 10.4\%$; p=0.025) leading to a higher 3-year survival ($82.6 \pm 9.3\%$ vs $53.6 \pm 10.3\%$, p=0.031). This difference was only observed in patients who did not received anti-thymocyte globulin (ATG) during their conditioning regimen. In the MRD- group, no difference was found between the single-unit and the double-unit arms. We conclude that, even for cases of positive pre-transplant MRD, UCB transplantation in children and young adults with acute leukemia leads to a high cure rate and that a double-unit strategy without ATG may enhance graft-vs-leukemia effect and survival in these patients.

INTRODUCTION

Cryopreserved unrelated cord blood (UCB) can be used as a stem cell source for patients with acute leukemia (AL) who need hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and lack an HLA-identical donor.(1) Historically, it was hypothesized that the greater number of hematopoietic stem cells in 2 UCB units would improve outcomes.(2) In this context, some retrospective analysis had suggested that relapse rate was lower after double- compared with single-unit transplantation.(3–5) However, in two prospective randomized studies conducted in the US and in France, double-unit strategy proved ineffective at improving overall outcome of a UCB transplant in children and young adults with AL when a single cord has an adequate cell dose.(6,7) Although graft-versus-host disease (GvHD) was more frequent after double-unit transplantation in both studies, an enhanced graft-versus-leukemia (GvL) effect was not observed in the US study, or was limited to patients who did not received anti-thymocyte globulin (ATG) as part of their conditioning regimen in the French one. Noteworthy, none of these two studies have analyzed the results of randomization according to pre-transplant minimal residual leukemia disease (MRD).

The presence of MRD before transplantation is a major prognostic factor in the context of HSCT for acute leukemia.(8–15) Interestingly, a recently published large retrospective and single center study reported that among patients with positive pre-transplantation MRD, the probability of relapse was lower after UCB than after HLA-matched or HLA mis-matched unrelated donor transplantation. In the cord blood group, which included a large majority of patients receiving a double-unit, the overall survival and relapse rate were similar among patients with MRD and those without MRD.(16)

We present here the results of the French “single versus double-unit” prospective and randomized study according to the pre-transplant MRD. The main purposes of this additional report were 1/to examine if the promising results of UCB transplantation, retrospectively reported in a single center study for patients with positive MRD, are reproduced in our prospective and multicenter study 2/to investigate a potentially different effect of the single *versus* double-unit randomization according to pre-transplant MRD.

METHODS

Inclusion criteria

In the prospective and randomized “single vs double-unit” French study, patients were eligible if they met all the following criteria: (1) age < 35 years, (2) acute leukemia in complete remission or myelodysplastic syndrome (MDS) with < 20% bone marrow blasts, (3) requiring unrelated HSCT, and (4) absence of an unrelated donor considered to be acceptable on the basis of HLA compatibility and donor availability. In addition, eligible patients must have at least two unrelated cord blood (UCB) units that were 4-6 HLA identical to the patient and between them, and contained > 3×10^7 total nucleated cells (TNCs) per kilogram of recipient body weight for the first UCB unit, and > 1.5×10^7 TNCs/kg for the second. Children and young adults with acute leukemia who were enrolled in this study and who had assessment of MRD immediately before their conditioning regimen are included in the present report. The randomized study was approved by the French National Program for Clinical Research and the French National Cancer Institute, and was registered at www.clinicaltrials.gov as #NCT01067300. All patients (or their parents or legal guardians) provided written informed consent.

Method for MRD quantification and stratification

Methods for MRD quantification differed according to primary disease and to the transplant center’s practice. In patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), most pre-transplant MRD measurements were performed in bone marrow aspirates by using RQ-PCR of T cell receptor and Ig gene rearrangements, although multi-color multi-parameter flow cytometry assessment was also used in 4 centers. In patients with AML, MRD was evaluated by PCR of leukemia-specific fusion transcripts if available, or by Wilms Tumor Gene (WT1) expression, using the standardized European LeukemiaNet (ELN) method.(17)

The MRD level was considered positive if the level was $\geq 0.01\%$ (1 leukemic cell among 10000 BM mononucleated cells) and negative if undetectable or less than 0.01%, for RQ-PCR of T cell receptor and Ig gene rearrangements, leukemia-specific fusion transcripts and flow cytometry. WT1 expression was considered as positive

MRD if > 0.1 WT1 RNA copies for 100 abl in peripheral blood or > 2 for 100 abl copies in bone marrow.

Transplantation procedures

The detailed transplantation procedures have been previously described.(7) Briefly, all patients received a myeloablative conditioning regimen with either busulfan, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin (BuCyATG) if they were less than 4-year-old or fludarabine, 12 grays total body irradiation (TBI) and cyclophosphamide (FluTBICy) if older. BuCyATG was mandatory for children less than 4-year-old and could also be used for older patients with AML, according to the policy of each transplant center. Donor-recipient HLA matching was assessed at low/intermediate resolution level molecular typing for HLA-A and -B loci and high-resolution genotyping for HLA-DRB1 locus. HLA compatibility was expressed as the number of identical loci out of 6. All selected UCB had to fulfill the eligibility criteria detailed above. The GVHD prophylaxis consisted in Cyclosporine A and steroids after BuCyATG, and Cyclosporine A and mycophenolate mofetil after FluTBICy.

Study endpoints and statistical methods

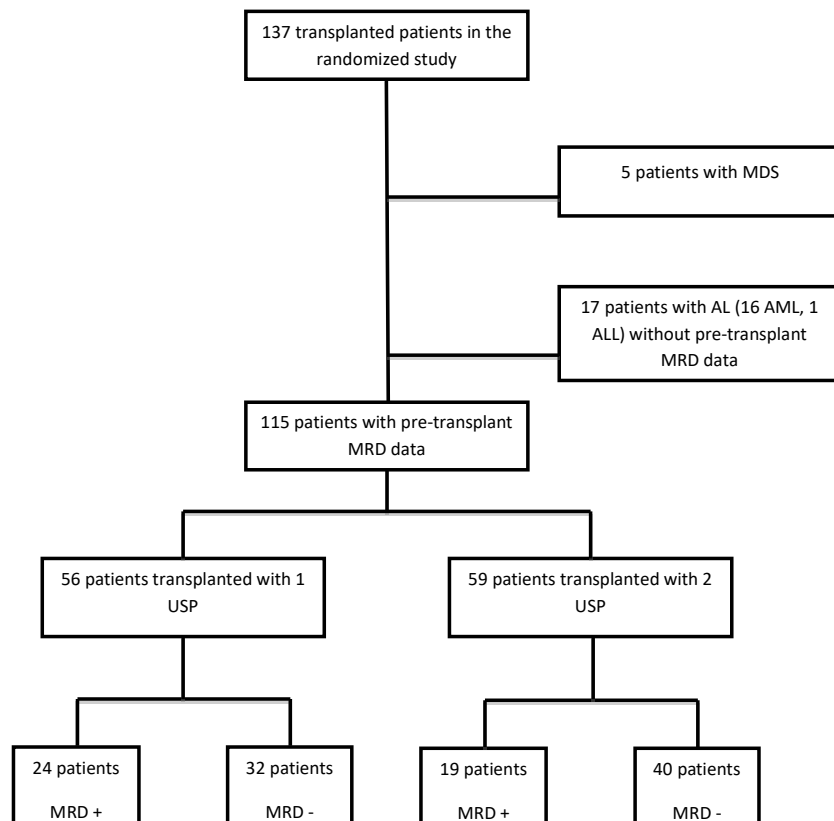
The main outcomes investigated were relapse risk, disease-free survival (DFS) and survival. Relapse-rates were calculated using the cumulative incidence function with non-relapse mortality as competing risk.(18) Comparisons were made using the fine and gray model.(19) The probabilities of DFS and survival were calculated using the Kaplan-Meier estimator and compared with the log-rank test.(20) For this analysis, we used February 2017 as the reference date (ie, the day at which data on patient outcomes were locked). All probabilities are given at 3 years and provided with their 95% confidence interval.

RESULTS

The study cohort

The study flow chart is presented in figure 1. Among 137 patients who were transplanted in the single- versus double-UCB study, 115 had acute leukemia and adequate MRD assessment immediately before their conditioning regimen (79 out of 80 ALL and 36 out of 57 AML). All are included in the analysis presented here and constitute the “study cohort”. The remaining 22 patients who lacked adequate pre-transplant MRD data had MDS in 5 cases, AML in 16 and ALL in 1. Seventy four of the 115 patients received FluTBICy without ATG as conditioning regimen (64 ALL and 10 AML) whereas 41 received BuCyATG (26 AML and 15 ALL). Fifty-six of 115 were in the single UCB arm and 59 in the double UCB arm.

Figure 1: Flow chart



Pre-transplant MRD groups

Pre-transplant MRD was evaluated molecularly in 72/79 ALL cases, and by flow cytometry in the remaining 7. In AML patients, pre-transplant MRD was performed using leukemia specific fusion transcript in 27 cases, WT1 expression in 5, and flow cytometry in 4. Forty-three patients had positive pre-transplant MRD (MRD+): 4 with MRD load $\geq 10^{-2}$; 13 with MRD load $\geq 10^{-3}$ and $< 10^{-2}$; and 26 with MRD load $\geq 10^{-4}$ and $< 10^{-3}$. The 72 other patients were considered as negative (MRD-): 58 had undetectable pre-transplant MRD and 14 had detectable but $< 10^{-4}$ MRD load. As shown in table 1, the two MRD groups were well balanced according to gender, age, diagnosis, hematological pre-transplant status, conditioning regimen, transplanted cell dose, graft HLA-compatibility and allocation to the single or the double-unit arm of the randomized study.

Table 1: Patients characteristics according to pre-transplant MRD status

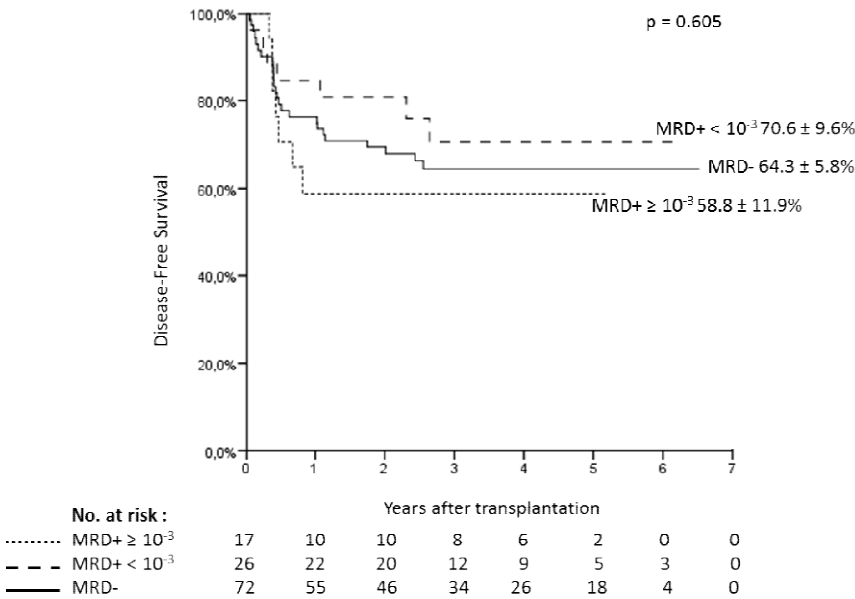
	MRD + (n=43)	MRD - (n=72)	P
Gender :			
Male	25 (58.1%)	45 (62.5%)	0.64
Female	18 (41.9%)	27 (37.5%)	
Age :			
< 18 years	36 (83.7%)	57 (79.2%)	0.55
≥ 18 years	7 (16.3%)	15 (20.8%)	
Diagnosis :			
ALL	30 (69.8%)	49 (68.1%)	0.85
AML	13 (30.2%)	23 (31.9%)	
Hematological status :			
CR1	19 (44.2%)	40 (55.6%)	0.24
CR \geq 2	24 (55.8%)	32 (44.4%)	
Conditioning regimen:			
FluTBICy	30 (69.8%)	44 (61.1%)	0.35
BuCyATG	13 (30.2%)	28 (38.9%)	
Number of UCB			
1	24 (55.8%)	32 (44.4%)	0.24
2	19 (44.2%)	40 (55.6%)	
TNC infused (x10⁷/Kg) (mean \pm SEM)			
1 UCB	4.93 \pm 0.66	4.23 \pm 0.37	0.36
2 UCB	7.57 \pm 0.89	9.36 \pm 1.29	0.26
HLA compatibility			
1 UCB :			
4/6	4 (16.7%)	7 (21.9%)	0.74
5-6/6	20 (83.3%)	25 (78.1%)	
2 UCB :			
4/6	6 (31.6%)	14 (35%)	0.80
5-6/6	13 (68.4%)	26 (65%)	

