



**HAL**  
open science

# Compatibilité HLA (Human Leukocyte Antigen) et le biomarqueur suppresseur de tumorigénicité 2 (ST2) en post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Mathilde Blois

► **To cite this version:**

Mathilde Blois. Compatibilité HLA (Human Leukocyte Antigen) et le biomarqueur suppresseur de tumorigénicité 2 (ST2) en post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01956353

**HAL Id: dumas-01956353**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01956353>**

Submitted on 15 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.

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**

THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE POUR DIPLÔME D'ÉTAT DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE SPÉCIALITÉ DE BIOLOGIE MÉDICALE

COMPATIBILITÉ HLA (HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN) ET LE  
BIOMARQUEUR SUPPRESSEUR DE TUMORIGÉNÉICITÉ 2 (ST2)  
EN POST-ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES  
HÉMATOPOÏÉTIQUES

Présentée et soutenue publiquement à  
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE le 9 octobre 2018  
par **Madame Mathilde BLOIS**  
née le 09 Février 1989 à Poitiers (86)

**Jury de la Thèse**

|   |                     |
|---|---------------------|
| <b>Monsieur le Professeur Pierre-Simon ROHRLICH</b> | Président de Jury   |
| <b>Madame le Docteur Muriel DE MATTEIS</b>          | Assesseur           |
| <b>Monsieur le Docteur Alain DOGLIO</b>             | Assesseur           |
| <b>Madame le Docteur Barbara SIETZ-POLSKI</b>       | Assesseur           |
| <b>Madame le Docteur Ghislaine BERNARD</b>          | Directrice de Thèse |

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie**

**Pr. ALUNNI Véronique**

**Recherche**

**Pr DELLAMONICA jean**

**Etudiants**

**M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

**Conservateur de la bibliothèque**

**Mme AMSELLE Danièle**

**Directrice administrative des services**

**Mme CALLEA Isabelle**

**Doyens Honoraires**

**M. AYRAUD Noël**

**M. RAMPAL Patrick**

**M. BENCHIMOL Daniel**

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

|     |                        |   |
|-----|------------------------|---|
| M.  | AMIEL Jean             | Urologie (52.04)  |
| M.  | BAQUÉ Patrick          | Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)                   |
| M.  | BERNARDIN Gilles       | Réanimation Médicale (48.02)                            |
| M.  | BOILEAU Pascal         | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)       |
| M.  | DARCOURT Jacques       | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)               |
| M.  | ESNAULT Vincent        | Néphrologie (52-03)                                     |
| M.  | FENICHEL Patrick       | Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05) |
| M.  | FUZIBET Jean-Gabriel   | Médecine Interne (53.01)                                |
| M.  | GILSON Éric            | Biologie Cellulaire (44.03)                             |
| M.  | GUGENHEIM Jean         | Chirurgie Digestive (52.02)                             |
| M.  | HASSEN KHODJA Reda     | Chirurgie Vasculaire (51.04)                            |
| M.  | HÉBUTERNE Xavier       | Nutrition (44.04)                                       |
| M.  | HOFMAN Paul            | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)             |
| Mme | ICHAÏ Carole           | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)     |
| M.  | LACOUR Jean-Philippe   | Dermato-Vénérologie (50.03)                             |
| M.  | LEFTHERIOTIS Geogres   | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)      |
| M.  | MARQUETTE Charles-Hugo | Pneumologie (51.01)                                     |
| M.  | MARTY Pierre           | Parasitologie et Mycologie (45.02)                      |
| M.  | MICHIELS Jean-François | Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)             |
| M.  | MOUROUX Jérôme         | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)        |
| Mme | PAQUIS Véronique       | Génétique (47.04)                                       |
| M.  | PAQUIS Philippe        | Neurochirurgie (49.02)                                  |
| M.  | QUATREHOMME Gérald     | Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)            |
| M.  | RAUCOULES-AIMÉ Marc    | Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)          |
| M.  | ROBERT Philippe        | Psychiatrie d'Adultes (49.03)                           |
| M.  | SANTINI Joseph         | O.R.L. (55.01)  |
| M.  | THYSS Antoine          | Cancérologie, Radiothérapie (47.02)                     |
| M.  | TRAN Albert            | Hépto Gastro-entérologie (52.01)                        |

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

|     |                           |   |
|-----|---------------------------|---|
| Mme | ASKENAZY-GITTARD Florence | Pédopsychiatrie (49.04)                                   |
| M.  | BARRANGER Emmanuel        | Gynécologie Obstétrique (54.03)                           |
| M.  | BÉRARD Étienne            | Pédiatrie (54.01)   |
| Mme | BLANC-PEDEUTOUR Florence  | Cancérologie – Génétique (47.02)                          |
| M.  | BONGAIN André             | Gynécologie-Obstétrique (54.03)                           |
| Mme | BREUIL Véronique          | Rhumatologie (50.01)                                      |
| M.  | CASTILLO Laurent          | O.R.L. (55.01)  |
| M.  | CHEVALLIER Patrick        | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)                   |
| M.  | DE PERETTI Fernand        | Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)                   |
| M.  | DRICI Milou-Daniel        | Pharmacologie Clinique (48.03)                            |
| M.  | FERRARI Émile             | Cardiologie (51.02)                                       |
| M.  | FERRERO Jean-Marc         | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)                      |
| M.  | FONTAINE Denys            | Neurochirurgie (49.02)                                    |
| M.  | GIBELIN Pierre            | Cardiologie (51.02)                                       |
| M.  | HANNOUN-LEVI Jean-Michel  | Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)                      |
| M.  | LEVRAUT Jacques           | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)       |
| M.  | LONJON Michel             | Neurochirurgie (49.02)                                    |
| M.  | MOUNIER Nicolas           | Cancérologie, Radiothérapie (47.02)                       |
| M.  | PADOVANI Bernard          | Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)                   |
| M.  | PICHE Thierry             | Gastro-entérologie (52.01)                                |
| M.  | PRADIER Christian         | Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01) |
| Mme | RAYNAUD Dominique         | Hématologie (47.01)                                       |
| M.  | ROSENTHAL Éric            | Médecine Interne (53.01)                                  |
| M.  | SCHNEIDER Stéphane        | Nutrition (44.04)   |
| M.  | STACCINI Pascal           | Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)          |
| M.  | THOMAS Pierre             | Neurologie (49.01)  |
| M.  | TROJANI Christophe        | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)         |

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

|      |                       |  |
|------|-----------------------|--|
| Mme  | ALUNNI Véronique      | Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)             |
| M.   | ANTY Rodolphe         | Gastro-entérologie (52.01)                               |
| M.   | BAHADORAN Philippe    | Cytologie et Histologie (42.02)                          |
| Mme  | BAILLIF Stéphanie     | Ophthalmologie (55.02)                                   |
| Mme  | BANNWARTH Sylvie      | Génétique (47.04)  |
| M.   | BENIZRI Emmanuel      | Chirurgie Générale (53.02)                               |
| M.   | BENOIT Michel         | Psychiatrie (49.03)                                      |
| M.   | BOZEC Alexandre       | ORL- Cancérologie (47.02)                                |
| M.   | BREAUD Jean           | Chirurgie Infantile (54-02)                              |
| M.   | CHEVALIER Nicolas     | Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04) |
| Mme  | CHINETTI Giulia       | Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)                   |
| M.   | CLUZEAU Thomas        | Hématologie (47.01)                                      |
| M.   | DELLAMONICA Jean      | réanimation médicale (48.02)                             |
| M.   | DELOTTE Jérôme        | Gynécologie-obstétrique (54.03)                          |
| M.   | FOURNIER Jean-Paul    | Thérapeutique (48-04)                                    |
| Mlle | GIORDANENGO Valérie   | Bactériologie-Virologie (45.01)                          |
| Mme  | GIOVANNINI-CHAMI Lisa | Pédiatrie (54.01)  |
| M.   | GUÉRIN Olivier        | Gériatrie (48.04)  |
| M.   | IANNELLI Antonio      | Chirurgie Digestive (52.02)                              |
| M.   | ILIE Marius           | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)              |
| M    | JEAN BAPTISTE Elixène | Chirurgie vasculaire (51.04)                             |
| M.   | PASSERON Thierry      | Dermato-Vénérologie (50-03)                              |
| M.   | ROGER Pierre-Marie    | Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)      |
| M.   | ROHRLICH Pierre       | Pédiatrie (54.01)  |
| M.   | ROUX Christian        | rhumatologie (50.01)                                     |
| M.   | RUIMY Raymond         | Bactériologie-virologie (45.01)                          |
| Mme  | SACCONI Sabrina       | Neurologie (49.01)                                       |
| M.   | SADOUL Jean-Louis     | Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04) |

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

|     |                          |  |
|-----|--------------------------|--|
| M.  | AMBROSETTI Damien        | Cytologie et Histologie (42.02)                            |
| M.  | BENOLIEL José            | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)                  |
| Mme | BERNARD-POMIER Ghislaine | Immunologie (47.03)  |
| M.  | BRONSARD Nicolas         | Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01) |
| Mme | BUREL-VANDEBOS Fanny     | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)                |
| M.  | DOGLIO Alain             | Bactériologie-Virologie (45.01)                            |
| M   | DOYEN Jérôme             | Radiothérapie (47.02)                                      |
| M   | FAVRE Guillaume          | Néphrologie (52.03)  |
| M.  | FOSSE Thierry            | Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)                    |
| M.  | GARRAFFO Rodolphe        | Pharmacologie Fondamentale (48.03)                         |
| Mme | HINAULT Charlotte        | Biochimie et biologie moléculaire (44.01)                  |
| M.  | HUMBERT Olivier          | Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)                  |
| Mme | LAMY Brigitte            | Bactériologie-virologie (45.01)                            |
| Mme | LONG-MIRA Elodie         | Cytologie et Histologie (42.02)                            |
| Mme | MAGNIÉ Marie-Noëlle      | Physiologie (44.02)  |
| Mme | MOCERI Pamela            | Cardiologie (51.02)  |
| M.  | MONTAUDIE Henri          | Dermatologie (50.03)                                       |
| Mme | MUSSO-LASSALLE Sandra    | Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)                |
| M.  | NAÏMI Mourad             | Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)                  |
| Mme | POMARES Christelle       | Parasitologie et mycologie (45.02)                         |
| M.  | SAVOLDELLI Charles       | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)          |
| Mme | SEITZ-POLSKI Barbara     | Immunologie (47.03)  |
| M.  | TESTA Jean               | Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)   |
| M.  | TOULON Pierre            | Hématologie et Transfusion (47.01)                         |

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

**MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

**PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Mme LANDI Rebecca Anglais

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

**MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| M ALBERTINI Marc         | M. GÉRARD Jean-Pierre    |
| M. BALAS Daniel          | M. GILLET Jean-Yves      |
| M. BATT Michel           | M. GRELLIER Patrick      |
| M. BLAIVE Bruno          | M. GRIMAUD Dominique     |
| M. BOQUET Patrice        | M. HARTER Michel         |
| M. BOURGEON André        | M. JOURDAN Jacques       |
| M. BOUTTÉ Patrick        | M. LAMBERT Jean-Claude   |
| M. BRUNETON Jean-Noël    | M. LAZDUNSKI Michel      |
| Mme BUSSIERE Françoise   | M. LEFEBVRE Jean-Claude  |
| M. CAMOUS Jean-Pierre    | M. LE FICHOUX Yves       |
| M. CANIVET Bertrand      | Mme LEBRETON Elisabeth   |
| M. CASSUTO Jill-patrice  | M. LOUBIERE Robert       |
| M. CHATEL Marcel         | M. MARIANI Roger         |
| M. COUSSEMENT Alain      | M. MASSEYEFF René        |
| Mme CRENESSE Dominique   | M. MATTEI Mathieu        |
| M. DARCOURT Guy          | M. MOUIEL Jean           |
| M. DELLAMONICA Pierre    | Mme MYQUEL Martine       |
| M. DELMONT Jean          | M. ORTONNE Jean-Paul     |
| M. DEMARD François       | M. PRINGUEY Dominique    |
| M. DESNUELLE Claude      | M. SAUTRON Jean Baptiste |
| M. DOLISI Claude         | M. SCHNEIDER Maurice     |
| Mme EULLER-ZIEGLER Liana | M. TOUBOL Jacques        |
| M . FRANCO Alain         | M. TRAN Dinh Khiem       |
| M. FREYCHET Pierre       | M VAN OBBERGHEN Emmanuel |
| M. GASTAUD Pierre        | M. ZIEGLER Gérard        |

M.C.U. Honoraires

|                             |                        |
|-----------------------------|------------------------|
| M. ARNOLD Jacques           | M. GIUDICELLI Jean     |
| M. BASTERIS Bernard         | M. MAGNÉ Jacques       |
| Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie | Mme MEMRAN Nadine      |
| Mme DONZEAU Michèle         | M. MENGUAL Raymond     |
| M. EMILIOZZI Roméo          | M. PHILIP Patrick      |
| M. FRANKEN Philippe         | M. POIRÉE Jean-Claude  |
| M. GASTAUD Marcel           | Mme ROURE Marie-Claire |

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le Professeur Pierre-Simon Rohrlich de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Je vous remercie pour votre écoute, pour vos conseils dans ce travail de thèse en médecine. Nous ne nous connaissons encore peu, mais j'espère pouvoir continuer à travailler avec vous en collaboration avec le service d'Hématologie Clinique.