Overall results according to pre-transplant MRD quantification

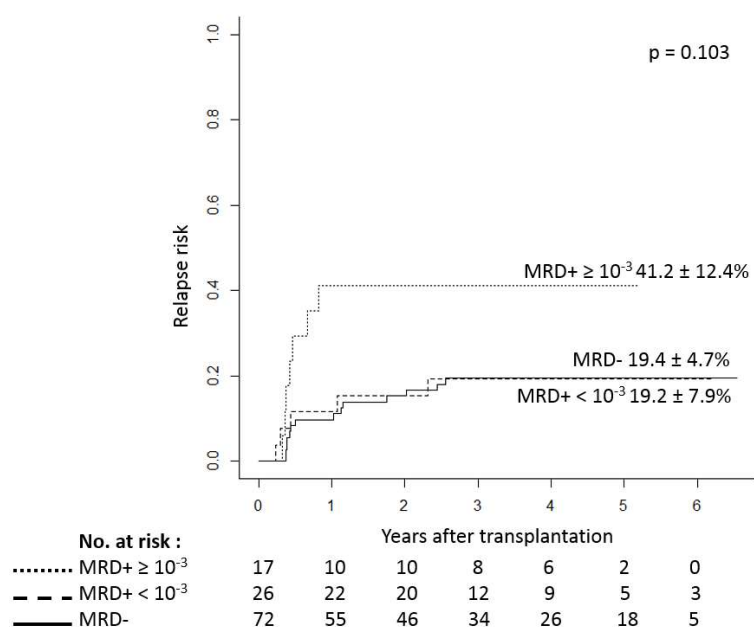
3-year survival probability was 69.1±4.4% for 115 patients in the whole study cohort (it was 69.7±4% for all 137 patients transplanted in the single- vs double study). We did not detect any significant influence of pre-transplant MRD status on post-transplant outcomes of the whole study cohort (Figure 2). The 3-year overall survival was 70.7±5.4% in MRD- (<10⁻⁴) patients, 71.1±9.4% in MRD+ with <10⁻³ and ≥10⁻⁴, and 58.8±11.9% in MRD+ with ≥ 10⁻³ patients, p=0.593.

Figure 2: Overall results according to pre-transplant MRD status

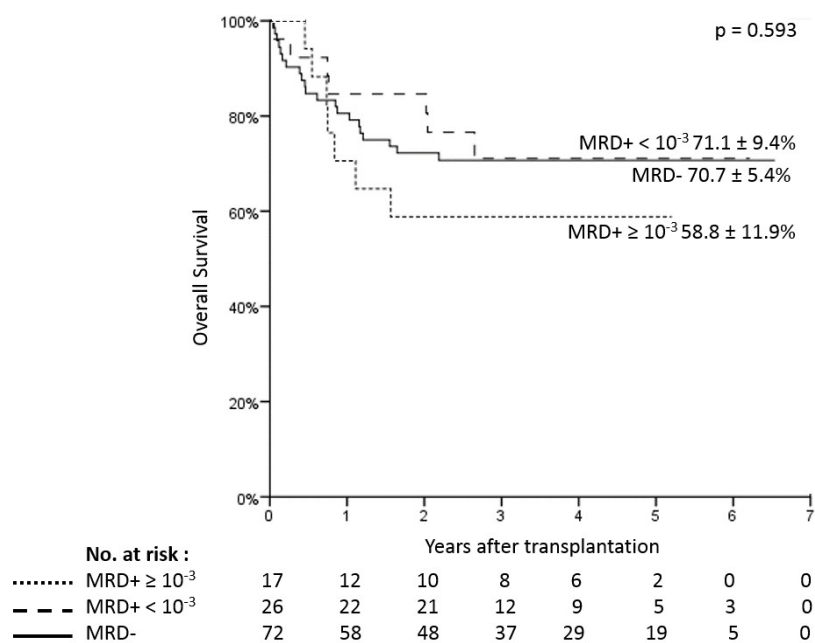
2A : Three-year disease-free survival



2B : Three-year cumulative Incidence of relapse



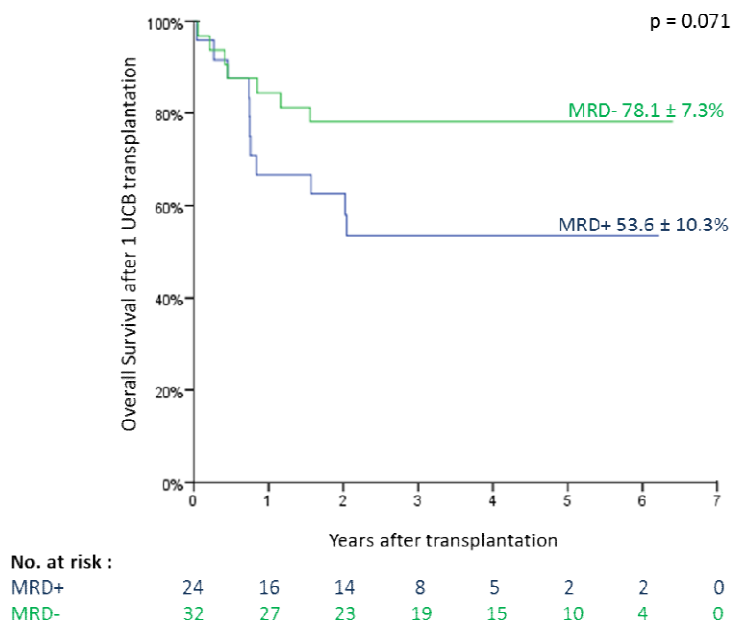
2C : Three-year overall survival



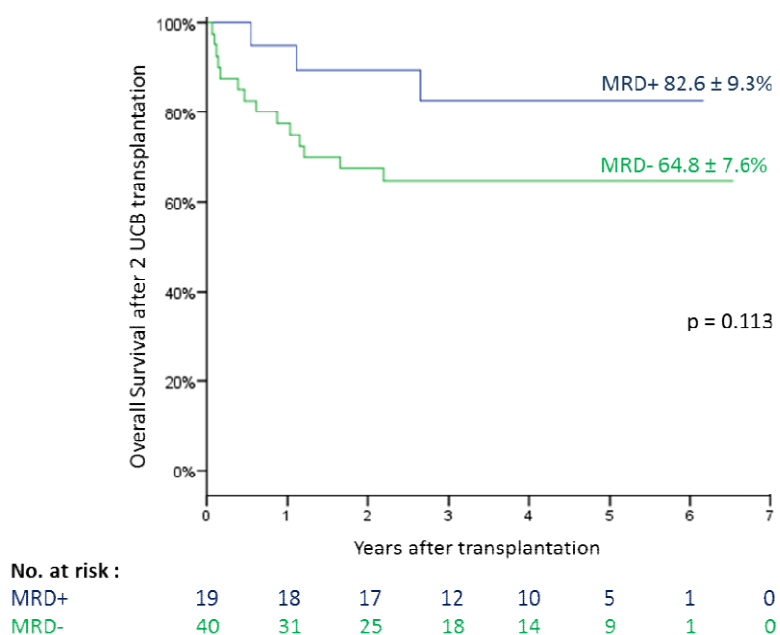
Although a non-significant trend for a better 3-year overall survival in MRD- than in MRD+ patients was observed in the single-unit arm (78.1±7.3% vs 53.6±10.3%; p=0.071), this was not at all detectable in the double-unit arm (64.8±7.6% vs 82.6±9.3%; p=0.113) (Figure 3A and 3B).

Figure 3: Three-year overall survival according to pre-transplant MRD status

3A: After single-unit UCB transplant



3B: After double-unit UCB transplant



Results of the single- vs double-unit randomization in MRD+ patients (Figure 4A, Table 2)

Table 2: Results of randomization according to pre-transplant MRD and conditioning regimen

	Single-unit UCB N=56	Double-unit UCB N=59	P
3-year CI of relapse			
Patients MRD+	41.7 ±10.4%	10.5 ±7.2 %	0.025*
Patients MRD-	18.8 ±7%	20 ±6.4%	0.972
FluTBICy MRD+	35.3 ±12.1%	0%	0.019*
FluTBICy MRD-	15.8 ±8.6%	12 ±6.7%	0.669
BuCyATG MRD+	57.1 ±21.1%	33.3 ±21.3%	0.291
BuCyATG MRD-	23.1 ±12.4%	33.3 ±12.8%	0.570
3-year disease-free survival			
Patients MRD+	53 ±10.5%	82.6 ±9.3%	0.028
Patients MRD-	74 ± 8%	56.8 ± 8%	0.153
FluTBICy MRD+	56.6 ±12.7%	91.7 ±8%	0.025
FluTBICy MRD-	84.2 ±8.4%	59.4 ±9.9%	0.096
BuCyATG MRD+	42.9 ±18.7%	66.7 ±19.2%	0.288
BuCyATG MRD-	59.3 ±14.3%	53.3 ±12.9%	0.721
3-year overall survival			
Patients MRD+	53.6 ±10.3%	82.6 ±9.3%	0.031
Patients MRD-	78.1 ±7.3%	64.8 ±7.6%	0.237
FluTBICy MRD+	57.8 ±12.2%	91.7 ±8%	0.027
FluTBICy MRD-	84.2 ±8.4%	63.5 ±9.7%	0.128
BuCyATG MRD+	42.9 ±18.7%	66.7 ±19.2%	0.367
BuCyATG MRD-	69.2 ±12.8%	66.7 ±12.2%	0.959

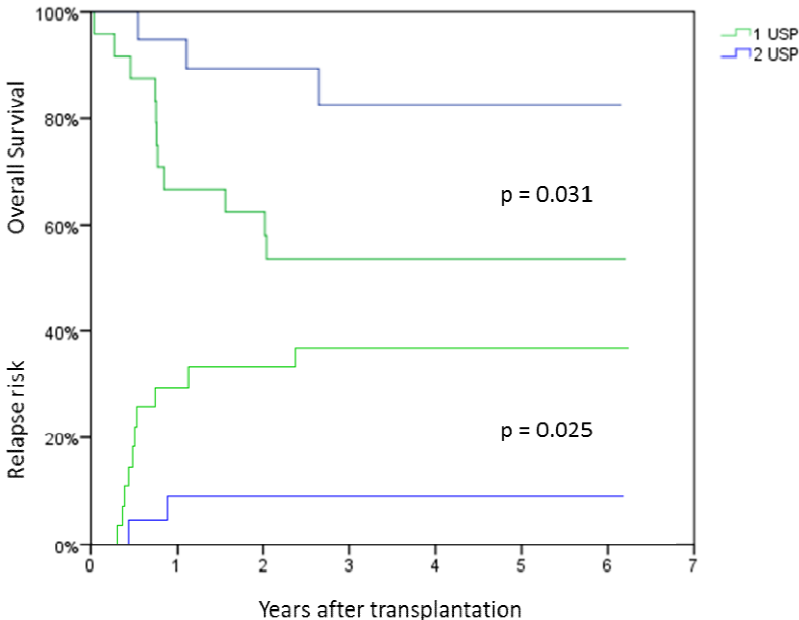
In the MRD+ group, we found a significant higher 3-year overall survival after double-unit than after single-unit UCB transplant (82.6±9.3% vs 53.6±10.3%; p=0.031). This difference was also found for 3-years DFS (82.6±9.3% vs 53±10.5%; p=0.028) and 3-years relapse (10.5±7.2% vs 41.7±10.4%; p=0.025).

As detailed in Table 2, these results were in fact observed particularly in the subgroup of patients with pre-transplant MRD+ who received FluTBICy as conditioning regimen and cyclosporine-mycophenolate without ATG as GvHD prophylaxis: in this subgroup, 3-year overall survival was 91.7±8% after double-unit vs 57.8±12.2% after single-unit transplantation, p=0.027.

Conversely, no statistical difference between the two UCB arms was found in the BuCyATG with MRD+ subgroup who received cyclosporine A, steroid and pre-transplant ATG for GvHD prophylaxis.

Figure 4: Three-year overall survival and relapse after single-unit or double-unit UCB according to pre-transplant MRD status

4A: Positive pre-transplant MRD patients



We also analyzed the results of randomization in MRD+ patients according to their diagnosis (Table 3) : we found significantly higher OS, DFS, and lower relapse rate in the double-unit UCB transplant arm than in the single-unit one for MRD+ patients with ALL whereas there was no difference for MRD+ AML patients.

Table 3: Results of randomization according to pre-transplant MRD and diagnosis

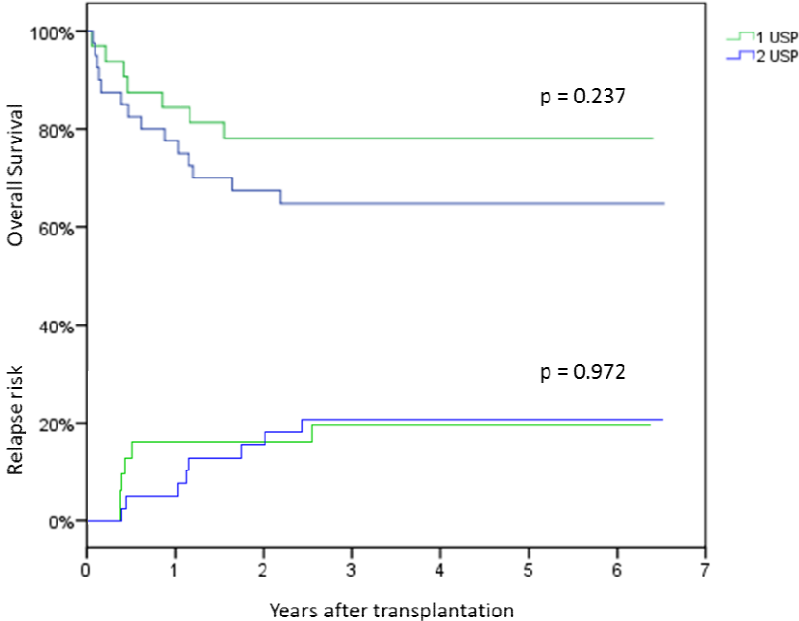
	Single-unit UCB N=56	Double-unit UCB N=59	P
3-year CI of relapse			
Patients MRD+	41.7 ±10.4%	10.5 ±7.2 %	0.025*
Patients MRD-	18.8 ±7%	20 ±6.4%	0.972
ALL MRD+	47.1 ±12.7%	0.0 ±0.0%	0.005*
ALL MRD-	14.3 ±7.8%	21.4 ±8%	0.600
AML MRD+	28.6 ±18.6%	33.3 ±21.3%	0.933
AML MRD-	27.3 ±14.4%	16.7 ±11.4%	0.525
3-year disease-free survival			
Patients MRD+	53 ±10.5%	82.6 ±9.3%	0.028*
Patients MRD-	74 ± 8%	56.8 ± 8%	0.153
ALL MRD+	45.4 ±12.5%	100%	0.002*
ALL MRD-	81 ± 8.6%	49.7 ± 9.5%	0.041*
AML MRD+	71.4 ±17.1%	33.3 ±25.5%	0.539
AML MRD-	60.6 ±15.7%	74.1 ±12.9%	0.556
3-year overall survival			
Patients MRD+	53.6 ±10.3%	82.6 ±9.3%	0.031*
Patients MRD-	78.1 ±7.3%	64.8 ±7.6%	0.237
ALL MRD+	45.8 ±12.4%	100%	0.002*
ALL MRD-	81 ±8.6%	53.3 ±9.5%	0.058
AML MRD+	71.4 ±17.1%	33.3 ±25.5%	0.539
AML MRD-	72.7 ±13.4%	91.7 ±8.0%	0.253

Results of the single- vs double-unit randomization in MRD- patients (Figure 4B, Table 2)

In the MRD- group, there was no difference between the two UCB arms in term of risk of relapse, DFS, or survival, for the entire group as well as for both conditioning regimen subgroups.

Figure 4: Three-year overall survival and relapse after single-unit or double-unit UCB according to pre-transplant MRD status

4B: Negative pre-transplant MRD patients



DISCUSSION

This additional analysis of the French prospective “simple vs double UCB” trial shows that UCB transplantation offers a good chance of cure for children and young adults with acute leukemia who need HSCT, even in cases of positive pre-transplant MRD. Three-year overall survival, which was $69.1 \pm 4.4\%$ in the analyzed cohort, remained at $71.1 \pm 9.4\%$ when MRD level was positive $\geq 10^{-4}$ but $< 10^{-3}$, and at $58.8 \pm 11.9\%$ for patients with MRD+ exceeding 10^{-3} . These results confirm, in a prospective and multicenter cohort, those reported by Milano et al.(16) Overall, their 4-year survival was 71% after UCB for acute leukemia and myelodysplastic syndrome, without any significant difference between patients with positive or undetectable pre-transplant MRD. However, two other retrospective studies reported less favorable results in patients with ALL who were MRD+ before UCB transplant. In the Eurocord pediatric study(21) a positive MRD before single-unit UCB transplant was associated with a significant higher relapse rate, a lower DFS and a lower survival (4-year survival was only 41% in MRD+ patients compared to 58% in the MRD- group). Another group also reported a 40% survival in a small retrospective cohort (n=10) of MRD+ children and adults.(22)

Interestingly, our analysis suggests that double UCB may offer a better GvL effect than single UCB in MRD+ patients, resulting in a significant lower relapse risk after double-unit transplantation (10.5% vs 41.7%), and leading to a better survival (82.6% vs 53.6%). This strong GvL effect of a double-UCB transplant has already been described in several retrospective studies. Verneris et al. found a significant lower relapse risk after two UCB than after one (19% vs 34%) in 177 patients with ALL or AML.(3) Similarly, an EBMT study compared one vs two-unit UCB transplantation in 134 adults with AL.(4) They found a significant lower relapse risk and a higher LFS and survival after 2 UCB (21% vs 42% for relapse risk, and 62% vs 42% for 2-year survival). Finally, a Eurocord analysis reported a lower relapse risk in the double-UCB group than in the single-UCB group (18% vs 26%), among 591 adult patients with AL.(5)

As suggested in the Milano et al. study, alloreactivity after double-UCB could be even higher than after transplants from other stem cell sources.(16) They found a significant lower risk of relapse after UCB transplantation (the UCB group contained a large majority of double UCB transplant, 89%) than after transplantation from a

matched (MUD) or mismatch (MMUD) unrelated donor, when the pre-transplant MRD was positive. This difference was lower and not statistically significant between the three groups (UCB, MUD, and MMUD) in pre-transplant MRD negative patients. Comparing different stem cell sources (matched sibling donor [MSD], MUD, MMUD, or double UCB) in 536 patients with hematological malignancies, Brunstein et al. reported lower relapse risk in the double-UCB transplantation group (15%), than in the three other groups (43%, 37% and 35% for the MSD, MUD and MMUD respectively).(23) Other retrospective cohorts also showed good or even better results of UCB transplantation compared with other stem cell sources.(24–26)

In both US and French randomized studies who compared single vs double-UCB, GvHD was more frequent in the double-unit arm(6,7), confirming several previous retrospective reports.(3–5,27) On the other hand, more GvHD has been repeatedly associated with lower relapse risk after UCBT.(28,29) Taken together, these data support the hypothesis of a higher alloreactivity with the double cord-blood transplants, which may lead to higher GvL effect, and potentially to a lower relapse risk. In the US randomized study however, despite the higher incidence of GVHD, an enhanced GvL effect was not observed after double-unit transplantation but noteworthy, the 1-year reported relapse rate was remarkably low at 12% and 14% after single- and double-unit UCBT, respectively. The French results presented here suggest that a higher GvL effect of double transplant could be more easily perceptible in the clinical setting of positive pre-transplant MRD, which carries a substantial risk of relapse after single UCB transplant.

Noteworthy, the higher GvL effect we describe after double-UCB was only observed in patients receiving FluTBICy as conditioning regimen, without pre-transplant ATG. One could argue that ATG may suppress a potentially higher GvL effect of double-unit transplantation. Several studies have underlined, in the setting of UCB transplantation, the deep impact of ATG on immune reconstitution, alloreactivity and clinical outcomes.(30–35) Zheng et al(34) retrospectively analyzed post-transplant outcome of 207 children with malignant disease who underwent UCB transplant, according to whether or not they had received ATG in their conditioning regimen. They found a higher relapse risk, a higher viral infections rate and a lower DFS in those who had received ATG. Similarly Lindemans et al(30) compared three groups (early, late ATG, no ATG) of children who had UCBT for malignant and non-

malignant diseases and found better immune reconstitution, lower viral infections but higher severe acute GvHD in the “no ATG” group. Interestingly, Admiral et al(31) found worse immune reconstitution, more viral infections, and more relapse in children who had high versus low ATG exposure after UCBT, suggesting that ATG pharmacokinetic could be the way for a better ATG management.(35–37) The impact of ATG on relapse risk has also be demonstrated in non-cord HSCT.(32,36,38)

In our study, the higher GvL effect of double-unit transplantation appeared limited to ALL and was not observed in AML. This result must be interpreted with caution because a large majority (86%) of patients who received FluTBICy without ATG had ALL whereas 63% of the BuCyATG group had AML. So, we cannot conclude that is a disease-specific effect. Another limitation of the study is that, although based on a prospective and randomized trial, this additional MRD analysis was not initially planned as a study endpoint. Therefore, we did not prospectively define a standard MRD assessment and as a consequence, biological methods to quantify MRD differed according to the transplant centers and to primary diseases. Noteworthy however, MRD assessment was performed by using RQ-PCR of T cell receptor and Ig gene rearrangements in a large majority of ALL patients. Finally, we defined a threshold for MRD positivity at the level $\geq 10^{-4}$ ($\geq 0.01\%$) and this can be subject to controversy. However, this MRD cut-off has been showed to be relevant in several pediatrics and young adults cohorts(39–44) and seems appropriate considering the sensitivity of the different techniques used for MRD detection.(43,45,46)

We conclude that, even for cases of positive pre-transplant MRD, UCB transplantation in children and young adults with acute leukemia leads to a high rate of disease-free survival and that a double-unit strategy without ATG may enhance GvL and survival in these patients.