Je tiens à remercier le Docteur Muriel De Matteis de m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Depuis le début de mon internat, vous avez toujours été disponible pour mon apprentissage et vous avez toujours été à l'écoute dans les bons comme dans les moments plus durs. On ne peut pas rester indifférente à votre dévouement dans votre travail au sein du Centre Donneur de Moelle Osseuse. Cette passion vous me l'avez transmis et j'espère continuer ainsi.

Je tiens à remercier le Docteur Alain Doglio de m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Je me rappelle votre cours en Master 1 sur la thérapie cellulaire et génique, lequel m'avait passionné jusqu'à en vouloir en faire ma spécialité. J'espère pouvoir par la suite continuer dans ce domaine qui est indissociable de l'Immunologie et pour moi fait partie de l'avenir en médecine.

Je tiens à remercier le Docteur Barbara Seitz-Polski de m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury. Je vous remercie pour votre écoute et vos conseils au cours de mon internat. Je vous remercie pour votre bienveillance et votre aide dans l'accomplissement de mon travail. Hâte de pouvoir continuer à travailler prochainement avec votre bonne humeur.

Je tiens à remercier le Docteur Ghislaine Bernard pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Durant tout ce travail, vous avez toujours su être à l'écoute, me rassurer et m'aider dans ce long processus. Je vous remercie de m'avoir accueilli les bras ouverts dans cette spécialité qui est l'Immunologie, de me l'avoir fait découvrir et de me l'avoir fait aimer de plus en plus au fil des années. Votre confiance en mon implication dans mon travail quotidien, je ne saurais vous dire à quel point cela me touche. J'ai hâte de continuer de travailler avec vous.

Je tiens à remercier ma famille d'avoir toujours été présente, de m'avoir soutenue et aimée.

Maman, tu es la mère, la femme la plus forte que je connaisse. Je te remercie pour tout ce que tu as pu faire pour moi, c'est grâce à toi que je suis ce que je suis devenue. Je te remercie de l'éducation, de l'ouverture d'esprit et de l'envie de découvrir que tu m'as donné. Tu m'as toujours soutenue et conseillée dans tous les moments de la vie. Maman, je ne te le dis pas souvent, je t'aime.

Papa, je ne connais pas de personne aussi cultivée et je te remercie pour ton ouverture d'esprit et ton écoute sans borne. Je te remercie de ton soutien dans mes choix professionnels comme personnels. Je sais que tu seras toujours présent à mes côtés même si la France nous sépare. Je suis à la fille à son papa et tu es mon papa adoré.

Maminou, tu es la meilleure des grand-mères que l'on puisse imaginer. Les après-midi après l'école chez toi ou les vacances étaient rythmés par des jeux et du bricolage. Tu es toujours enthousiaste pour faire plein d'activité. Tu es surtout la mamie gâteaux avec toutes ses senteurs de cannelle et d'épices... La mamie tricot avec tous ses pulls fait main et les chaussettes de Noël... La mamie d'amour de sa petite-fille.

Dagmar et Maurice, je resterai votre éternel petit pou. Je me souviendrais toujours des goûters après l'école chez vous avec les kinder et les franges du tapis. Et les vacances aux Sables d'Olonnes ne sont évidemment que des bons souvenirs. Avec les années on ne se voit plus énormément mais je pense beaucoup à vous. Je vous adore.

Les Grimaud, que dire, je vous adore. Tonton, elle a bien grandi depuis la première fois que tu me gardais en couche. Les cousines, vous êtes au top. Et mention spéciale à Katy, merci d'être toujours présente, surtout à Nantes où j'ai adoré nos moments passés ensemble, merci pour tout, tu es la meilleure des tantes.

Claudine, que de volonté et de bonne humeur. C'est toujours un plaisir de te voir quand je rentre à la maison. Gaëtan, mon cousin de la première heure, je me rappellerai toujours des pièces de théâtre que l'on faisait pour les parents étant petits et Manon je te souhaite pleins de bonheur.

Les Blois, je ne vous vois pas souvent mais je pense très forts à vous.

Philippe, malgré nos discussions parfois houleuses, je suis ravie de t'avoir dans ma famille et cela me fait plaisir de passer des bons moments avec toi et ta famille.

Pensée émue pour mon papinou et mon oncle Loïc... Vous me manquez énormément.

Merci à toutes personnes avec qui j'ai pu travailler au cours de mon internat. Merci pour votre accueil, votre apprentissage... C'est grâce à vous que je ne regrette pas d'avoir choisi la Biologie Médicale.

Petite mention spéciale à MA secrétaire, la meilleure d'entre toutes : Manon. Mais que de fous rires dans ce petit bureau. Mes journées au labo ne seraient pas les mêmes sans toi. Et oui petit chef a grandi et j'espère bien que je vais pouvoir continuer à t'embêter encore longtemps.

Je tiens à remercier François Machuron pour le travail exemplaire qu'il a réalisé pour ma thèse. Je vous remercie pour votre efficacité, votre patience, votre gentillesse et surtout votre professionnalisme sans quoi cette thèse ne serait pas ce qu'elle est. Je tiens à témoigner toute ma gratitude.

Je voulais remercier Thomas, pour m'avoir aidé à relire ce travail et cela a été très sympa de travailler avec toi dessus lors des dosages ELISA à la chaîne. Je voulais te souhaiter bon courage pour la fin.

Je tiens à remercier tous mes amis sans exception, les poitevins comme les niçois qui sans eux je ne serais pas là. Quelques mentions spéciales :

Amélie, tu es la meilleure amie qu'on ne puisse imaginer. Toujours présente dans les bons moments comme dans les mauvais. Tu es la seule qui me connaisse par cœur, la seule qui me « défreeze », juste un regard suffit pour se comprendre. Merci déjà pour tout et le meilleur reste à venir. Tu es mon canard chou, ma sœur de cœur et je t'aime.

Victorine, mon petit viking marseillais. J'adore nos moments passés ensemble que ce soit au téléphone (orange nous coupe régulièrement nos conversations) et pendant les sessions shopping. Et maintenant que l'on a migré dans le sud, cela ne peut que continuer. Ma « femme », attention les noces de cristal sont pour bientôt.

Boris, notre rencontre était une évidence. Tu es une des meilleures personnes que j'ai pu rencontrer depuis ces dernières années. Tu n'imagines pas quel point tu comptes pour moi. Notre folie est sans limite, même si on commence à être un peu vieux. J'espère bien, même obligé, que cela va continuer pendant de nombreuses années. Mon Bobo te t'adore à la folie.

Cora, toujours partante pour sortir, pour faire des activités, bref toujours à fond et pleine d'enthousiasme. On est les mêmes sur pleins de points. J'adore toutes ses soirées, ses petits verres, ses discussions et ce n'est que le début.

Estelle, il s'en est passé du temps entre le Sirscan et les festivals électro les pieds dans l'eau. Cette année aura été pour nous l'année des changements, des concrétisations, même si cosmo s'est trompé. Même si tu pars loin, on continuera à se voir autour d'une pissaladière ou d'un far breton.

Gauthier, mon grand taré, celui à qui arrive toujours des histoires invraisemblables. A la coloc avec toi y a toujours de l'animation. Merci pour les fous rires, pour ton écoute et ta gentillesse. Et ce n'est parce que tu pars chez nos voisins italiens que tu seras débarrassé de moi.

Cédric, alias SebSeb. Mon partenaire de crime lors de fiançailles, de crémaillères, de délires... Et j'espère qu'on recommencera un roadtrip ensemble et y a encore pleins de séries à voir.

Matt et Caro, je suis super contente de vous avoir rencontré à la Cup et puis de continuer à se voir après. Vous êtes trop chou. Hâte de fêter votre mariage comme il se doit. Et Caro trop contente que tu sois sur Nice et on aura encore plein de temps pour se faire des brunchs potins.

Flo, merci pour tout, tu es quelqu'un d'important pour moi. Même si tu pars sous le soleil des Antilles j'espère qu'on continuera à se voir.

Ana, je t'adore, tu es complètement. Trop contente de t'avoir rencontré et j'espère bien qu'un jour on ira faire un petit tour ensemble en Roumanie.

Camille ne change rien. Ta joie de vivre et ton rire sont tellement communicatifs. Merci pour tous ses super moments passés ensemble et ce ne sont pas les derniers.

Les deux petites strasbourgeoises que j'adore : Axelle, ma coloc d'un temps avec qui j'ai tellement ri et pu écouter du rap à fond et Clara, tous ces weekend passés ensemble en vacances, ses soirées de dingues, hâte de recommencer tout ça.

Babs, Sou, Jon, Djeg, Steph et Kiss : mes fisti-cuppeur sans qui cette Cup n'aurait pas été la même. Je vous souhaite plein de bonheurs et j'espère encore passer quelques soirées avec vous.

Clothilde, ça commence à faire un bout de temps qu'on se connaît et on en a fait des trucs : kayak dans notre contrée poitevine, classement des films « Euh... » par exemple. Chacune a bien tracé son chemin, toi avec ton roadtrip sac-à-dos en Asie et Océanie pendant plusieurs années et moi, bon moins exotique, à Nice, hâte qu'on puisse recommencé à se voir.

Marie, malgré la distance, malgré nos différentes vies, nos occupations, tu as toujours été là. Hâte de revenir te voir chez les petits bretons.

Et maintenant, voici la catégorie Biopath, des super potes et accessoirement mes cointernes (pas de jaloux c'est dans l'alphabétique) :

- Caroline, ma cointerne de la première heure, la première a m'avoir accueilli sur Nice
- Célia, notre maman à nous tous, toujours présente et surtout toujours dans la bonne humeur
- Elamine, notre lanceur de rumeurs, toute histoire est mieux si elle est améliorée
- Jacques, notre teuffeur lettreux préféré, passionné des petites bestioles en tout genre
- Lydie, la personne la plus gentille et généreuse que je connaisse et sans qui notre petit carnet de phrase mythique ne serait pas rempli
- Mathilde n°2, juste un « tout petit » grain de folie derrière cette marseillaise
- Mathilde n°3, la petite dernière venue, qui a compris que les Bio Med déchirent tout
- Stéphane, oh mon maître sans qui je ne serais rien... euh non je rigole tu resteras toujours mon padawan
- Yuta, notre petit skateur geek devenant adulte progressivement et l'amateur de banane de la bande

**On greffe de tout aujourd'hui, des reins, des bras, un cœur. Sauf les couilles.  
Par manque de donneur.**

*Jacques Chirac*

## **TABLE DES MATIÈRES**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCTION</b>                                      | <b>15</b> |
| <i>L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques</i> | 15        |
| <i>Les critères de sélection des donneurs</i>            | 17        |
| Le système HLA   | 17        |
| Le choix du donneur : critère HLA                        | 18        |
| Le choix du donneur : critères non HLA                   | 20        |
| <i>La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)</i>        | 21        |
| Généralités  | 21        |
| Physiopathologie   | 22        |
| Effet GVHD et effet GvL                                  | 23        |
| Traitement curatif et prophylactique                     | 24        |
| <i>Les biomarqueurs spécifiques de la GVHD</i>           | 24        |
| <i>Notre problématique</i>                               | 25        |
| <i>Bibliographie</i>                                     | 26        |
| <b>RÉSUMÉ</b>  | <b>29</b> |
| <b>ÉTUDE RÉALISÉE</b>                                    | <b>30</b> |
| <b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>                              | <b>51</b> |

# INTRODUCTION

## L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches hématopoïétiques sont des cellules indifférenciées situées principalement dans la moelle osseuse, pluripotentes et une capacité d'autorenouvellement. Ces différentes propriétés leur permettent de reconstituer une hématopoïèse complète.

L'allogreffe de CSH (HSCT) est une thérapie cellulaire utilisée comme traitement des hémopathies malignes, non malignes et des déficits immunitaires primitifs.

Le principe de l'allogreffe est basé sur deux mécanismes d'action [1] (**Figure 1**):

- de remplacer l'hématopoïèse du receveur par celle du donneur
- d'induire une réponse allogénique anti-tumorale grâce aux cellules immunocompétentes du donneur, appelé effet « Graft versus Leukemia » (GvL)

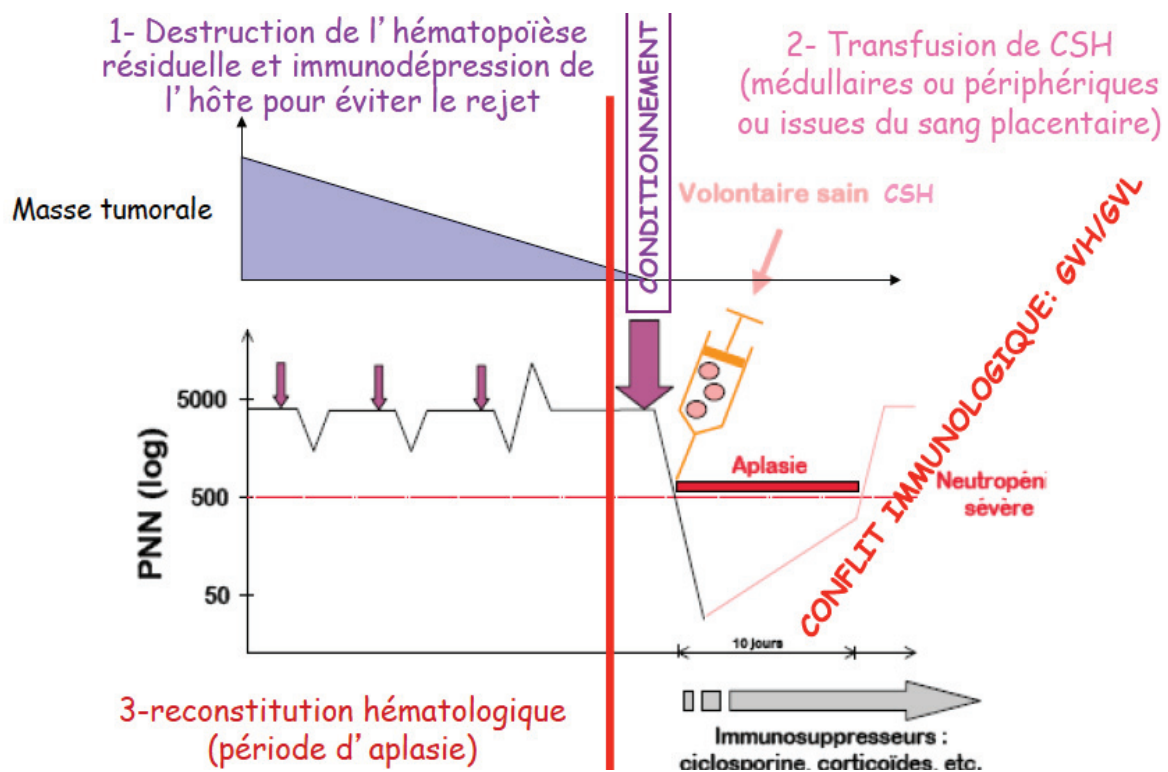


Figure 1 : Déroulement de l'allogreffe



Cette réponse allogénique est l'effet primordial recherché lors d'une HCST. Elle est due à la reconnaissance d'alloantigènes (majeur ou mineur d'histocompatibilité) par les cellules T immunocompétentes du donneur. Cet effet a été démontré suite à la mise en rémission de patient ayant une leucémie myéloïde chronique après l'administration de lymphocytes T du donneur [1]. Ainsi que lors de la déplétion des lymphocytes T du greffon, il a été observé une augmentation du taux de rechute [2].

Le conditionnement pré-greffe idéal avant une allogreffe a pour but :

- de détruire l'éventuel clone malin
- d'entraîner une morbidité acceptable sans mortalité
- d'induire une tolérance à la greffe pour favoriser sa prise et prévenir le rejet

Il existe deux types de conditionnement : celui dit myéloablatif (moins de rechutes, utilisation lors des greffes non HLA-identique, mais plus toxique) et celui dit atténué (meilleur effet GvL, utilisation chez les personnes âgées, plus de maladie du greffon contre l'hôte) [3].

Les CSH peuvent avoir trois origines (**Tableau 1 [3]**):

- la moelle osseuse : ponction dans la crête iliaque sous anesthésie générale
- les cellules souches périphériques (CSP) : récupération par cytophérèse après injection de facteur de croissance (G-CSF)
- le sang de cordon : récupération des cellules contenues dans le placenta après clamping du cordon ombilical

En France, en 2016, 71,1% des greffes allogéniques provenaient de CSP, favorisées pour leur richesse cellulaire et leur facilité d'accès [4].

|                     | Cellules souches médullaires                                   | Cellules souches périphériques  | Sang placentaire   |
|---------------------|--|---|--|
| Recueil             | Ponction crête iliaque postérieure sous anesthésie générale    | Stimulation par G-CSF : 10 µg/kg/j pendant quatre à cinq jours puis recueil par cytophérèse                 | Ponction de la veine ombilicale, puis congélation (banques)                              |
| Richesse nécessaire | 2 à 310 <sup>8</sup> CN /kg receveur                           | 3 × 10 <sup>6</sup> CD34/kg receveur  | 3 × 10 <sup>7</sup> CN/kg receveur   |
| Avantages           | –  | Quatre à dix fois plus riche en cellules souches que la moelle<br>Sortie d'aplasie plus précoce             | Immaturité immunitaire : moins de GVHD<br>Plusieurs mismatches possibles : disponibilité |
| Limites             | Hospitalisation, « risque anesthésique », douleur pour donneur | Dix fois plus de lymphocytes<br>Risque accru de GVHD chronique<br>Effets tardifs du G-CSF chez le donneur ? | Reconstitution immunitaire plus lente : risque infectieux<br>Risque de rejet             |

*GVHD : graft-versus-host disease, réaction du greffon contre l'hôte.*

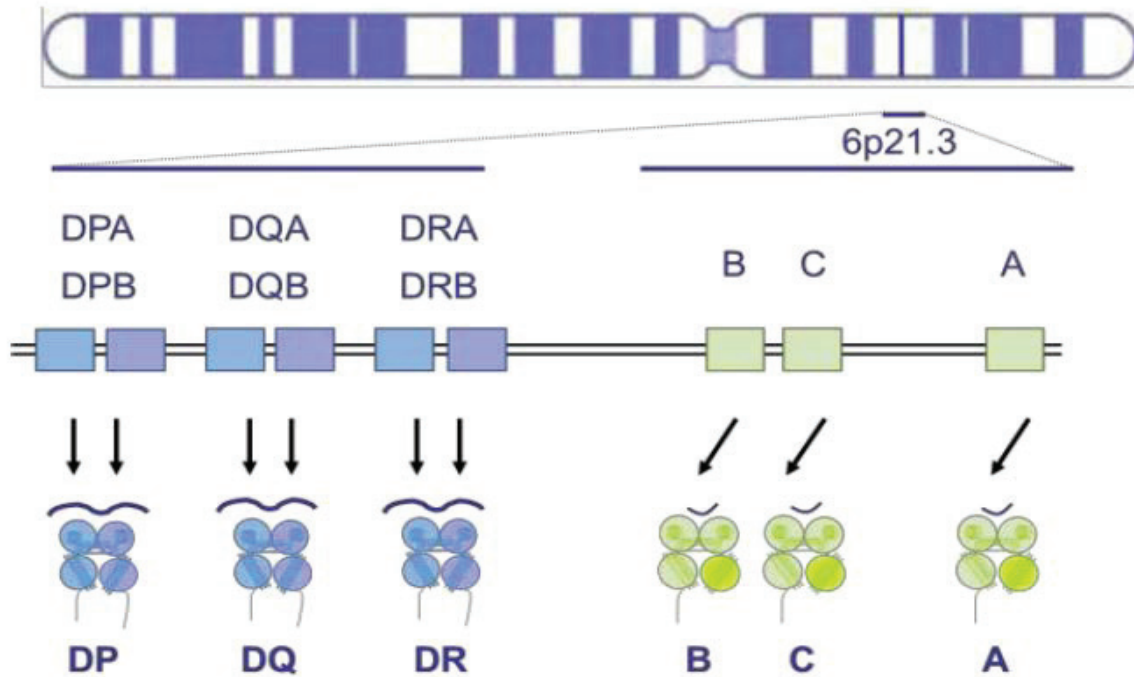
**Tableau 1 : Les différentes sources cellulaires : caractéristiques, avantages et inconvénients [4]**

## Les critères de sélection des donneurs

### Le système HLA

Les antigènes peptidiques, pour être reconnus par les lymphocytes T, doivent au préalable être rendus accessibles à un récepteur pour l'antigène présent à la surface du lymphocyte T (TCR). Cette fonction de présentation de l'antigène (en réalité un peptide) est assurée par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Le CMH humain est appelé HLA (Human Leukocyte Antigen). Les gènes codant pour le HLA sont situés sur le bras court du chromosome 6 et sont organisés en trois régions (**Figure 2 [5]**) :

- HLA de classe I (loci A, B et C) : exprimé sur toutes les cellules nucléées et présentent les antigènes endogènes aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques
- HLA de classe II (loci DR, DQ, DP) : exprimé par les cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (cellules dendritiques, monocytes/macrophages, lymphocytes B) à l'état basal et aussi par les cellules épithéliales et endothéliales lors d'un contexte inflammatoire. Elles vont présenter les antigènes exogènes aux lymphocytes T CD4 auxiliaires.
- HLA de classe III qui n'intervient pas dans la présentation antigénique



**Figure 2 : Position des gènes du complexe majeur d’histocompatibilité de classe I et de classe II sur le bras court du chromosome 6**

Les gènes du système HLA sont très polymorphes (15 420 allèles répertoriés en 2016 [6]) et sont exprimés de manière codominante (haplotypes de la mère et du père). Ces caractéristiques conduisent à une variabilité interindividuelle importante et déterminent l’acceptation ou le rejet de la greffe entre donneur et receveur.

### Le choix du donneur : critère HLA

Le critère principal du choix du donneur repose sur la compatibilité HLA (sur les loci A-B-C-DRB1 et DQB1) entre le donneur et le receveur. L’étude de Lee *et al.* a montré l’impact négatif de la présence d’une différence HLA (mismatch) en terme de survie globale à un an et aussi un risque d’augmentation de GVHD. De plus, il est prouvé que les incompatibilités HLA-A et HLA-DRB1 sont plus mal tolérées en terme de GVHD que celles concernant HLA-B et HLA-C [7]. Le premier choix est le donneur intrafamilial HLA-identique, dit géno-identique. Seuls les frères et sœurs peuvent être HLA-identique entre eux (25% de chance). Le second choix est le donneur non-apparenté phéno-identique 10/10 dont le nombre de greffes ne cesse d’augmenter depuis ces dernières années (de 756 en 2007 à 1060 en 2016) (**Tableau 2** et **Figure 3**).

|                                | 2007        | 2008        | 2009        | 2010        | 2011        | 2012        | 2013        | 2014        | 2015        | 2016        |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Nombre de greffes autologues   | 2860        | 2951        | 2675        | 3047        | 3003        | 2766        | 3034        | 3118        | 3125        | 3151        |
| Nombre de greffes allogéniques | 1379        | 1472        | 1539        | 1656        | 1772        | 1721        | 1872        | 1966        | 1964        | 1958        |
| dont greffes non apparentées   | 765         | 841         | 902         | 937         | 1023        | 1011        | 1090        | 1110        | 1043        | 1060        |
| <b>Nombre total de greffes</b> | <b>4239</b> | <b>4423</b> | <b>4214</b> | <b>4703</b> | <b>4775</b> | <b>4487</b> | <b>4906</b> | <b>5084</b> | <b>5089</b> | <b>5109</b> |

Source : déclarations d'activité des centres de greffe

Tableau 2 : Evolution du nombre de HSCT en France [4]

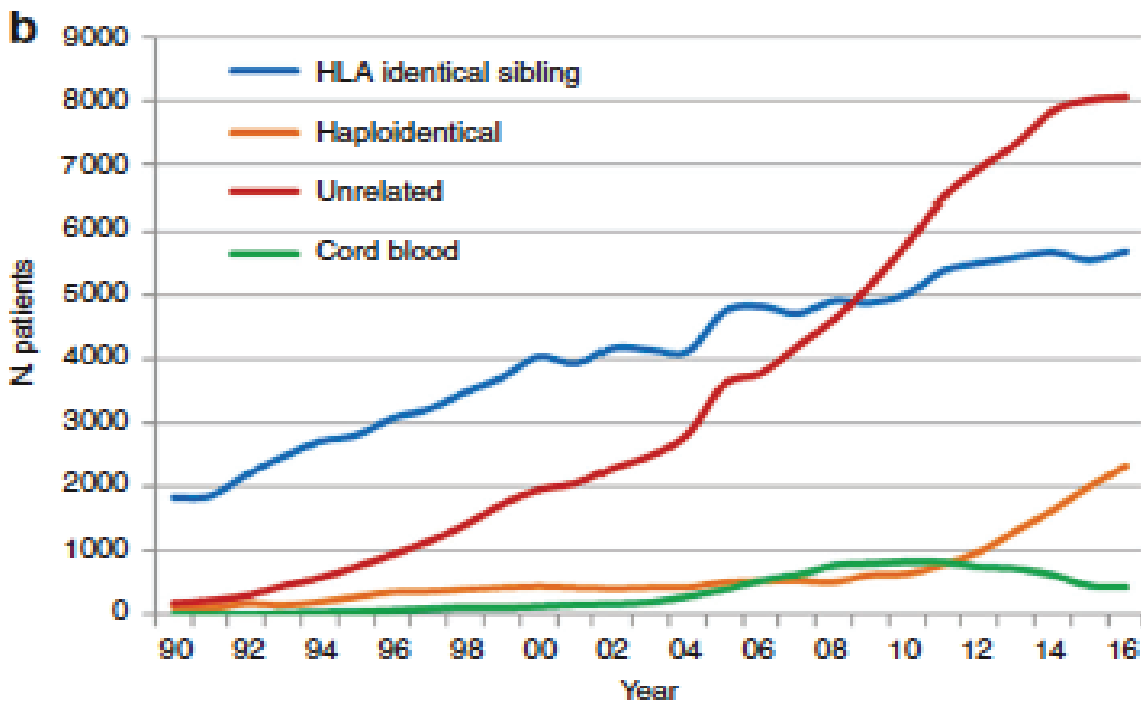


Figure 3 : Évolution du choix des donneurs pour les HSCT en Europe 1990–2016 [8]