ARTICLE, VERSION FRANCAISE :

Simple versus double greffe de sang placentaire chez des enfants et des jeunes adultes atteints de leucémie aiguë et avec maladie résiduelle positive.

RESUME

Nous avons récemment montré, dans une cohorte prospective randomisée française, que la greffe de deux unités de sang placentaire (USP) non apparentées au lieu d'une n'augmentait pas le risque d'échec de greffe mais pourrait en améliorer l'alloréactivité. Nous présentons ici l'impact de la maladie résiduelle (MRD) pré-greffe sur le risque de rechute et la survie après greffe d'une ou de deux unités de sang placentaire.

Parmi les 137 enfants et jeunes adultes greffés dans l'étude prospective initiale, 115 disposaient d'une évaluation adéquate de la maladie résiduelle pré-greffe immédiatement avant le conditionnement. Quarante trois patients sur les 115 présentaient une MRD considérée positive, avec un seuil $\geq 10^{-4}$. Au total, la survie globale à 3 ans était de $69,1 \pm 4,4\%$, et n'était pas influencée de façon significative par la maladie résiduelle pré-greffe : la survie à trois ans était de $70,7 \pm 5,4\%$ chez les patients avec MRD négative ($< 10^{-4}$) (n=72), de $71,1 \pm 9,4\%$ chez les patients avec MRD positive, $< 10^{-3}$ et $\geq 10^{-4}$ (n=26), et de $58,8 \pm 11,9\%$ chez les patients avec MRD positive à un niveau $\geq 10^{-3}$ (n=17).

Dans le groupe de patients avec MRD pré-greffe positive, nous avons mis en évidence un risque de rechute significativement moins important après greffe de deux USP par rapport au bras simple USP ($10,5 \pm 7,2\%$ vs $41,7 \pm 10,4\%$; p=0,025). Cela s'est traduit par une meilleure survie à trois ans ($82,6 \pm 9,3\%$ vs $53,6 \pm 10,3\%$, p=0,031). Cette différence existait surtout parmi les patients qui n'avaient pas reçu de sérum anti-lymphocytaire (SAL) durant leur conditionnement pré-greffe. Dans le groupe des patients présentant une MRD pré-greffe négative, aucune différence n'a été retrouvée en terme de risque de rechute ou de survie à 3 ans entre les bras « une USP » ou « deux USP ».

Nous retenons en conclusion que, y compris chez les patients présentant une maladie résiduelle pré-greffe positive, la greffe de sang placentaire offre des taux de guérison élevés chez les enfants et jeunes adultes atteints d'une leucémie aiguë. Par ailleurs, la stratégie avec double greffe de sang placentaire et conditionnement sans sérum anti-lymphocytaire pourrait améliorer nettement l'effet « greffon-versus-leucémie » et la survie chez ces patients avec MRD pré-greffe positive.

INTRODUCTION

Les unités de sang placentaire congelées peuvent être utilisées comme source alternative de cellules souches pour les patients atteints de leucémie aiguë, nécessitant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, et sans donneur HLA-identique.(1) Historiquement, il était supposé que l'augmentation du nombre de cellules souches apportées par la greffe de deux unités de sang placentaire améliorerait le pronostic des patients.(2) Dans ce contexte, plusieurs études rétrospectives ont suggéré un risque de rechute plus faible après double greffe de sang placentaire par rapport aux greffes d'une simple USP.(3–5) Cependant, deux études prospectives et randomisées récentes menées aux Etats-Unis et en France, chez des enfants et jeunes adultes atteints de leucémie aiguë, ont montré l'absence d'amélioration du pronostic après greffe de deux USP comparé à une USP lorsque celle-ci présentait des quantités cellulaires adéquates.(6,7) Ainsi, bien que la maladie du greffon contre l'hôte ait été plus fréquente dans les deux études après double greffe de sang placentaire, il n'a pas été observé de meilleure alloréactivité anti-leucémique dans l'étude états-unienne, alors qu'elle était limitée aux patients ne recevant pas de sérum anti-lymphocytaire dans l'étude française. Aucune de ces deux études prospectives ne s'est cependant attachée à analyser le devenir post greffe des patients avec simple ou double greffe de sang placentaire en fonction de leur maladie résiduelle pré-greffe.

Une maladie résiduelle pré-greffe détectable est un facteur pronostic péjoratif majeur au cours d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints de leucémie aiguë.(8–15)

Récemment, une étude italienne analysait de façon rétrospective le devenir d'une importante cohorte de patients selon la source de cellules souches utilisée pour leur greffe, en contexte de leucémie aiguë : parmi les patients avec maladie résiduelle pré-greffe positive, le risque de rechute était plus faible après greffe de sang placentaire comparé avec les greffons HLA-identiques ou partiellement identiques non apparentés. Dans le groupe de patients recevant une greffe de sang placentaire, majoritairement de deux USP, le risque de rechute et la survie globale étaient comparables entre les patients avec maladie résiduelle pré-greffe positive et négative. A l'inverse, le pronostic des patients recevant des greffes à partir de donneurs non

apparentés (HLA-identiques ou partiellement identiques) était significativement influencé par leur statut MRD pré-greffe.(16)

Nous présentons ici les résultats de la cohorte française randomisée « simple versus double greffe de sang placentaire » selon le statut de maladie résiduelle pré-greffe des patients. Les objectifs principaux de cette analyse additionnelle étaient :

- De confirmer ou non, au sein de notre cohorte prospective randomisée et multicentrique, les résultats prometteurs de l'étude rétrospective et unicentrique italienne concernant la greffe de sang placentaire chez les patients avec maladie résiduelle pré-greffe positive.
- D'analyser un éventuel effet anti-leucémique différent des greffes d'une ou de deux unités de sang placentaire selon la présence de maladie résiduelle pré-greffe.

METHODES

Critères d'inclusion

Dans l'étude prospective et randomisée française « simple versus double greffe de sang placentaire », les patients étaient éligibles s'ils remplissaient l'ensemble des critères suivants : (1) âge < 35 ans, (2) leucémie aiguë en rémission ou syndrome myélo-dysplasique avec un taux de blastes médullaires inférieur à 20%, (3) indication de greffe de cellules souches hématopoïétiques, et (4) absence de donneur non apparenté acceptable selon la compatibilité HLA ou sa disponibilité. De plus, les patients éligibles devaient présenter au moins deux unités de sang placentaire : compatibles à 4-6/6 loci HLA avec le patient et entre elles, et avec une richesse cellulaire > 3×10^7 cellules nucléées totales (CNT) par kilogramme du receveur pour la première USP, et > $1,5 \times 10^7$ CNT/kg pour la deuxième.

Tous les enfants et jeunes adultes inclus dans l'étude randomisée initiale et qui présentaient une évaluation de leur maladie résiduelle immédiatement avant le conditionnement ont été inclus dans cette analyse.

L'étude prospective initiale avait été approuvée par le Programme National Français pour la Recherche Clinique et par l'Institut National du Cancer ; elle avait été enregistrée sur le site www.clinicaltrials.gov comme « #NCT01067300 ». Tous les patients (ou leurs parents ou représentants légaux) ont reçu une information éclairée puis ont signé un consentement écrit.

Méthodes de détection quantitative de la maladie résiduelle, et stratification des patients

Les méthodes de quantification de la maladie résiduelle différaient selon la pathologie et le centre de greffe. Chez les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), la plupart des maladies résiduelles étaient détectées sur prélèvement médullaire, par RQ-PCR des réarrangements des gènes des immunoglobulines ou des récepteurs TCR, bien que quatre centres aient aussi utilisé la cytométrie de flux multi-paramétrique. Chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM), la maladie résiduelle était évaluée par PCR des transcrits de fusion spécifiques lorsque cela était possible, ou par quantification de l'expression du

gène WT1 (Wilms Tumor Gene), utilisant alors la méthode standardisée européenne « LeukemiaNet (ELN) ». (17)

Pour les techniques de PCR des transcrits de fusion ou des réarrangements des gènes des immunoglobulines ou récepteurs TCR, ou encore pour la cytométrie de flux, la maladie résiduelle était considérée positive si le niveau était $\geq 0,01\%$ (une cellule leucémique parmi 10 000 cellules mononuclées), et négative si indétectable, ou si le niveau était inférieur à 0,01%. L'expression de WT1 était considérée comme maladie résiduelle positive si $> 0,1$ copies d'ARN WT1 pour 100 copies d'ABL dans le sang périphérique, ou >2 pour 100 copies d'ABL dans la moelle osseuse.

Protocole de greffe

Le protocole de greffe détaillé a été décrit précédemment dans l'étude initiale. (7) Pour résumer, tous les patients recevaient un conditionnement myéloablatif, soit par Busulfan, Cyclophosphamide et sérum anti-lymphocytaire (BuCySAL) s'ils avaient moins de 4 ans, ou par Fludarabine, irradiation corporelle totale (ICT) de 12 grays et Cyclophosphamide si plus âgés que 4 ans (FluICTCy). Le conditionnement par BuCySAL était imposé pour les enfants de moins de 4 ans, et pouvait aussi être utilisé pour les patients atteints de LAM, selon les pratiques de chaque centre greffeur.

La compatibilité HLA donneur-receveur était évaluée avec un niveau de résolution faible/intermédiaire par typage moléculaire pour les loci HLA-A et HLA-B, et avec un haut niveau de résolution par génotypage pour le locus HLA-DRB1. La compatibilité HLA était exprimée par nombre de loci identiques sur 6 au total. Toutes les unités de sang placentaire recrutées devaient remplir les critères de sélection décrits ci-dessus.

La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte était assurée par corticoïdes et Ciclosporine A après conditionnement par BuCySAL, et par Mycophenolate Mofetil et Ciclosporine A après conditionnement par FluICTCy.

Objectifs de l'étude et méthodes statistiques

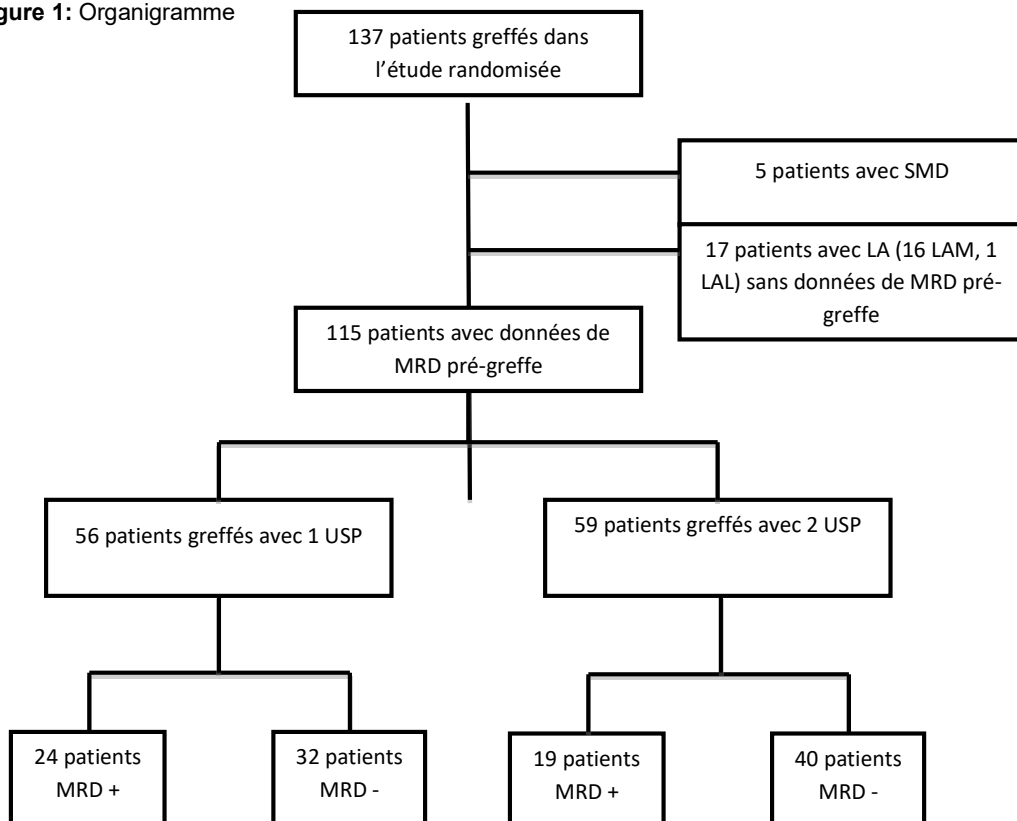
Les principaux résultats analysés étaient le risque de rechute, la survie sans maladie, et la survie globale. Les taux de rechute ont été calculés selon la fonction d'incidence cumulée, avec comme risque compétitif la mortalité non liée à la rechute.(18) Les comparaisons ont été réalisées selon le modèle de Fine et Gray.(19) Les probabilités de survie sans maladie et de survie globale ont été calculées selon la méthode d'estimation de Kaplan-Meier, et comparées avec le test du Log-Rank.(20) Pour cette analyse, nous avons fixé comme date de référence le 20 février 2017 (*ie*, le jour où les informations concernant les résultats ont été bloquées). Les probabilités sont toutes renseignées à 3 ans, accompagnées de leurs intervalles de confiance à 95%.