La recherche de donneur non-apparenté a été facilitée par la création d'un registre national en 1986 et sa connexion aux registres internationaux donnant ainsi l'accès en 2015 à 26 millions de donneurs volontaires. De plus les nouvelles méthodes de typage HLA utilisant la biologie moléculaire (PCR-SSO, SSP, SBT et aujourd'hui le séquençage nouvelle génération) ont permis de mettre en évidence des incompatibilités au niveau alléliques réduisant ainsi le risque de (GVHD) [7]. Saber et al. ont comparé le devenir de patients allogreffés avec un donneur géno-identique et ceux avec un donneur phéno-identique non apparenté et retrouvent les mêmes taux de survie globale et de rechute mais avec un risque légèrement augmenté de GVHD aigüe dans le groupe non-apparenté [9].

Depuis ces dernières années, avec l'amélioration de la production du greffon (cryopréservation, déplétion des greffons en lymphocyte T) et surtout l'utilisation du cyclophosphamide en prophylaxie de la GVHD, la greffe haplo-identique, c'est-à-dire lorsque le receveur est semi-compatible avec un membre de sa famille, s'avère être une alternative intéressante. Des études ne retrouvent pas de différence entre le taux de survie globale et le risque de GVHD aigue [10], [11]. Ci-dessous, voici l'algorithme des critères de choix du donneur selon la compatibilité HLA entre donneur et receveur (Figure 4 [3]).

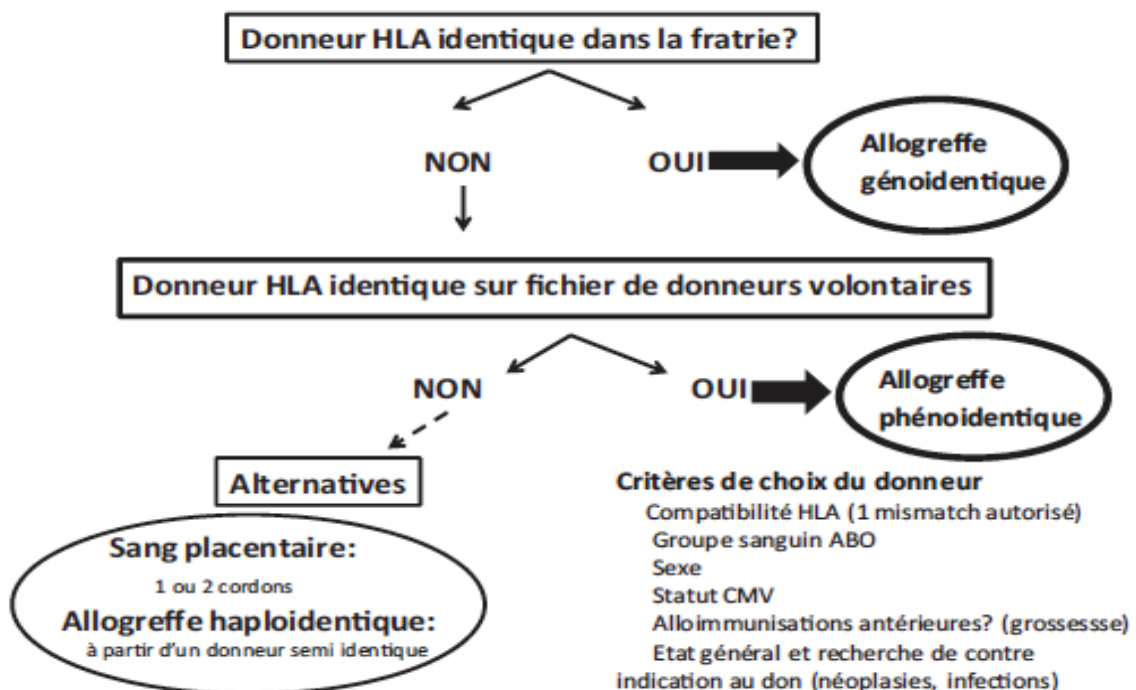


Figure 4 : Algorithme concernant le choix du donneur [3].

#### Le choix du donneur : critères non HLA

Il existe d'autres critères de choix non-HLA pouvant influencer la survie globale et le risque de GVHD lorsque plusieurs donneurs sont disponibles. Il s'agit du statut du cytomégalovirus (CMV) entre donneur et receveur (risque de réactivation du virus et augmentation du risque de GVHD), le sexe du donneur (augmentation du risque de GVHD entre donneur féminin et receveur masculin), l'âge du donneur. Leur ordre de priorité dépend du type de greffe (géo ou phéno-identique) (Tableau 3 [12]).

| Type de greffe           | Facteur considéré | GVHD  |           | TRM | Rechute | Rejet/non prise de greffe | Survie globale |
|--------------------------|-------------------|-------|-----------|-----|---------|---------------------------|----------------|
|                          |                   | Aiguë | Chronique |     |         |                           |                |
| Greffe géno-identiques   | ÂGE donneur       | NS    | NS        | NS  | ↗       | ↗                         | ↘              |
|                          | Mismatch SEXE     | ↗     | ↗↗↗       | ↗   | ↘       | ↗                         | ↘              |
|                          | GROSSESSES        | ↗     | ↗         | -   | ↘       |                           |                |
|                          | Mismatch CMV      |       |           | NS  |         |                           | NS             |
|                          | Incompat ABO      |       |           |     |         |                           |                |
|                          | - mineure         | ↗     | ↗         | NS  |         | NS                        | NS             |
| - majeure                | NS                | NS    |           |     | ↗       |                           |                |
| Greffes phéno-identiques | ÂGE donneur       | ↗     | ↗         | -   | NS      | ↗                         | ↘              |
|                          | Mismatch SEXE     | ↗     | ↗↗↗       | ↗   | ↘       | ↗                         | ↘              |
|                          | GROSSESSES        | ↗     | ↗         | -   | -       | -                         |                |
|                          | Mismatch CMV      |       |           | ↗   |         |                           | ↘              |
|                          | Incompat ABO      |       |           |     |         |                           |                |
|                          | - mineure         | ↗     | ↗         | NS  |         | NS                        | NS             |
| - majeure                | NS                | NS    |           |     | ↗       |                           |                |
|                          | Mismatch DPB1     | ↗     |           |     | ↘       |                           | NS             |

« - » : non étudié ; CMV : cytomégalo-virus ; GVHD : *graft-versus-host disease* ; NS : non significatif ; TRM : *transplant related mortality*.

**Tableau 3 : Résumé des différents effets de chacun des facteurs considérés sur le devenir de la greffe de CSH**

## La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)

### Généralités

La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) est la principale complication HSCT et est responsable d'une morbi-mortalité importante. L'incidence de survenue de la GVHD aiguë est de 35-45% [13] et celle de la GVHD chronique est de 30-70% [14]. On distingue classiquement deux formes de GVHD, aiguë et chronique, dont les critères ont été revus récemment [14] :

- GVHD aiguë subdivisée en deux catégories : 1) une GVHD aiguë classique survenant dans les 100 jours suivant la transplantation et ne répondant pas aux critères diagnostiques de GVHD chronique et 2) GVHD aiguë persistante, survenant plus de 100 jours après la transplantation et présentant les caractéristiques de la GVHD aiguë m, récurrente ou tardive: caractéristiques de la GVHD aiguë mais pas celles de la GVHD chronique
- GVHD chronique subdivisée en deux catégories : 1) GVHD chronique classique sans les caractéristiques de la GVHD aiguë et 2) le syndrome de chevauchement dans lequel les caractéristiques de la GVHD chronique et aiguë apparaissent ensemble

## Physiopathologie

La physiologie de la GVHD aigue se décompose en 3 phases (**Figure 5 [13]**) :

- 1) Effet du conditionnement responsable de lésions tissulaires de l'épithélium et de l'endothélium qui provoquent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoire (TNF $\alpha$ , l'IL-1, l'IL-6)
- 2) Activation et prolifération des lymphocytes T du donneur par la reconnaissance des antigènes majeurs et mineurs de l'hôte par les cellules matures du greffon
- 3) Effecteurs de la réaction dont les lymphocytes T cytotoxiques, les Natural Killer et des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1) qui vont induire des lésions tissulaires

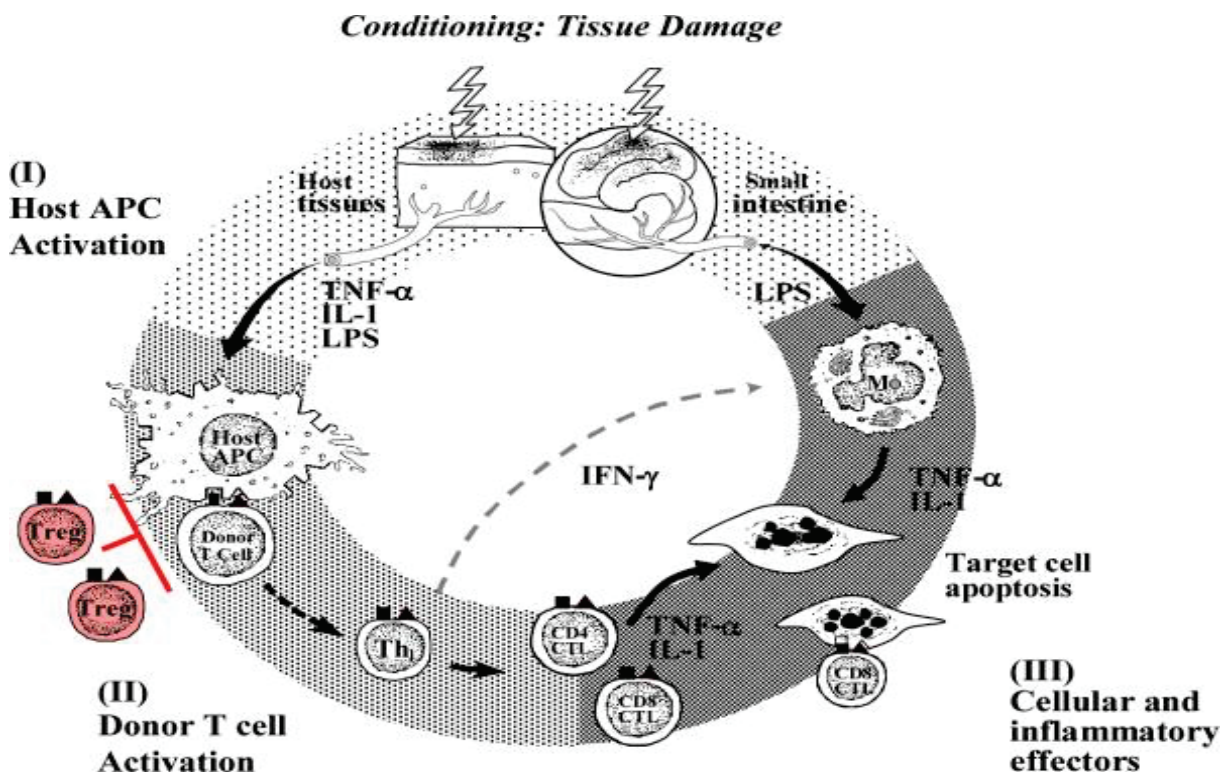


Figure 5 : Physiopathologie de la GVHD [13]

La physiopathologie de la GVHD chronique est moins bien connue mais il est évoqué le rôle des lymphocytes T auto-immuns. Ils entraînent des lésions tissulaires soit par infiltration ou par dysrégulation des cytokines produisant une réponse de type Th<sub>2</sub> (IL-4 favorise la production d'auto-anticorps et IL-10 a un rôle anti-inflammatoire) [15]. La survenue d'une GVHD chronique serait favorisée par le conditionnement, les lésions liées à l'âge et la survenue antérieure d'une GVHD aigue altérant les fonctions thymiques [16].

## Effet GVHD et effet GvL

La GVHD est étroitement liée avec la GvL comme le prouve l'étude d'Horowitz et al. où le taux de rechute est plus faible en présence de GVHD et augmenté dans les greffes syngéniques ou les greffes T-déplétées (Figure 6 [17]).

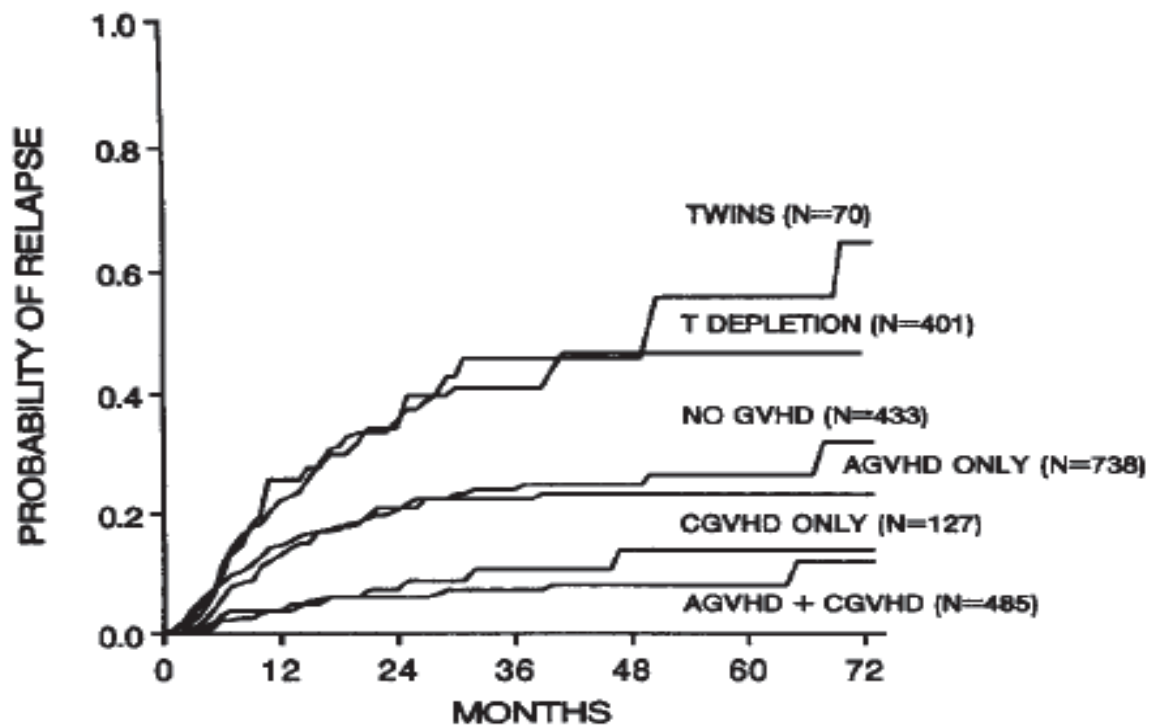


Figure 6 : Probabilité de rechute après une greffe de moelle osseuse en fonction du type de greffe et du développement de la GVHD [17].

Néanmoins la survenue de la GvL n'est pas systématiquement liée à la GVHD, par exemple lorsque la cible antigénique est restreinte aux antigènes mineurs d'histocompatibilité des cellules hématopoïétiques [18]. Cette dissociation peut constituer une nouvelle approche thérapeutique avec par exemple le transfert adoptif de cellules T génétiquement modifiées du donneur [19].

Les facteurs de risque de GVHD sont multiples dont le principale est la présence de mismatch HLA puis peuvent intervenir l'âge du patient, l'utilisation d'un donneur féminin avec un receveur masculin, le statut CMV, le conditionnement et le type de greffon par exemple [20].



## Traitement curatif et prophylactique de la GVHD

Le traitement préventif est nécessaire en raison de la fréquence et de la gravité de la GVHD.

L'association ciclosporine A et méthotrexate demeure la prophylaxie de référence dans les greffes à conditionnement myéloablatif. Récemment, l'association ciclosporine A et mycophénolate mofétil a montré des résultats intéressants mais il existe un risque accru de GVHD sévère [21]. Lors des greffes haplo-identiques, le traitement préventif systématique par cyclophosphamide post-greffe (à J3 et J4), a permis de résoudre le risque de survenue de GVHD sévère [22]. Le cyclophosphamide agit en détruisant les cellules T alloréactives en cycle, tout en respectant les cellules T non mises en cycle. Celles-ci peuvent se réactiver ultérieurement pouvant donc induire l'effet GvL. Le traitement curatif de la GVHD n'est mis en place que pour les GVHD aiguës de grade supérieur ou égal à II, afin de préserver l'effet GvL. Il repose essentiellement sur la corticothérapie mais 30-70% des GVHD aiguës sont cortico-résistantes et il n'y a actuellement pas de consensus pour le traitement de seconde ligne. Le traitement de la GVHD chronique est l'association de la ciclosporine A et des corticoïdes. Mais le traitement curatif et préventif de la GVHD reste peu standardisé [23].

## **Les biomarqueurs spécifiques de la GVHD**

Le diagnostic de la GVHD est essentiellement porté sur un ensemble de critères clinico-biologiques non spécifiques devant l'apparition de symptômes survenant après la greffe [14]. Pour l'heure actuelle, il n'existe pas de biomarqueur spécifique de la GVHD disponible en routine. Lors d'une conférence, il a été noté l'intérêt de la réalisations d'essais cliniques pour le développer ce type de biomarqueur [24]. Il a été décrit pour la première fois, en 2009 par l'équipe de S. Paczesny, un panel de biomarqueurs spécifiques et très sensibles pour la GVHD aiguë [25]. Le biomarqueur suppresseur de tumorigénicité 2 (ST2) a été un des marqueurs plasmatiques le plus étudié. ST2 est le récepteur de l'interleukine 33 (IL-33), qui existe sous deux isoformes : membranaire (mST2) où il est exprimé par de nombreuses cellules hématologiques dont surtout les lymphocytes T helper 2 (Th2) et sous forme soluble (sST2) sécrétée par les cellules endothéliales et épithéliales lors des réponses inflammatoires. La forme soluble semble agir comme récepteur leurre de l'IL-33, limitant son accès aux cellules Th2 et favorisant le phénotype Th1 et a un effet régulateur négatif sur l'axe IL-33/ST2 pro-inflammatoire [26]. De nombreuses études ont démontré l'intérêt de ce biomarqueur dans la GVHD, en voici quelques exemples :

- ST2, dans un panel de 4 biomarqueurs, peut confirmer le diagnostic de GVHD aigue dès l'apparition des symptômes et a un intérêt pronostique indépendamment de la sévérité de la GVHD [25]
- ST2 est un biomarqueur prédictif précoce du risque de cortico-résistance après l'initiation des corticoïdes [27]
- Un taux élevé de ST2 est corrélé avec une diminution du taux de survie globale [28]
- ST2 est un biomarqueur diagnostique et prédictif de la sévérité de la GVHD chronique [29]

Ces découvertes vont permettre de mieux adapter les traitements curatifs de la GVHD en limitant leur toxicité, ainsi que d'ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques [30]. L'intérêt de la mise en place en routine des biomarqueurs est de les intégrer à la classification de la GVHD [24], ainsi que la mise en place d'un score à risque [31]. De plus, le dosage de ST2 est facile à réaliser (dosage plasmatique en ELISA), reproductible dans différents laboratoires et quel que soit le type de greffes.

## **Notre problématique**

Nous savons que la réponse allogénique liée à l'incompatibilité HLA est un facteur de risque de GVHD et nous savons que ST2 est un biomarqueur diagnostique du risque de survenue de GVHD. L'objectif principal de notre travail était de d'étudier l'impact de l'incompatibilité HLA entre donneur et receveur sur le taux plasmatique du biomarqueur ST2 chez des patients en post-allogreffe de CSH. L'objectif secondaire, posait la question de l'impact de la parité du sexe entre donneur et receveur sur le taux de ST2.

## Bibliographie

- [1] H.-J. Kolb, « Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes », *Blood*, vol. 112, n° 12, p. 4371- 4383, déc. 2008.
- [2] D. Maraninchi *et al.*, « Impact of T-cell depletion on outcome of allogeneic bone-marrow transplantation for standard-risk leukaemias », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 2, n° 8552, p. 175- 178, juill. 1987.
- [3] E. Masson, « Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques », *EM-Consulte*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/286826/allogreffes-de-cellules-souches-hematopoiétiques>. [Consulté le: 08-août-2018].
- [4] « Activité nationale de greffe de CSH 2016 », p. 43.
- [5] M. Labalette, S. Bahram, et M. C. Béné, « Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA). », p. 13.
- [6] A. Bertaina et M. Andreani, « Major Histocompatibility Complex and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Beyond the Classical HLA Polymorphism », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, n° 2, févr. 2018.
- [7] S. J. Lee *et al.*, « High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation », *Blood*, vol. 110, n° 13, p. 4576- 4583, déc. 2007.
- [8] for the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) *et al.*, « Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report », *Bone Marrow Transplant.*, mars 2018.
- [9] W. Saber, S. Opie, J. D. Rizzo, M.-J. Zhang, M. M. Horowitz, et J. Schriber, « Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia », *Blood*, vol. 119, n° 17, p. 3908- 3916, avr. 2012.
- [10] S. R. McCurdy et E. J. Fuchs, « Comparable Outcomes for Hematologic Malignancies after HLA-Haploidentical Transplantation with Posttransplantation Cyclophosphamide and HLA-Matched Transplantation », *Adv. Hematol.*, vol. 2015, p. 431923, 2015.
- [11] A. Bashey et S. R. Solomon, « T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 49, n° 8, p. 999- 1008, août 2014.
- [12] « Critères de choix et de sélection du donneur HLA géno- ou phéno-identique 10/10 », *Hématologie*, n° S3, p. 92–93, déc. 2015.
- [13] J. L. M. Ferrara, J. E. Levine, P. Reddy, et E. Holler, « Graft-versus-host disease », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 373, n° 9674, p. 1550- 1561, mai 2009.
- [14] M. H. Jagasia *et al.*, « National Institutes of Health Consensus Development Project on

- Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report », *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 21, n° 3, p. 389-401.e1, mars 2015.
- [15] S. Vinzio, B. Lioure, F. Grunenberger, J.-L. Schlienger, et B. Goichot, « [Auto-immune-like disease post-bone marrow transplantation] », *Rev. Med. Interne*, vol. 25, n° 7, p. 514- 523, juill. 2004.
- [16] V. Moalic et C. Ferec, « [Graft vs host disease] », *Pathol. Biol. (Paris)*, vol. 54, n° 5, p. 304- 308, mai 2006.
- [17] M. M. Horowitz *et al.*, « Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation », *Blood*, vol. 75, n° 3, p. 555- 562, févr. 1990.
- [18] M. Bleakley et S. R. Riddell, « Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 4, n° 5, p. 371- 380, mai 2004.
- [19] E. H. Warren et H. J. Deeg, « Dissecting graft-versus-leukemia from graft-versus-host-disease using novel strategies », *Tissue Antigens*, vol. 81, n° 4, p. 183- 193, avr. 2013.
- [20] M. E. D. Flowers *et al.*, « Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria », *Blood*, vol. 117, n° 11, p. 3214- 3219, mars 2011.
- [21] B. K. Hamilton *et al.*, « Cyclosporine in combination with mycophenolate mofetil versus methotrexate for graft versus host disease prevention in myeloablative HLA-identical sibling donor allogeneic hematopoietic cell transplantation », *Am. J. Hematol.*, vol. 90, n° 2, p. 144- 148, févr. 2015.
- [22] L. Luznik *et al.*, « HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide », *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 14, n° 6, p. 641- 650, juin 2008.
- [23] T. Ruutu *et al.*, « Prophylaxis and treatment of GVHDD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 47, n° 11, p. 1459- 1464, nov. 2012.
- [24] S. Paczesny *et al.*, « National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2014 Biomarker Working Group Report », *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 21, n° 5, p. 780- 792, mai 2015.
- [25] S. Paczesny *et al.*, « A biomarker panel for acute graft-versus-host disease », *Blood*, vol. 113, n° 2, p. 273- 278, janv. 2009.
- [26] D. K. Reichenbach *et al.*, « The IL-33/ST2 axis augments effector T-cell responses during acute

GVHDD », *Blood*, vol. 125, n° 20, p. 3183- 3192, mai 2015.

[27] M. T. Vander Lugt *et al.*, « ST2 as a marker for risk of therapy-resistant graft-versus-host disease and death », *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, n° 6, p. 529- 539, août 2013.

[28] M. Abu Zaid *et al.*, « Plasma biomarkers of risk for death in a multicenter phase 3 trial with uniform transplant characteristics post-allogeneic HCT », *Blood*, vol. 129, n° 2, p. 162- 170, 12 2017.