RESULTATS

Cohorte de l'étude

L'organigramme de l'étude est présenté en Figure 1. Parmi les 137 patients greffés dans l'étude prospective, 115 présentaient une leucémie aiguë et disposaient d'une évaluation adéquate et immédiatement avant conditionnement de leur maladie résiduelle (79 sur 80 patients atteints de LAL, et 36 patients sur 57 atteints de LAM). Ces 115 patients ont tous été inclus dans l'étude actuelle et constituent la « cohorte analysée ». Les 22 patients restants pour lesquels nous ne disposons pas d'évaluation de maladie résiduelle pré-greffe adéquate présentaient : un syndrome myélo-dysplasique pour 5 d'entre eux, une LAM pour 16 autres, et une LAL pour le dernier patient. Soixante-quatorze des 115 patients analysés ont été conditionnés par FluICTCy (64 LAL et 10 LAM), et 41 par BuCySAL (26 LAM et 15 LAL). Cinquante-six patients avaient été randomisés dans le bras « simple greffe de sang placentaire » contre 59 dans le bras « double greffe de sang placentaire ».

Figure 1: Organigramme



Stratification des patients : groupes de maladie résiduelle pré-greffe

La maladie résiduelle pré-greffe avait été évaluée par technique de biologie moléculaire chez 72 des 79 patients atteints de LAL, et par cytométrie de flux pour les 7 patients restants. Chez les 36 patients atteints de LAM, la maladie résiduelle pré-greffe avait été obtenue par PCR des transcrits de fusion pour 27 d'entre eux, par étude de l'expression de WT1 pour 5, et par cytométrie de flux pour 4. Quarante trois patients présentaient une maladie résiduelle pré-greffe positive (MRD+) : 4 avec un niveau de maladie résiduelle $\geq 10^{-2}$; 13 avec un niveau de MRD $\geq 10^{-3}$ et $< 10^{-2}$; et 26 avec un niveau de MRD $\geq 10^{-4}$ et $< 10^{-3}$. Les soixante-douze autres patients furent considérés comme ayant une maladie résiduelle négative (MRD-) : 58 d'entre eux avaient une maladie résiduelle indétectable ; et 14 avaient un niveau de MRD détectable mais $< 10^{-4}$. Comme détaillé dans le Tableau 1, les deux groupes MRD+ ou MRD- étaient équilibrés sans différence statistiquement significative selon l'âge, le sexe, le diagnostic, le statut hématologique pré-greffe, le conditionnement reçu, les quantités cellulaires infusées, les compatibilités HLA des greffons, et la randomisation entre les bras de une ou deux unités de sang placentaire.

Tableau 1: Caractéristiques des patients selon leur MRD pré-greffe

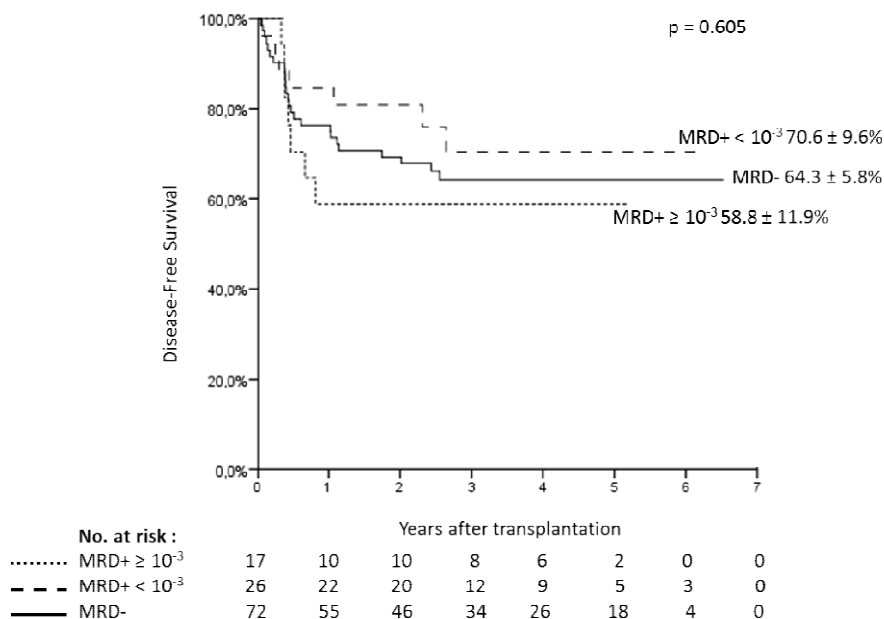
	MRD + (n=43)	MRD - (n=72)	P
Sexe :			
Masculin	25 (58.1%)	45 (62.5%)	0.64
Féminin	18 (41.9%)	27 (37.5%)	
Age :			
< 18 ans	36 (83.7%)	57 (79.2%)	0.55
≥ 18 ans	7 (16.3%)	15 (20.8%)	
Diagnostic :			
LAL	30 (69.8%)	49 (68.1%)	0.85
LAM	13 (30.2%)	23 (31.9%)	
Statut hématologique :			
RC1	19 (44.2%)	40 (55.6%)	0.24
RC≥2	24 (55.8%)	32 (44.4%)	
Conditionnement:			
FluICTCy	30 (69.8%)	44 (61.1%)	0.35
BuCySAL	13 (30.2%)	28 (38.9%)	
Nombre d'USP			
1	24 (55.8%)	32 (44.4%)	0.24
2	19 (44.2%)	40 (55.6%)	
CNT infusées (x10⁷/Kg) (moyenne±SEM)			
1 USP	4.93 ± 0.66	4.23 ± 0.37	0.36
2 USP	7.57 ± 0.89	9.36 ± 1.29	0.26
Compatibilité HLA			
1 USP :			
4/6	4 (16.7%)	7 (21.9%)	0.74
5-6/6	20 (83.3%)	25 (78.1%)	
2 USP :			
4/6	6 (31.6%)	14 (35%)	0.80
5-6/6	13 (68.4%)	26 (65%)	

Résultats selon la maladie résiduelle pré-greffe

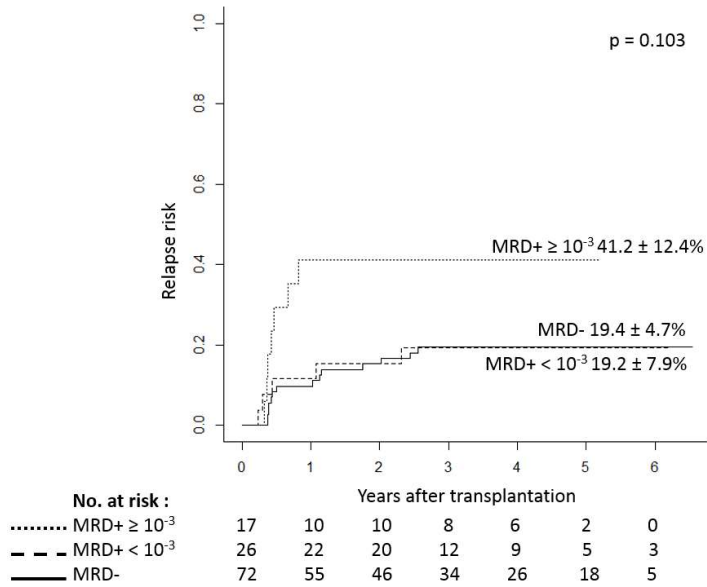
La survie globale à 3 ans était de $69,1 \pm 4,4\%$ pour les 115 patients de la cohorte analysée (elle était de $69,7 \pm 4\%$ pour les 137 patients transplantés dans l'étude initiale). Dans la cohorte analysée, nous n'avons pas mis en évidence d'influence significative de la maladie résiduelle pré-greffe sur les résultats post greffe (Figure 2). La survie globale à 3 ans était de $70,7 \pm 5,4\%$ parmi les patients MRD- ($<10^{-4}$), $71,1 \pm 9,4\%$ parmi les patients MRD+ avec un niveau de MRD $<10^{-3}$ et $\geq 10^{-4}$, et de $58,8 \pm 11,9\%$ chez les patients MRD+ et $\geq 10^{-3}$; $p=0,593$.