[29] J. Yu *et al.*, « Biomarker Panel for Chronic Graft-Versus-Host Disease », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 34, n° 22, p. 2583- 2590, août 2016.

[30] A. M. Ramadan *et al.*, « From proteomics to discovery of first-in-class ST2 inhibitors active in vivo », *JCI Insight*, vol. 3, n° 14, juill. 2018.

[31] J. E. Levine *et al.*, « A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study », *Lancet Haematol.*, vol. 2, n° 1, p. e21-29, janv. 2015.

[32] S. Paczesny, « Discovery and validation of graft-versus-host disease biomarkers », *Blood*, vol. 121, n° 4, p. 585- 594, janv. 2013.

[33] S. Paczesny, « Biomarkers for posttransplantation outcomes », *Blood*, vol. 131, n° 20, p. 2193- 2204, mai 2018.

## RÉSUMÉ

**Introduction** : L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste la thérapie la plus efficace dans le traitement des hémopathies malignes. Mais la complication majeure est la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) et représente une morbi-mortalité importante. L'un des facteurs de risque majeur est l'incompatibilité HLA (Human Leukocyte Antigen) entre le donneur et le receveur. Le biomarqueur suppresseur de tumorigénicité 2 (ST2) a démontré son efficacité dans le diagnostic, la prédiction et le pronostic de la GVHD. L'objectif principal est de voir s'il existe une influence de la l'incompatibilité HLA entre donneur et receveur sur le taux plasmatique du biomarqueur ST2 chez des patients en post-allogreffe de CSH. L'objectif secondaire est de voir l'influence de la parité du sexe entre donneur et receveur sur ST2.

**Matériel et Méthode** : Il s'agit d'une étude multicentrique française (23 centres) sous l'égide de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). Les échantillons plasmatiques ont été recueillis dans le cadre de la cohorte CRYOSTEM. Ils proviennent de patients allogreffés et ont été prélevés à des temps différents selon la forme et l'apparition ou non de GVHD: à J100 en l'absence de GVHD (n = 90), au moment du diagnostic de GVHD aiguë (n = 89) ou chronique (n = 70). Le dosage du biomarqueur ST2 a été réalisé par ELISA (ST2 Quantikine ELISA, R&D Systems ; DTS200). Les analyses ont été faites en univariés et appariées et la valeur de p a été calculée à l'aide de test de Wilcoxon.

**Résultats** : Le taux plasmatique de ST2 a été comparé entre les groupes mismatch HLA (n = 36) et HLA identique (n = 167) en analyse univariée et appariée (n = 33) avec un p-value respectivement de 0,56 et de 0,38. ST2 a été comparé entre les groupes de même sexe (n = 125) et de sexe différent (n = 101) entre donneur et receveur en analyse univariée et appariée (n = 91) avec un p-value respectivement de 0,80 et de 0,89. Dans le groupe de sexe différent, il a été comparé les deux combinaisons donneur féminin/receveur masculin (n = 53) et donneur masculin/receveur féminin (n = 42) en analyse univariée et appariée (n = 91) avec un p-value respectivement de 0,60 et de 0,69.

**Discussion** : La validité du biomarqueur ST2 dans la GVHD a été démontrée dans de nombreuses études avec des cohortes utilisant des types d'allogreffes différents (conditionnement, prophylaxie contre la GVHD, le type de greffon par exemple). Notre étude ne retrouve pas de lien entre la compatibilité HLA et le biomarqueur ST2. De plus, notre cohorte mismatch-HLA est majoritairement composée de greffes haploidentiques avec cyclophosphamide post-greffe. Ces résultats renforceraient la robustesse du biomarqueur ST2 dans la GVHD indépendamment de l'incompatibilité HLA entre donneur et receveur et de l'administration de cyclophosphamide au cours de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces résultats devront être validés avec une cohorte plus grande et plus homogène afin de pouvoir réaliser des analyses multivariées.

## ÉTUDE RÉALISÉE

### Compatibility of Human Leukocyte Antigen (HLA) and the suppression of tumorigenicity (ST2) biomarker post-transplantation of hematopoietic stem cells

#### Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains the most effective therapy for treating malignant blood diseases, due in particular to the Graft-versus-Leukemia (GvL) effect. However, this effect is associated with graft-versus-host disease (GVHD), which is the main complication with transplantation. GVHD is responsible for a substantial morbi-mortality, and one of the main risk factors for GVHD is the degree of mismatch between the donor and the recipient. The suppression of tumorigenicity 2 (ST2) biomarker has been shown to be useful in the diagnosis, prediction, and prognosis of GVHD. The aim of our study was to determine whether HLA mismatch can influence the level of ST2 post-transplantation of HSCs. This was a prospective study with the multicenter French Cryostem cohort. The levels of ST2 were compared between two groups, namely individuals with identical HLA and mismatched HLA, in univariate analysis ( $n = 186$  and  $n = 40$ , respectively) and a paired case-control analysis ( $n = 33$ ). No link was found between ST2 levels and HLA compatibility ( $p$ -value = 0.56 and 0.38, respectively). Despite extensive progress with HSC transplantation (e.g., the conditioning, the type of transplant, and the prophylaxis for GVHD), ST2 remains a robust biomarker in GVHD for different studied cohorts. Validation of these results requires a more in-depth analysis with a larger cohort, using comparable groups and multivariate analysis.

**Keywords:** allogeneic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, ST2, alloimmune response, human leukocyte antigen

## Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a cellular therapy used in the treatment of malignant blood diseases. Its therapeutic effect is based on two mechanisms of action: a substantial cytoreduction of tumor cells assured by a conditioning of varying intensity and reconstitution of the immune system of the recipient with cells of the donor and induction of an allogeneic immunological antitumor control that is called the Graft-versus-Leukemia (GvL) effect [1]. This key effect is due to the initiation of alloantigen recognition (major or minor histocompatibility) by immunocompetent T cells of the donor [2], [3], [4]. This effect has been demonstrated by the finding that depletion of T lymphocytes of the transplant leads to a significant increase in the rate of post-transplant relapse [5]. The main criterion for selection of the donor lies with the compatibility of the Major Histocompatibility Complex (in humans this is called Human Leukocyte Antigen, abbreviated to HLA) at class I (A-B-C) and class II (DRB1 and DQB1) loci between the donor and the recipient. The first choice is an HLA-identical intrafamilial donor, referred to as genetically identical. Indeed, with a sibling, there is a 25% chance of 10/10 compatibility. The second choice is an unrelated donor with 10/10 phenotypic identity. Since 1986, finding such a donor has been greatly facilitated by the creation of a national register that has since been connected to the various international registers (26 million volunteer donors in 2015). In recent years, the number of non-related transplants has increased greatly (from 765 in 2007 to 1,060 in 2016 [6]). Moreover, comparative studies have shown that the rates of overall survival and relapse are the same for genetically identical and HLA-identical unrelated individuals [7], [8]. With improvements in conditioning and the production of transplants, haploidentical transplants are proving to be a suitable alternative according to the treated pathologies and when no HLA-identical donor can be found [9].

The main complication with transplantation is the occurrence of GVHD disease, which can present as an acute and/or a chronic form [10]. The pathophysiology of the acute form (aGVHD) is better known than the chronic form (cGVHD). The conditioning in pre-transplantation involves a degree of pro-inflammatory "cytokine storm" that activates the antigen presenting cells of the recipient that then present the alloantigens to the T lymphocytes of the donor. These T cells thereby become activated and differentiate into effector cells (e.g., cytotoxic lymphocytes, natural killer cells), and then migrate and act in synergy with the pro-inflammatory cytokines to induce tissue lesions. With aGVHD, the immune response is mainly type Th1, while it is type Th2 in cGVHD. The occurrence of chronic GVHD is enhanced by the conditioning, lesions linked with age, and prior occurrence of acute GVHD that altered the thymic functions and that produced autoimmune lymphocytes [11], [12]. GVHD is tightly linked with GvL, as demonstrated by various studies where the rate of survival was increased in



patients who had developed post-transplant GVHD compared to those who did not have any [3]. However, there can be a GvL effect without GVHD when the antigenic target is specifically against minor histocompatibility antigens of hematopoietic cells [2], [3]. The dissociation of these phenomena constitutes a new therapeutic approach [13], [14]. There are multiple risk factors for the occurrence of GVHD, which depends mainly on HLA compatibility. According to the literature, it has been demonstrated that, in terms of GVHD, HLA-A and HLA-DRB1 incompatibilities are less well tolerated than those involving HLA-B et HLA-C [15]. Other non-HLA risk factors can also be involved such as donor-recipient sex mismatch, CMV status, the conditioning, and the type of the source of the transplant for example [16]. A diagnosis of GVHD is essentially based on a set of clinical criteria associated with histological, biological, or radiological lesions in the same or another organ, but non-specific, and the delay in the appearance of symptoms, according to the criteria proposed at the conference of the National Institutes of Health in 2014 [10].

This conference highlighted the relevance of undertaking clinical trials for biomarkers of GVHD. There is presently no biomarker specific for GVHD available for routine use. In 2009, the team of Paczesny for the first time reported regarding a panel of specific and very sensitive biomarkers for acute GVHD (aGVHD) [17]. The suppression of tumorigenicity (ST2) biomarker has been one of the most studied plasma markers. ST2 is the receptor for interleukin 33 (IL-33) and it exists as two isoforms: membrane (mST2) and soluble (sST2). The soluble form appears to act as a decoy of IL-33, limiting its access to Th2 cells and promoting the Th1 phenotype, which is associated with the pathophysiology of GVHD [18]. Numerous studies have highlighted the relevance of this biomarker, and following are some examples: diagnosing acute GVHD (aGVHD) [17]; prognosis and the cortico-resistance of aGVHD [19]; prediction of the risk of GVHD [20]; post-transplant survival [21]; diagnosis, survival, and severity of chronic GVHD (cGVHD) [22]; diagnosis of veno-occlusive disease [23], and the diagnosis of idiopathic pneumonia syndrome [24]. Moreover, the validity of ST2 in GVHD has been demonstrated with different types of transplants such as transplants based on blood from umbilical cord [25] and also for transplants with non-myeloablative chemotherapies [26].

The main objective of our study was to determine whether there is an influence of the allogeneic response triggered by HLA incompatibility between the donor and the recipient on the plasma level of ST2 biomarker in patients post-transplantation of HSC in a French cohort. As secondary criteria, we asked the same question in terms of the sex mismatch between the donor and the recipient.

## Methodology

### Patients

Plasma samples derived from transplanted patients were obtained by means of a French multicenter study (comprising 23 biological resources centers), the Cryostem project. This project was initiated in 2011 under the auspices of the French Language Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) to accelerate research on the complications of HSC transplantation. This project complies with a quality insurance program (ISO 9001 accreditation) and meets all of the legal and ethics regulations (at the ministerial level, CPP, CCTIRS, and CNIL) [27].

For each patient, the samples were taken as shown in the diagram below (Figure 1), according to the occurrence or not of GVHD based on the diagnostic criteria of occurrence of GVHD (D100 being considered the arbitrary limit for the delay in the occurrence of aGVHD):

- absence of GVHD: at 100 days (s1, n = 90) and at 365 days (s2, n = 90)
- presence of acute GVHD: at the time of the diagnosis of the disease and prior to implementation of the treatment (a1, n = 89) and at 30 days following the start of the treatment (a2, n = 89)
- presence of chronic GVHD: at the time of the diagnosis of the disease and prior to the implementation of the treatment (c1, n = 70) and 90 days after the start of the treatment (c2, n = 70)

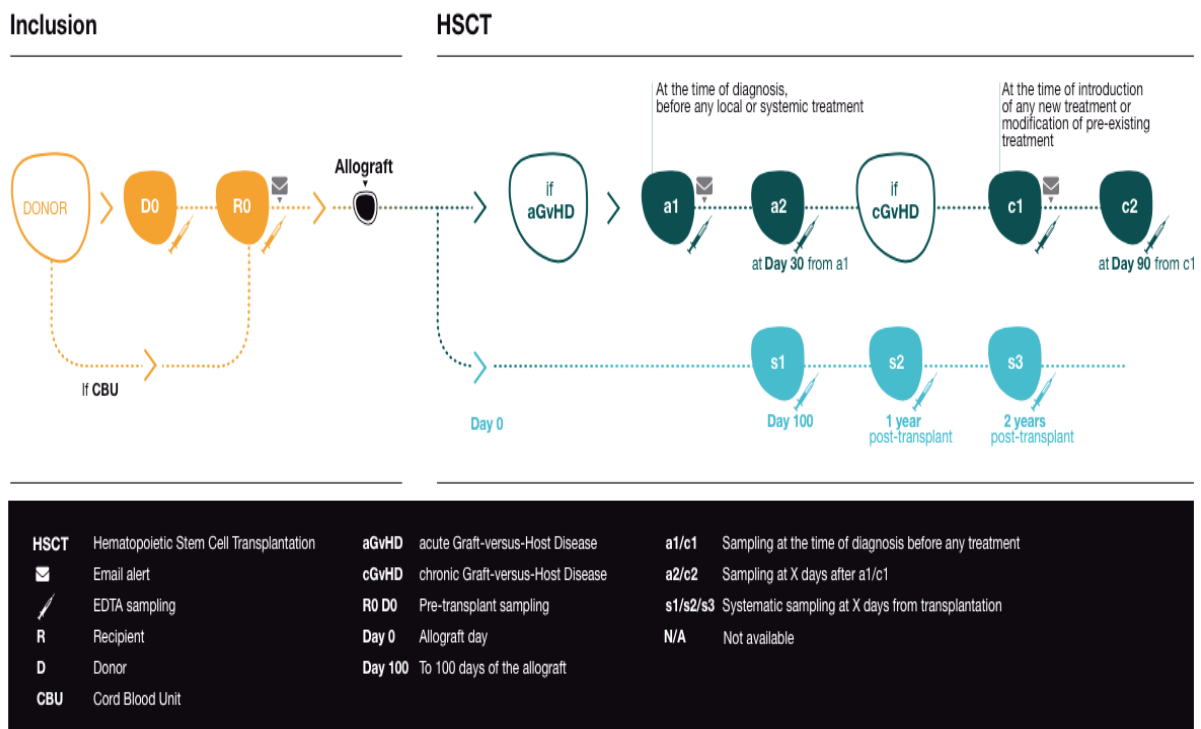


Figure 1: Diagram of the collection of plasma samples

Some patient had both types of GVHD. We separated them for the rest of the analyses. Following are the characteristics of the studied cohort (Table 1)

| Parameter  | All patients<br>N=226 |
|--|-----------------------|
| GVHD status – N(%)   |                       |
| Chronic GVHD   | 47 (20.8)             |
| Acute GVHD   | 66 (29.2)             |
| Chronic and acute GVHD                                       | 23 (10.2)             |
| No GVHD  | 90 (39.8)             |
| CMV antibodies – N(%)  |                       |
| Both positive  | 84 (37.7)             |
| Both negative  | 82 (36.8)             |
| Donor negative/Recipient positive                            | 35 (15.7)             |
| Donor positive/Recipient negative                            | 22 (9.9)              |
| <i>Missing data</i>  | 3                     |
| HLA matching – N(%)  |                       |
| Identical sibling  | 186 (82.3)            |
| Mismatched   | 40 (17.7)             |
| Survival status on this date – N(%)                          |                       |
| Deceased   | 25 (11.1)             |
| Alive  | 200 (88.9)            |
| <i>Missing data</i>  | 1                     |
| Regimen intended to be myeloablative (full intensity) – N(%) |                       |
| No   | 128 (56.6)            |
| Yes  | 98 (43.4)             |
| Age of the donor – Median (Q1;Q3)                            |                       |
|  | 45.45 (31.19 ; 55.67) |
| <i>Missing data</i>  | 1                     |

**Table 1: Overall description of the cohort**

#### ELISA for the ST2 biomarker

The ST2 biomarker concentrations of the plasma samples were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), in duplicate or in triplicate, using the following commercially available kit: ST2 Quantikine ELISA (R&D Systems; DTS200).

## Statistics

The quantitative variables were described as averages with the standard deviation or as means and the interquartile range. Normality of the distributions was verified graphically as well as by a Shapiro-Wilk test.

The qualitative variables were described as the frequency and the percentage.

When the sample size was sufficient, the qualitative variables were compared between groups using Chi-square tests. In case of non-validity of these tests (theoretical values < 5), Fisher's exact tests were used.

When the sample size was sufficient, the quantitative variables were compared by non-parametric Wilcoxon tests. In case of comparison of more than two groups, Kruskal-Wallis tests were used.

To take into account the indirect effects of confounding factors on the analyses, one-to-one matching was carried out on the parameters that were identified as being significant in univariate analysis:

- Matching for the age of the donor (a maximal difference of four years), same myeloablative therapy, same GVHD status for the groups in regard to HLA matching.
- Matching for CMV antibody status of the groups and donor/recipient gender disparity.
- Matching for the HLA compatibility and the GVHD status of the groups in regard to donor/recipient gender disparity.

The threshold for significance was set as 0.05. The analyses were carried out using SAS version 9.4 software (SAS Institute, Cary NC, USA).

## Results

### HLA compatibility and biomarkers

To determine whether HLA compatibility plays a role in the level of ST2 biomarker in transplanted patients, using univariate analysis, we compared the level of soluble ST2 obtained for the patients who received a genetically identical HLA transplant (n=167) to that obtained for patients who received an HLA incompatible transplant (3 to 5 incompatible /10) (n=36)) (Table S2). For the different groups of GVHD, we took the plasma samples at the time of the diagnosis of GVHD and prior to the initiation of its treatment (a1 and c1) so that the treatment did not affect the results. For those who did not have GVHD, we took the measurement on D100 (s1). Our results, for this population, show that there was not a link between HLA compatibility and the ST2 biomarker (*p*-

*value*: 0.56). Our two groups were, however, not comparable in terms of the number of samples, the same repartition in the GVHD group (*p-value*: 0.047), age of the donor (*p-value*: 0.028), and myeloablative chemotherapy or not (*p-value* 0.026). The same groups were analyzed after being matched, to attenuate the differences between the groups that could influence the results. Our results, for this cohort (n = 33), again show that there was not a link between HLA mismatch and the ST2 biomarker (*p-value*: 0.38) (Figure 2).

In unmatched univariate analysis of the GVHD subgroup, there was not a link between HLA mismatch and ST2 (*p-value*: 0.35; n = 117 for identical HLA and n = 19 for mismatched HLA). The same result was found for the subgroup that did not have GVHD (*p-value*: 0.28; n = 69 for identical HLA and n = 21 for mismatched HLA).

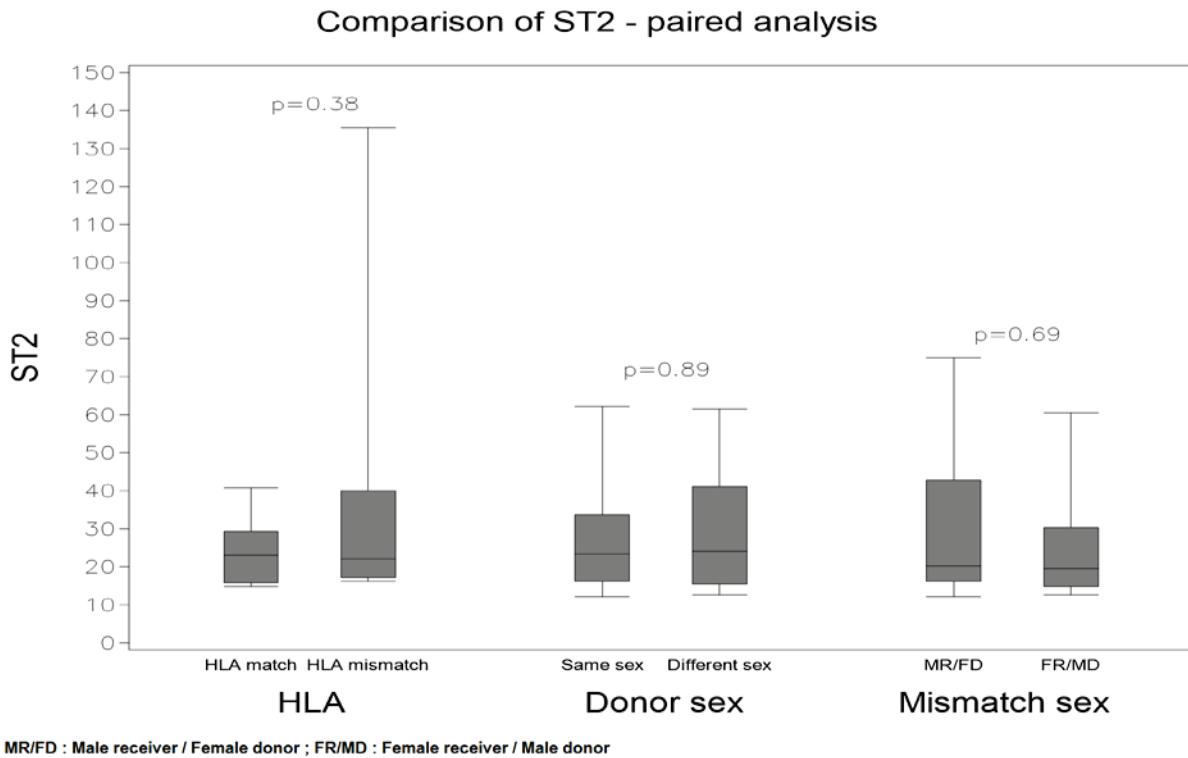
The comparison of the GVHD and absence of GVHD groups in the identical HLA and HLA mismatch subgroups, in univariate analysis, found a significant difference in the plasma level of ST2 (*p-value* < 0.001 and 0.031, respectively).

#### Donor-receptor sex mismatch and biomarkers

To study whether there is an influence of donor and recipient sex mismatch on the level of ST2 biomarker, we compared the level of ST2 in two groups by univariate analysis (Table S3): one with the same gender (n = 125) and one with different genders (n = 101). For the different groups of GVHD, we took the plasma samples at the time of the diagnosis of GVHD and prior to initiation of its treatment (a1 and c1) so that the treatment did not affect the results. For those who did not have GVHD, we took the measurement at D100 (s1). Our results, for this population, show that there was not a link between donor and recipient sex mismatch and the ST2 biomarker (*p-value*: 0.80). Our groups were not comparable, however, particularly in terms of CMV status between the donor and the recipient (*p-value*: 0.022). The same groups were analyzed after matching, to attenuate the differences between the groups that could influence the results. Our results, for this cohort (n = 91), show that there was not a link between donor/recipient sex mismatch and the ST2 biomarker (*p-value*: 0.89) (Figure 2).

In the group with donor and recipient gender disparity, we performed a subgroup analysis for the different possible combinations to study the variation in the ST2 plasma level between them: female donor/male recipient (FD/MR, n = 53) and male donor /female recipient (MD/FR, n = 42) (Table S4).

Our results show that there was not a significant difference between these two combinations, whether in univariate analysis ( $p$ -value: 0.60) or in paired analysis ( $p$ -value: 0.69,  $n = 33$ ) (Figure 2).



**Figure 2. Differences between identical HLA and HLA mismatch, between the same gender and different gender, and between the male donor/female recipient (MD/FR) and female donor/male recipient (FD/MR) combinations for the level of plasma ST2 biomarker: the box plots indicate the 10<sup>th</sup>, 25<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup>, and 90<sup>th</sup> percentiles. The comparison of the plasma levels in the various groups for the ST2 biomarker was carried out by the Wilcoxon test and the  $p$ -values are indicated above.**

## **Discussion**

### **HLA compatibility and the ST2 biomarker**

GVHD is the main complication of HSCT, due to its frequency and the substantial morbi-mortality that it entails. Preventative treatment is necessary due to the frequency and the seriousness of GVHD, and the association of cyclosporin A and methotrexate remains the recommended prophylaxis[28].

The targets of GVHD are hence the antigens of the class I or II HLA system, in case of partial incompatibility, or the minor histocompatibility antigens in case of HLA-compatible transplants [2].

One of the most interesting characteristics of the HLA system is its high level of polymorphism. The new techniques for high-resolution genotyping using molecular biology (PCR-SSO, SSP, SBT, and presently next-generation sequencing) have highlighted incompatibilities at the allelic level and inventoried 15 420 alleles in 2016. This better knowledge of the HLA system (with, for example, the notion of permissive mismatch) has allowed the risk of GVHD to be reduced by better selection of donors [15], [29]. The other interesting notion to be studied with HLA-identical transplantation is the recognition of minor antigens by the T lymphocytes that are mainly responsible for the GvL effect and that can be the cause of GVHD. A study has shown that mHAg incompatibility with HA-1, HA-2, HA-3, HA-8, HB-1, and CD31 does not have a detectable effect on the events post-transplantation of HSC in an unrelated HLA-compatible donor [30], [31].

In recent years, new plasma biomarkers of GVHD have been discovered. The aim of this research is to find a panel of biomarkers specific to GVHD in order to predict the risk of developing the disease and the response to treatment. The relevance of routine use of such biomarkers is to integrate them into the classification of GVHD as well as the implementation of a risk score for developing GVHD. Ease of access (a simple blood test), and technical feasibility (interlaboratory reproducibility) are the other key features of their routine implementation [32], [33], [34], [35]. This would allow for a more personalized therapy by, for example, limiting the toxicity of chemotherapies.

The focus of our study was ST2, one of the most studied biomarkers in GVHD. Based on the knowledge of the pathophysiology of GVHD and of ST2, we hypothesized that the allogeneic response induced by HLA mismatch could influence the plasma level of ST2. However, after univariate analysis, our results did not show a link between the level of ST2 and HLA mismatch. This would indicate an independence of ST2 in regard to HLA mismatch and it enhances the robustness of the level of ST2 in GVHD.