Figure 2: Résultats selon la maladie résiduelle pré-greffe

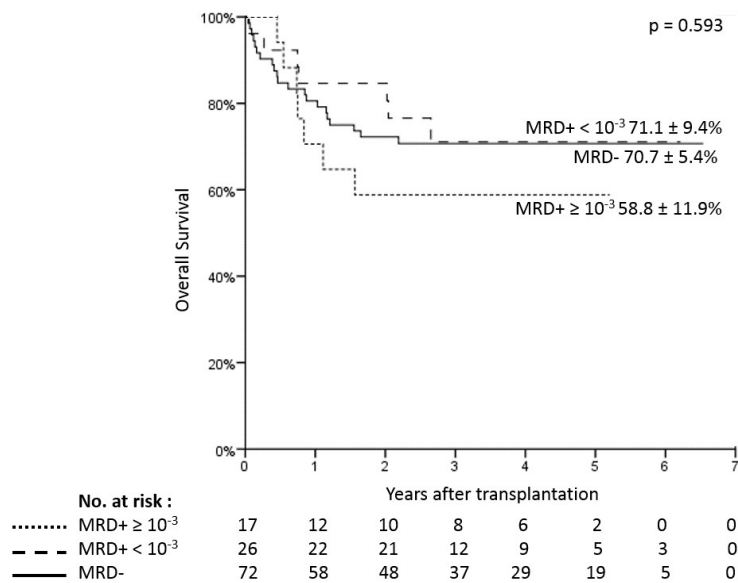
2A : Survie sans maladie à 3 ans



2B : Incidence cumulée du risque de rechute à 3 ans



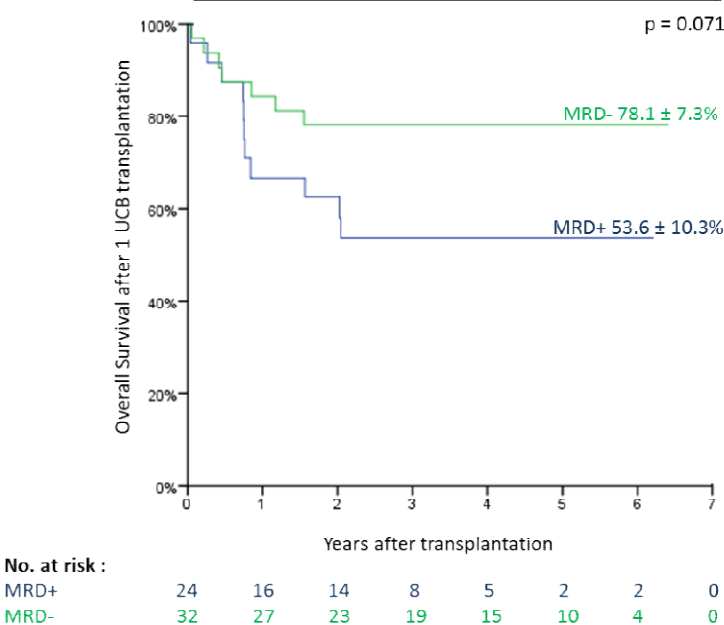
2C : Survie globale à 3 ans



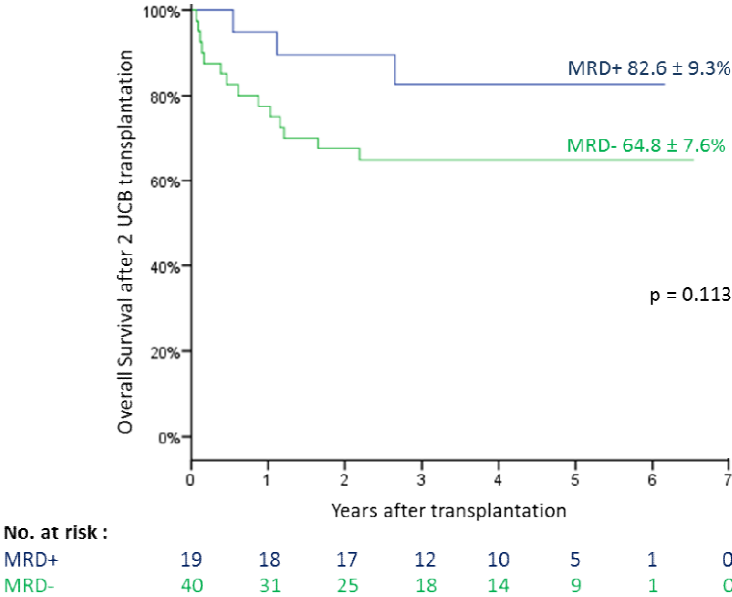
Bien qu'une tendance non statistiquement significative ait été retrouvée pour une meilleure survie à 3 ans chez les patients avec MRD négative dans le bras « 1 USP » ($78,1 \pm 7,3\%$ vs $53,6 \pm 10,3\%$; $p=0,071$), cette tendance n'était pas retrouvée parmi les patients du bras « 2 USP » ($64,8 \pm 7,6\%$ vs $82,6 \pm 9,3\%$; $p=0,113$) (Figures 3A et 3B).

Figure 3: Survie globale à 3 ans selon la maladie résiduelle pré-greffe

3A: Après greffe d'une unite de sang placentaire



3B: Après greffe de deux unités de sang placentaire



Résultats de la randomisation « 1 ou 2 USP » parmi les patients avec maladie résiduelle pré-greffe positive (Figure 4A, Tableau 2)

Tableau 2: Résultats de la randomisation selon le statut MRD pré-greffe et le conditionnement

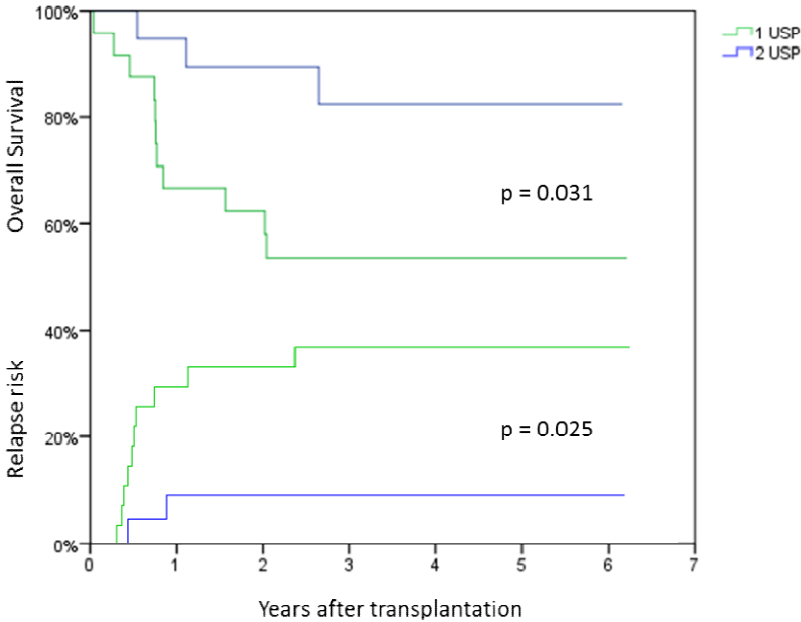
	1 USP N=56	2 USP N=59	P
IC risque de rechute à 3 ans			
Patients MRD+	41.7 ±10.4%	10.5 ±7.2 %	0.025*
Patients MRD-	18.8 ±7%	20 ±6.4%	0.972
FluICTCy MRD+	35.3 ±12.1%	0%	0.019*
FluICTCy MRD-	15.8 ±8.6%	12 ±6.7%	0.669
BuCySAL MRD+	57.1 ±21.1%	33.3 ±21.3%	0.291
BuCySAL MRD-	23.1 ±12.4%	33.3 ±12.8%	0.570
Survie sans maladie à 3 ans			
Patients MRD+	53 ±10.5%	82.6 ±9.3%	0.028
Patients MRD-	74 ± 8%	56.8 ± 8%	0.153
FluICTCy MRD+	56.6 ±12.7%	91.7 ±8%	0.025
FluICTCy MRD-	84.2 ±8.4%	59.4 ±9.9%	0.096
BuCySAL MRD+	42.9 ±18.7%	66.7 ±19.2%	0.288
BuCySAL MRD-	59.3 ±14.3%	53.3 ±12.9%	0.721
Survie globale à 3 ans			
Patients MRD+	53.6 ±10.3%	82.6 ±9.3%	0.031
Patients MRD-	78.1 ±7.3%	64.8 ±7.6%	0.237
FluICTCy MRD+	57.8 ±12.2%	91.7 ±8%	0.027
FluICTCy MRD-	84.2 ±8.4%	63.5 ±9.7%	0.128
BuCySAL MRD+	42.9 ±18.7%	66.7 ±19.2%	0.367
BuCySAL MRD-	69.2 ±12.8%	66.7 ±12.2%	0.959

Dans le groupe MRD+, il a été mis en évidence une survie globale à 3 ans significativement plus élevée après double greffe de sang placentaire qu'après simple greffe (82,6±9,3% vs 53,6±10,3%; p=0,031). Cette différence était aussi retrouvée pour la survie sans maladie à 3 ans (82,6±9,3% vs 53±10,5%; p=0,028) et pour le risque de rechute à 3 ans (10,5±7,2% vs 41,7±10,4%; p=0,025). Ces résultats sont détaillés dans le Tableau 2, où l'on note que cette différence n'était en fait observée que parmi les patients MRD+ recevant deux unités de sang placentaire et conditionnés par FluICTCy, dont la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte était assurée par Mycophenolate Mofetil et Ciclosporine A : dans ce sous groupe de patients, la survie à 3 ans était de 91,7±8% (2 USP) vs 57,8±12,2% (1 USP), p=0,027. A l'inverse, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les greffes de sang placentaire simples ou doubles dans le groupe de patients MRD+

conditionnés par BuCySAL, et ayant reçu des corticoïdes et de la Ciclosporine A comme prévention de la maladie du greffon contre l'hôte.

Figure 4: Survie globale et risque de rechute à 3 ans après greffe d'une ou de deux USP, selon la maladie résiduelle pré-greffe

4A: Patients avec MRD pré-greffe positive



Nous avons aussi analysé les résultats de la randomisation chez les patients MRD+ selon leur diagnostic (Tableau 3): il a été mis en évidence une différence significative en faveur du groupe double greffe de sang placentaire concernant la survie globale, la survie sans maladie, et le risque de rechute pour les patients atteints de LAL. Au contraire, aucune différence n'a été retrouvée dans le groupe de patients MRD+ et atteints de LAM.

Tableau 3: Résultats de la randomisation selon le statut MRD pré-greffe et le diagnostic

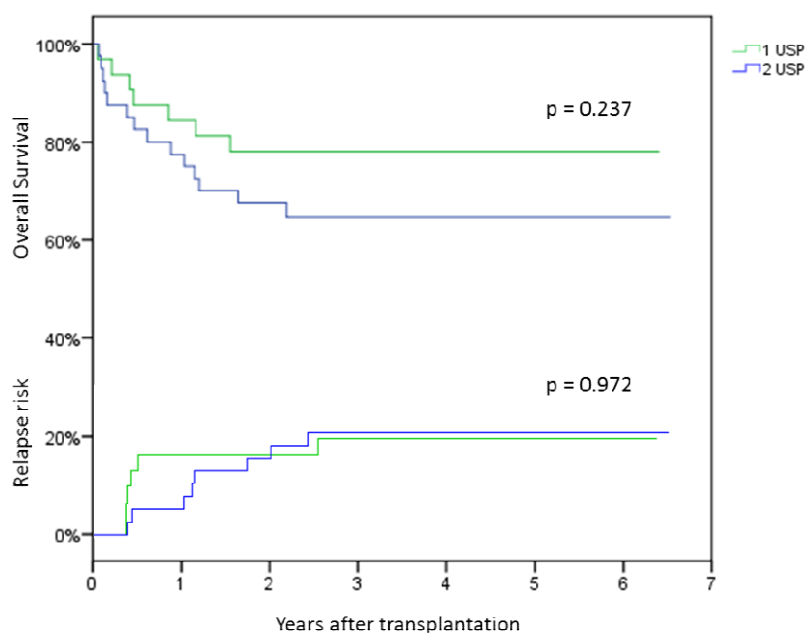
	1 USP N=56	2 USP N=59	P
IC risque de rechute à 3 ans			
Patients MRD+	41.7 ±10.4%	10.5 ±7.2 %	0.025*
Patients MRD-	18.8 ±7%	20 ±6.4%	0.972
LAL MRD+	47.1 ±12.7%	0.0 ±0.0%	0.005*
LAL MRD-	14.3 ±7.8%	21.4 ±8%	0.600
LAM MRD+	28.6 ±18.6%	33.3 ±21.3%	0.933
LAM MRD-	27.3 ±14.4%	16.7 ±11.4%	0.525
Survie sans maladie à 3 ans			
Patients MRD+	53 ±10.5%	82.6 ±9.3%	0.028*
Patients MRD-	74 ± 8%	56.8 ± 8%	0.153
LAL MRD+	45.4 ±12.5%	100%	0.002*
LAL MRD-	81 ± 8.6%	49.7 ± 9.5%	0.041*
LAM MRD+	71.4 ±17.1%	33.3 ±25.5%	0.539
LAM MRD-	60.6 ±15.7%	74.1 ±12.9%	0.556
Survie globale à 3 ans			
Patients MRD+	53.6 ±10.3%	82.6 ±9.3%	0.031*
Patients MRD-	78.1 ±7.3%	64.8 ±7.6%	0.237
LAL MRD+	45.8 ±12.4%	100%	0.002*
LALMRD-	81 ±8.6%	53.3 ±9.5%	0.058
LAM MRD+	71.4 ±17.1%	33.3 ±25.5%	0.539
LAM MRD-	72.7 ±13.4%	91.7 ±8.0%	0.253

Résultats de la randomisation « 1 ou 2 USP » parmi les patients avec maladie résiduelle pré-greffe négative (Figure 4B, Tableau 2)

Dans le groupe de patients avec maladie résiduelle pré-greffe négative, aucune différence entre les groupes « 1 USP » et « 2 USP » n'a été retrouvée concernant le risque de rechute, la survie sans maladie, et la survie globale à 3 ans, que ce soit dans le groupe MRD- global, ou dans les sous groupes selon le conditionnement reçu.

Figure 4: Survie globale et risque de rechute à 3 ans après greffe d'une ou de deux USP, selon la maladie résiduelle pré-greffe

4B: Patients avec MRD pré-greffe négative



DISCUSSION

Cette analyse supplémentaire de l'étude prospective française « simple versus double greffe de sang placentaire » montre que la greffe de sang placentaire offre des taux de guérison élevés chez les enfants et jeunes adultes atteints de leucémie aiguë, avec indication d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, y compris pour les patients avec maladie résiduelle pré-greffe positive. La survie globale à 3 ans, qui était de $69,1 \pm 4,4\%$ pour les 115 patients analysés, restait élevée à $71,1 \pm 9,4\%$ pour les patients avec une MRD positive $\geq 10^{-4}$ mais $< 10^{-3}$, et à $58,8 \pm 11,9\%$ pour les patients avec une MRD $> 10^{-3}$. Ces résultats confirment, au sein d'une cohorte prospective et multicentrique, ceux présentés par Milano et al.(16) Dans cette étude rétrospective ayant analysé 582 enfants et adultes allogreffés pour leucémie aiguë ou syndrome myélodysplasique, la survie globale à 4 ans était de 71% après greffe de sang placentaire, sans différence retrouvée entre les patients présentant une maladie résiduelle pré-greffe positive ou indétectable.

Cependant deux autres études rétrospectives ont rapporté des résultats moins engageants pour des patients atteints de LAL et avec maladie résiduelle positive avant allogreffe de sang placentaire. Dans l'étude pédiatrique Eurocord(21), une maladie résiduelle positive avant greffe d'une unité de sang placentaire était significativement associée à un risque de rechute plus important, avec une survie sans maladie et une survie globale plus basses que pour les patients avec MRD pré-greffe négative (la survie globale à 4 ans était de 41% seulement chez les patients MRD+, et de 58% pour les patients MRD-). Une autre étude a aussi rapporté une survie globale à 3 ans de 40% pour leur groupe de 10 patients MRD+ avant greffe de sang placentaire, contre 55% pour les 76 patients MRD- (adultes et enfants, suivis pour LAL).(22)

Les résultats de notre étude suggèrent un effet « greffon versus leucémie » (GvL) plus puissant après double greffe de sang placentaire comparé aux simples greffes de sang placentaire chez les patients avec une maladie résiduelle pré-greffe positive, ce qui se traduit par des taux de rechute significativement plus bas (10,5% vs 41,7%), et conduisant à une probabilité de survie significativement plus élevée (82,6% vs 53,6%).

Cet effet GvL important de la greffe de deux unités de sang placentaire a déjà été décrit dans plusieurs études rétrospectives. Verneris et al. montrait un risque de rechute significativement plus bas après greffe de 2 USP comparé à celui après greffe d'une USP (19% vs 34%) chez 177 patients suivis pour LAM ou LAL.(4)

De même, une étude de l'EBMT a comparé la greffe de 1 ou 2 USP chez 134 adultes atteints de leucémie aiguë.(23) Il existait un risque de rechute plus bas, et des probabilités de survie sans maladie et de survie globale plus élevées après 2 USP (21% vs 42% pour le risque de rechute, et 62% vs 42% pour la survie à 2 ans). Enfin, une analyse Eurocord a reporté une amélioration significative du risque de rechute après double greffe de sang placentaire (18% vs 26%), chez 591 adultes suivis pour leucémie aiguë.(24)

Dans l'étude de Milano et al., il était suggéré que l'alloréactivité offerte par deux unités de sang placentaire pouvait être encore plus importante que celle émanant d'autres sources de cellules souches hématopoïétiques (CSH).(16) Il montrait, parmi les patients avec MRD pré-greffe positive, un risque de rechute significativement moins élevé après greffe de sang placentaire (une majorité, 89%, des patients du groupe « USP » étaient greffés avec 2 USP) qu'après greffe de CSH provenant d'un donneur non-apparenté HLA-identique ou HLA partiellement compatible. Cette différence entre les trois groupes n'était pas retrouvée parmi les patients avec MRD pré-greffe négative. De la même façon, l'équipe de Brunstein et al. a comparé le pronostic post greffe de 536 patients atteints d'hémopathies malignes selon la source de CSH (USP, donneur apparenté HLA-identique, donneur non apparenté HLA-identique, donneur non apparenté HLA partiellement compatible). Ils retrouvaient alors un risque de rechute à 5 ans plus bas après greffe de sang placentaire (15%) comparé aux trois autres groupes (43%, 37% et 35% pour donneurs apparentés HLA identique, non apparentés HLA identique, et non apparentés HLA partiellement compatible respectivement).(23)

D'autres études rétrospectives ont aussi montré de bons résultats dans les suites de greffe de sang placentaire en comparaison avec d'autres sources de CSH.(24–26)

Dans les deux études prospectives récentes états-unienne et française, qui avaient randomisé les patients pour recevoir une allogreffe par une ou deux unités de sang placentaire, la maladie du greffon contre l'hôte était plus fréquente dans le bras « 2

USP »(6,7), confirmant les résultats suggérés par plusieurs analyses rétrospectives.(3–5,27) Par ailleurs, des taux plus élevés de maladie du greffon contre l'hôte ont été associés dans plusieurs études à des taux de rechute plus bas dans le contexte de greffes de sang placentaire.(28,29) Ainsi, ces données soutiennent l'hypothèse d'une alloréactivité plus puissante lors de la greffe de deux unités de sang placentaire, qui conduirait alors à un effet GvL plus important, et à un risque de rechute moins élevé. Cependant, dans l'étude prospective états-unienne, malgré une incidence plus élevée de maladie du greffon contre l'hôte (aiguë et chronique), il n'avait pas été observé d'effet GvL plus important dans le groupe 2 USP, au sein d'une cohorte de patients présentant des risques de rechute à 1 an remarquablement bas à 12% et 14% après une ou deux USP respectivement. Les résultats de l'étude française présentés ici suggèrent que l'effet GvL plus fort de la greffe de 2 USP pourrait être plus perceptible parmi les patients présentant une maladie résiduelle pré-greffe positive, qui implique un risque de rechute post greffe substantiellement plus élevé après simple greffe de sang placentaire.

Il est à noter que le fort effet GvL de la double greffe de sang placentaire décrit dans cette analyse n'a en réalité été observé que chez les patients conditionnés par FlulCTCy, sans SAL pré-greffe. On pourrait alors supposer que le SAL pré-greffe diminuerait l'effet GvL plus important de la double greffe de sang placentaire. Plusieurs études ont souligné, en contexte de greffe de sang placentaire, l'impact du SAL pré-greffe concernant la reconstitution immune post greffe, l'alloréactivité, et le devenir clinique.(30–35) L'étude rétrospective de Zheng et al.(34) a analysé une cohorte de 207 enfants ayant reçu une greffe de sang placentaire pour hémopathies malignes, selon que leur conditionnement eut contenu du SAL ou non. Ils trouvaient un risque de rechute plus important et une survie sans maladie plus basse parmi les patients ayant reçu du SAL, ainsi que des taux d'infections virales plus élevés. De la même façon, l'équipe de Lindemans et al.(30) a comparé trois groupes de patients pédiatriques selon leur conditionnement avec « SAL précoce », « SAL tardif », « pas de SAL », avant greffe de sang placentaire pour hémopathies malignes et non malignes. L'analyse retrouvait une meilleure reconstitution immune, des taux d'infections virales plus bas, mais une franche augmentation de l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte dans le groupe « pas de SAL ». L'étude rétrospective de Admiral et al(31) s'est intéressée quant à elle à comparer les patients selon leur exposition réelle au SAL, et retrouvait un taux de rechute plus

élevé, plus d'infections virales et une moins bonne reconstitution immune chez des enfants avec forte exposition au SAL (« AUC élevée » vs « AUC basse ») au cours d'allogreffes de sang placentaire. Ces résultats et ceux émanant d'autres études suggèrent fortement qu'une surveillance pharmacocinétique de l'exposition au SAL pourrait être un moyen efficace de mieux l'utiliser.(35–37) Par ailleurs, l'impact du SAL au cours d'allogreffes de CSH provenant d'autres sources cellulaires que les USP a aussi largement été montré.(32,36,38)

Dans notre étude, l'effet GvL plus important de la greffe par 2 USP est aussi limité aux patients atteints de LAL, et n'était pas observé parmi les patients greffés pour LAM. Il est important d'observer ces résultats avec prudence, car la plupart des patients ayant reçu un conditionnement par FlulCTCy sans SAL pré-greffe présentaient une LAL (86%), alors que le groupe de patients conditionnés par BuCySAL était composé de patients atteints de LAM en grande partie (63%). Ainsi, on ne peut conclure que l'effet GvL décrit est associé de façon spécifique à la pathologie initiale.

Une autre limitation de cette étude est que, bien que basée sur une cohorte recrutée de façon prospective et randomisée, cette analyse additionnelle selon la maladie résiduelle n'avait pas été prévue comme objectif de l'étude initiale. Ainsi, il n'a pas été défini de façon prospective une évaluation de la maladie résiduelle pré-greffe standardisée, ce qui explique que les méthodes de quantification de la MRD diffèrent selon les centres et les pathologies. Il est cependant important de souligner que l'évaluation de la maladie résiduelle a été obtenue par RQ-PCR des réarrangements des gènes des récepteurs T et des immunoglobulines pour la plupart des patients suivis pour LAL.

Enfin, nous avons défini un seuil de positivité de la MRD à $\geq 10^{-4}$ ($\geq 0,01\%$), et cela peut être sujet à controverse. Cependant, ce seuil a été montré comme étant pertinent dans plusieurs cohortes pédiatriques et de jeunes adultes selon le devenir clinique des patients(39–44), et semble approprié au vu de la sensibilité des différentes techniques de détection de MRD utilisées.(43,45,46)

Nous retiendrons en conclusion que, y compris chez les patients présentant une maladie résiduelle pré-greffe positive, l'allogreffe de sang placentaire offre des taux élevés de survie sans maladie chez les enfants et jeunes adultes atteints de

leucémie aiguë. Par ailleurs, une stratégie avec double greffe de sang placentaire et conditionnement sans sérum anti-lymphocytaire pourrait améliorer nettement l'effet « greffon-versus-leucémie » et la survie chez ces patients avec maladie résiduelle pré-greffe positive.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*. 2013 Jul 25;122(4):491–8.
2. Barker JN. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood*. 2004 Sep 28;105(3):1343–7.
3. Verneris MR, Brunstein CG, Barker J, MacMillan ML, DeFor T, McKenna DH, et al. Relapse risk after umbilical cord blood transplantation: enhanced graft-versus-leukemia effect in recipients of 2 units. *Blood*. 2009 Nov 5;114(19):4293–9.
4. Labopin M, Ruggeri A, Gorin NC, Gluckman E, Blaise D, Mannone L, et al. Cost-effectiveness and clinical outcomes of double versus single cord blood transplantation in adults with acute leukemia in France. *haematologica*. 2014;99(3):535–540.
5. Rocha V, Crotta A, Ruggeri A, Purtill D, Boudjedir K, Herr A-L, et al. Double cord blood transplantation: extending the use of unrelated umbilical cord blood cells for patients with hematological diseases. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010 Jun;23(2):223–9.
6. Wagner JE, Eapen M, Carter S, Wang Y, Schultz KR, Wall DA, et al. One-Unit versus Two-Unit Cord-Blood Transplantation for Hematologic Cancers. *N Engl J Med*. 2014 Oct 30;371(18):1685–94.
7. Michel G, Galambrun C, Sirvent A, Pochon C, Bruno B, Jubert C, et al. Single-vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2016;127(26):3450–3457.
8. Bader P, Kreyenberg H, Henze GHR, Eckert C, Reising M, Willasch A, et al. Prognostic Value of Minimal Residual Disease Quantification Before Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The ALL-REZ BFM Study Group. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 20;27(3):377–84.
9. Bader P, Salzmann-Manrique E, Balduzzi A, Dalle J-H, Woolfrey AE, Bar M, et al. Monitoring of Minimal Residual Disease before and after Allogeneic Stem Cell Transplantation Childhood ALL - a Retrospective Assessment on Behalf of the PDWP of the EBMT, the COG, PBMTTC, the I-BFM and the Westhafen-Intercontinental-Group. *Blood*. 2016 Dec 2;128(22):985–985.
10. Bader P, Hancock J, Kreyenberg H, Goulden NJ, Niethammer D, Oakhill A, et al. Minimal residual disease (MRD) status prior to allogeneic stem cell transplantation is a powerful predictor for post-transplant outcome in children with ALL. *Leukemia*. 2002 Sep;16(9):1668–72.
11. Goulden N, Bader P, Van der Velden V, Moppett J, Schilham M, Masden HO, et al. Minimal residual disease prior to stem cell transplant for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2003;122(1):24–29.

12. Krejci O, van der Velden VHJ, Bader P, Kreyenberg H, Goulden N, Hancock J, et al. Level of minimal residual disease prior to haematopoietic stem cell transplantation predicts prognosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: a report of the Pre-BMT MRD Study Group. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Oct;32(8):849–51.
13. Schilham MW, Balduzzi A, Bader P. Is there a role for minimal residual disease levels in the treatment of ALL patients who receive allogeneic stem cells? *Bone Marrow Transplant.* 2005 Mar;35:S49–52.
14. Tucunduva L, Ruggeri A, Sanz G, Furst S, Cornelissen J, Linkesch W, et al. Impact of minimal residual disease on outcomes after umbilical cord blood transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia: an analysis on behalf of Eurocord, Cord Blood Committee and the Acute Leukaemia working party of. *Br J Haematol.* 2014 Sep;166(5):749–57.
15. Sramkova L, Muzikova K, Fronkova E, Krejci O, Sedlacek P, Formankova R, et al. Detectable minimal residual disease before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts extremely poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Jan;48(1):93–100.
16. Milano F, Gooley T, Wood B, Woolfrey A, Flowers ME, Doney K, et al. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. *N Engl J Med.* 2016 Sep 8;375(10):944–53.
17. Cilloni D, Renneville A, Hermitte F, Hills RK, Daly S, Jovanovic JV, et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5195–5201.
18. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med.* 1999 Mar 30;18(6):695–706.
19. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999 Jun 1;94(446):496–509.
20. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc.* 1958 Jun;53(282):457.
21. Ruggeri A, Michel G, Dalle JH, Caniglia M, Locatelli F, Campos A, et al. Impact of pretransplant minimal residual disease after cord blood transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in remission: an Eurocord, PDWP-EBMT analysis. *Leukemia.* 2012;26(12):2455.
22. Bachanova V, Burke M, Yohe S, Cao Q, Sandhu K, Singleton TP, et al. Unrelated Cord Blood Transplantation in Adult and Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Effect of Minimal Residual Disease on Relapse and Survival. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2012 Jun;18(6):963–8.

23. Brunstein CG, Gutman JA, Weisdorf DJ, Woolfrey AE, DeFor TE, Gooley TA, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood. *Blood*. 2010 Nov 25;116(22):4693–9.
24. Eapen M, Rubinstein P, Zhang M-J, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *The Lancet*. 2007 Jun 9;369(9577):1947–54.
25. Gutman JA, Leisenring W, Appelbaum FR, Woolfrey AE, Delaney C. Low relapse without excessive transplant related mortality following myeloablative cord blood transplantation for acute leukemia in complete remission: a matched cohort analysis. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2009 Sep;15(9):1122–9.
26. Tomblyn MB, Arora M, Baker KS, Blazar BR, Brunstein CG, Burns LJ, et al. Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of Graft Sources and Long-Term Outcome. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3634–41.
27. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Brunstein CG, Cao Q, DeFor TE, Verneris MR, et al. Acute graft-versus-host disease after unrelated donor umbilical cord blood transplantation: analysis of risk factors. *Blood*. 2009;113(11):2410–2415.
28. Page KM, Labopin M, Ruggeri A, Michel G, Heredia CD de, O'Brien T, et al. Factors Associated with Long-Term Risk of Relapse after Unrelated Cord Blood Transplantation in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Remission. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Aug 1;23(8):1350–8.
29. Kanda J, Morishima Y, Terakura S, Wake A, Uchida N, Takahashi S, et al. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after unrelated cord blood transplantation. *Leukemia*. 2017 Mar 1;31(3):663–8.
30. Lindemans CA, Chiesa R, Amrolia PJ, Rao K, Nikolajeva O, de Wildt A, et al. Impact of thymoglobulin prior to pediatric unrelated umbilical cord blood transplantation on immune reconstitution and clinical outcome. *Blood*. 2014;123(1):126–132.
31. Admiraal R, Lindemans CA, van Kesteren C, Bierings MB, Versluijs AB, Nierkens S, et al. Excellent T-cell reconstitution and survival depend on low ATG exposure after pediatric cord blood transplantation. *Blood*. 2016;128(23):2734–2741.
32. Soiffer RJ, LeRademacher J, Ho V, Kan F, Artz A, Champlin RE, et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood*. 2011 Jun 23;117(25):6963–70.
33. Inamoto Y, Kimura F, Kanda J, Sugita J, Ikegame K, Nakasone H, et al. Comparison of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival according to a variety of graft sources: antithymocyte globulin and single cord blood provide

- favorable outcomes in some subgroups. *Haematologica*. 2016 Dec;101(12):1592–602.
34. Zheng C, Luan Z, Fang J, Sun X, Chen J, Li CK, et al. Comparison of Conditioning Regimens with or without Antithymocyte Globulin for Unrelated Cord Blood Transplantation in Children with High-Risk or Advanced Hematological Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Apr;21(4):707–12.
 35. Ballen KK. ATG for cord blood transplant: yes or no? *Blood*. 2014;123(1):7–8.
 36. Admiraal R, Nierkens S, de Witte MA, Petersen EJ, Fleurke G, Verrest L, et al. Association between anti-thymocyte globulin exposure and survival outcomes in adult unrelated haemopoietic cell transplantation: a retrospective, pharmacodynamic cohort analysis. *Lancet Haematol*. 2017;4(4):e183–e191.
 37. Admiraal R, van Kesteren C, Jol-van der Zijde CM, Lankester AC, Bierings MB, Egberts TCG, et al. Association between anti-thymocyte globulin exposure and CD4+ immune reconstitution in paediatric haemopoietic cell transplantation: a multicentre, retrospective pharmacodynamic cohort analysis. *Lancet Haematol*. 2015 May;2(5):e194–203.
 38. Soiffer RJ, Kim HT, McGuirk J, Horwitz ME, Johnston L, Patnaik MM, et al. Prospective, randomized, double-blind, phase III clinical trial of anti-t-lymphocyte globulin to assess impact on chronic graft-versus-host disease-free survival in patients undergoing HLA-matched unrelated myeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2017;35(36):4003–4011.
 39. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;e170580–e170580.
 40. Campana D. Detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. 2010 [cited 2017 Aug 28]; Available from: <http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/44790/07-2009-MDRinALLID20063.pdf>
 41. Panzer-Grümayer ER, Schneider M, Panzer S, Fasching K, Gardner H. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;95(3):790–794.
 42. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, Hancock ML, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;100(1):52–58.
 43. Campana D. Status of minimal residual disease testing in childhood haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2008;143(4):481–489.
 44. Zheng C, Zhu X, Tang B, Zhang L, Geng L, Liu H, et al. The impact of pre-transplant minimal residual disease on outcome of intensified myeloablative cord

blood transplant for acute myeloid leukemia in first or second complete remission. *Leuk Lymphoma*. 2016 Jun 2;57(6):1398–405.

45. Van der Velden VHJ, Cazzaniga G, Schrauder A, Hancock J, Bader P, Panzer-Grumayer ER, et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia*. 2007;21(4):604.
46. Kerst G, Kreyenberg H, Roth C, Well C, Dietz K, Coustan-Smith E, et al. Concurrent detection of minimal residual disease (MRD) in childhood acute lymphoblastic leukaemia by flow cytometry and real-time PCR. *Br J Haematol*. 2005 Mar;128(6):774–82.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RESUME

Nous avons récemment montré, dans une cohorte prospective randomisée française, que la greffe de deux unités de sang placentaire (USP) non apparentées au lieu d'une n'augmentait pas le risque d'échec de greffe mais pourrait en améliorer l'alloréactivité. Nous présentons ici l'impact de la maladie résiduelle (MRD) pré-greffe sur le risque de rechute et la survie après greffe d'une ou de deux unités de sang placentaire.

Parmi les 137 enfants et jeunes adultes greffés dans l'étude prospective initiale, 115 disposaient d'une évaluation adéquate de la maladie résiduelle pré-greffe immédiatement avant le conditionnement. Quarante trois patients sur les 115 présentaient une MRD considérée positive, avec un seuil $\geq 10^{-4}$. Au total, la survie globale à 3 ans était de $69,1 \pm 4,4\%$, et n'était pas influencée de façon significative par la maladie résiduelle pré-greffe : la survie à trois ans était de $70,7 \pm 5,4\%$ chez les patients avec MRD négative ($< 10^{-4}$) (n=72), de $71,1 \pm 9,4\%$ chez les patients avec MRD positive, $< 10^{-3}$ et $\geq 10^{-4}$ (n=26), et de $58,8 \pm 11,9\%$ chez les patients avec MRD positive à un niveau $\geq 10^{-3}$ (n=17).

Dans le groupe de patients avec MRD pré-greffe positive, nous avons mis en évidence un risque de rechute significativement moins important après greffe de deux USP par rapport au bras simple USP ($10,5 \pm 7,2\%$ vs $41,7 \pm 10,4\%$; p=0,025). Cela s'est traduit par une meilleure survie à trois ans ($82,6 \pm 9,3\%$ vs $53,6 \pm 10,3\%$, p=0,031). Cette différence existait surtout parmi les patients qui n'avaient pas reçu de sérum anti-lymphocytaire (SAL) durant leur conditionnement pré-greffe. Dans le groupe des patients présentant une MRD pré-greffe négative, aucune différence n'a été retrouvée en terme de risque de rechute ou de survie à 3 ans entre les bras « une USP » ou « deux USP ».

Nous retenons en conclusion que, y compris chez les patients présentant une maladie résiduelle pré-greffe positive, la greffe de sang placentaire offre des taux de guérison élevés chez les enfants et jeunes adultes atteints d'une leucémie aiguë. Par ailleurs, la stratégie avec double greffe de sang placentaire et conditionnement sans sérum anti-lymphocytaire pourrait améliorer nettement l'effet « greffon-versus-leucémie » et la survie chez ces patients avec MRD pré-greffe positive.

MOTS CLEFS

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; Greffe de sang placentaire ; Leucémie aiguë ; Maladie résiduelle pré greffe positive ; Alloréactivité ; Pédiatrie ; Jeunes adultes.