However, our study has significant biases that could affect the final results, particularly in terms of the number of patients included. A more substantial cohort of patients transplanted with an HLA mismatch would allow the power of the test to be increased, as well as subgroup analyses to be undertaken to compare, for example, the class I and II antigens that are not present on the same cell populations: class I HLA molecules are expressed by almost all nucleated cells and class II are expressed by antigen-presenting cells (i.e., dendritic cells, monocytes, and B lymphocytes) and activated T lymphocytes [12]. It would be interesting to compare the incidences of mismatch in these two classes of major histocompatibility antigens on the level of ST2. Moreover, as the DPB1 locus, which was not accounted for in the selection of donors, is known to lead to an increased risk of GVHD, it would be interesting to study its effect on ST2 [36].

ST2 exists as two isoforms: membrane (mST2), which is expressed by numerous hematological cells such as T helper 2 (Th2) lymphocytes in particular and a soluble form (sST2) that is secreted by

endothelial and epithelial cells with inflammatory responses [18]. Our results are in regard to the soluble form of the biomarker. The question that remains unanswered is whether there is a link between mST2 and the allogeneic response induced by an HLA mismatch post-transplantation of HSCs, given that the two isoforms are not secreted by the same cells and do not induce the same cascade of reactions [37]. Moreover, it has been shown that when sST2 is neutralized by an antibody, this has a protective effect against GVHD and it allows the expression of mST2 on Tregs to be increased [38].

Our HLA mismatch cohort was comprised mainly of haploidentical transplants. In this situation, it is necessary to provide a preventative treatment post-transplantation, using high doses of cyclophosphamide (PT-Cy) in particular [39]. Cyclophosphamide is an immunosuppressive chemotherapeutic that belongs to the family of alkylating agents. It acts by eliminating dividing alloreactive T cells of the donor by enhanced expression of aldehyde dehydrogenase, which is an enzyme that can detoxify cyclophosphamide in a lymphopenic environment [40]. It has been shown that PT-Cy preventative treatment could eliminate the impact of HLA mismatch in adults who received a haploidentical transplant [41]. Moreover, it has been demonstrated that haploidentical transplants are less at risk of GVHD [42]. The question that arises is whether this treatment presents a bias in our study, by elimination of the effect of the impact of HLA mismatch and populations of activated cells. It has been shown that the plasma level of biomarkers, including ST2, appears to retain prognostic and predictive sensitivity in patients treated by PT-Cy [43]. It would be interesting to undertake the same study with a cohort comprising mismatches (other than haploidentical) and not treated by cyclophosphamide to address the question of a link between ST2 and the allogeneic response. We can hypothesize that some alloreactive cells destroyed by cyclophosphamide do not have a link with ST2. The lymphopenia brought on by the chemotherapy promotes expansion and differentiation of pre-activated T lymphocytes that have already encountered the tumor antigens (for example, CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes specific to tumor antigens, natural killer cells, or the production of IL-17 by CD4<sup>+</sup> T lymphocytes) and hence promotes the GvL effect. Chemotherapy could also reveal subdominant tumor antigens against which an immune response may be induced after activation of lymphocytes [44]. Cyclophosphamide inhibits the activity of regulatory T cells (Treg), which have a tolerogenic effect. It would be interesting to study the relationship between ST2 and these cell subpopulations involved in the allogeneic response post-transplantation of HSC. For example, it has been reported that the decrease in the level of Tregs is associated with the severity of GVHD and that the patients who developed GVHD had 40% fewer Tregs than those who did not develop GVHD [45]. Among these T lymphocyte subpopulations, activated CD4 T lymphocytes produce IL9 by the ST2/IL-33 (T9<sub>IL-33</sub>) pathway, thereby involving the ST2 biomarker. By differentiation of T9 lymphocytes in the presence of IL33, the expression of mST2 increases as does



the secretion of IL9 by CD4 and CD8 T cells. The protective role of the ST2/IL-33 axis on T9<sub>IL-33</sub> cells in GVHD has been confirmed in the allogeneic response mediated by minor and major histocompatibility antigens in mice, independently of Tregs [46].

The other important point in regard to the comparison of our two groups is not having control over certain known risk factors for GVHD in our cohort, thus resulting in a risk that our groups were not entirely comparable. We do not have data available regarding the reactivation of CMV in the patients of the cohort. Infection by CMV is the most common opportunistic infection and involves 50 to 90% of the world population and it also results in substantial post-transplantation morbi-mortality.

Without prophylaxis, the risk of reactivation of the virus is 80% for seropositive CMV patients and 30% for CMV seronegatives transplanted with a CMV seropositive donor. The serological status of the donor and the recipient is important, as shown by the results of this study: survival is lower in genetically identical D<sup>-</sup>/R<sup>+</sup> patients relative to unrelated HLA-identical D<sup>+</sup>/R<sup>+</sup> patients [47]. It has been reported that the relationship between CMV and GVHD is bidirectional. The use of corticotherapy with aGVHD increases the risk of reactivation of the virus and infection of certain tissues induced by replication of the virions leads to a pro-inflammatory response by the T cells that promotes GVHD [48]. IL-33 acts as a danger signal and is involved in the antiviral immune response [49]. With a CMV infection, signaling by ST2 enhances the proliferation of naive and memory natural killer cells [50].

The IL-33 / ST2 axis is involved in numerous other pathologies: allergy, autoimmune diseases, cancer, and central nervous system disorders [51]. Use of a panel of biomarkers in GVHD allows the specificity to be increased (the biomarkers do not correlate with each other and they appear at different times in the development of the pathology) [35].

#### Donor and recipient sex mismatch and the ST2 biomarker

Gender parity between the donor and the recipient is part of the criteria for donor selection. Doctors prefer a male donor when several options are available. For example, more donors were male and were recruited relative to female donors (odds ratio of 2.36 and *p-value* < 0.05) in Germany from 2008 to 2009. While male donors are selected more often, the proportion of female donors is greater in the international register (56% in 2015) and this is a continuing trend (59% of the new donors who volunteered were women in 2015) [54]. The European Group for Blood and Marrow Transplantation has added donor and recipient sex mismatch to its score for predicting adverse post-transplantation events. It is generally thought that an HSCT with a female donor and a male recipient is at risk of cGVHD but it has no impact on aGVHD. This is due to the recognition of minor histocompatibility

antigens coded by the Y chromosome. In the context of unrelated transplantation unmatched for gender, these ubiquitously expressed minor antigens can be recognized by the T lymphocytes T of the female donor in a restricted manner, which can lead to GVHD tissue lesions [55]. Our results show that there is not a link between the incidence of donor and recipient gender parity and the level of ST2. We also performed a subgroup analysis of the different donor and recipient combinations in the sex mismatch group (male donor /female recipient vs. female donor /male recipient). There was not a significant difference in the level of plasma ST2 between these two combinations. As we have said previously, the size of our cohort was somewhat limited and we could not control for all of the possible covariables. One of the covariables for which we had no knowledge was pregnancy of the donor. Pregnancy leads to alloimmunization of the maternal lymphocytes by placental exchange between the mother and the fetus. However, studies have shown that transplants from multiparous donors are at higher risk of inducing GVHD than transplants from male donors and when comparing the latter with transplants from nulliparous donors, the risk remains the same. This shows that parity does not impact on the risk of GVHD [54]. It has also been shown that the combination of a male recipient and a female donor is associated with a lower rate of relapse of the initial hemopathology and could be explained by the presence of minor HY antigens. The team of Haesook Kim has shown that the sex of the recipient could be an important prognostic factor and independent of the sex of the donor [56]:

- overall survival of male recipients is lower than that of female recipients, irrespective of the gender of the donor
- the combination of male recipient and female donor is more at risk of inducing GVHD than a female recipient with a male donor
- there is no effect of the gender of donors on the outcomes for female recipients

These results call into question the choice of prioritizing the selection of male donors by transplant doctors. In the current guidelines, the criteria for selection for a pheno-identical transplant are: the CMV status, the age of the donor, then the gender of the donor and the ABO group [57].

## **Conclusion**

In this study, we did not find a link between HLA compatibility and the plasma level of ST2. This demonstrates that ST2 is independent of the type of transplant despite an allogeneic response linked with HLA mismatch and despite prophylactic treatment with cyclophosphamide, which goes against the hypothesis that was presented initially. Notwithstanding the indicated biases, this gives rise to numerous future questions. Would the results have been the same if the various classes of major and minor histocompatibility antigens had been studied more precisely? Would the results be the same for the membrane form of ST2? Would the influence of the HLA compatibility on the level of ST2 not be at the level of an imbalance in the allogeneic response by inhibition of the protective effect of the IL-33/ST2 axis? All of these questions lead to an increased understanding of the allogeneic response with HSC transplantation and a better understanding of the pathophysiology of these biomarkers. This may allow for new therapeutic targets to be established [38] as well as the application of this reasoning to other inflammatory pathologies mediated by ST2 [52]. For example, the use of adoptive transfer of allogeneic T9<sub>IL-33</sub> cells, the use of anti-sST2 antibodies, and polarization of the differentiation of T lymphocytes are new therapeutic approaches to orient the immunological response and to distinguish between GVHD and GvL [46], [52], [53]. This shows that ST2 is a robust biomarker despite the different types of transplants. These results underscore the importance of this biomarker in GVHD in terms of its validity, its feasibility, and its diagnostic and therapeutic utility.

## Appendixes

| Variable  |      |                              | HLA match                  |                       | Comparison of the groups |         |
|---|------|------------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------------|---------|
| Name  | Unit | Modalities                   | Identical sibling<br>N=186 | Mismatched<br>N=40    | Test                     | p-value |
| CMV antibodies (donor/recipient)                      | N(%) | Same CMV status              | 136 (73.9)                 | 30 (76.9)             | Test: Chi-square         | 0.70    |
|   |      | Different CMV status         | 48 (26.1)                  | 9 (23.1)              |                          |         |
|   |      | Missing data                 | 2                          | 1                     |                          |         |
| Donor sex (recipient/donor)                           | N(%) | Same sex                     | 100 (53.8)                 | 25 (62.5)             | Test: Chi-square         | 0.31    |
|   |      | Different sex                | 86 (46.2)                  | 15 (37.5)             |                          |         |
|   |      | Missing data                 | 0                          | 0                     |                          |         |
| GVHD group  | N(%) | Patient with cGVHD           | 44 (26.3)                  | 3 (8.3)               | Test: Chi-square         | 0.047   |
|   |      | Patient with aGVHD           | 54 (32.3)                  | 12 (33.3)             |                          |         |
|   |      | Patient without GVHD         | 69 (41.3)                  | 21 (58.3)             |                          |         |
|   |      | Missing data                 | 19                         | 4                     |                          |         |
| Regimen intended to be myeloablative (full intensity) | N(%) | No                           | 99 (53.2)                  | 29 (72.5)             | Test: Chi-square         | 0.026   |
|   |      | Yes                          | 87 (46.8)                  | 11 (27.5)             |                          |         |
|   |      | Missing data                 | 0                          | 0                     |                          |         |
| Survival status on this date                          | N(%) | Deceased                     | 19 (10.3)                  | 6 (15.0)              | Test: Fisher's exact     | 0.41    |
|   |      | Alive                        | 166 (89.7)                 | 34 (85.0)             |                          |         |
|   |      | Missing data                 | 1                          | 0                     |                          |         |
| Age of the donor                                      | N    | N                            | 185                        | 40                    | Test: Wilcoxon           | 0.028   |
|   |      | Missing data                 | 1                          | 0                     |                          |         |
|   |      | Average ± Standard deviation | 44.00 ± 16.45              | 39.23 ± 12.17         |                          |         |
|   |      | Median (Q1;Q3)               | 48.10 (32.27 ; 56.91)      | 37.77 (29.47 ; 48.87) |                          |         |
|   |      | Minimum   Maximum            | 0.00   72.42               | 19.52   65.61         |                          |         |

**Table S2: Description of the cohort in univariate analysis, for the HLA sibling/mismatch groups**

| Variable   |      |                              | Donor sex (donor/recipient) |                        | Comparison of the groups |         |
|--|------|------------------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------------|---------|
| Name   | Unit | Modalities                   | Same sex<br>N=125           | Different sex<br>N=101 | Test                     | p-value |
| CMV antibodies<br>(donor/recipient)                      | N(%) | Same CMV status              | 99 (80.5)                   | 67 (67.0)              | Test: Chi-square         | 0.022   |
|  |      | Different CMV status         | 24 (19.5)                   | 33 (33.0)              |                          |         |
|  |      | Missing data                 | 2                           | 1                      |                          |         |
| GVHD group   | N(%) | Patient with cGVHD           | 28 (25.2)                   | 19 (20.7)              | Test: Chi-square         | 0.74    |
|  |      | Patient with aGVHD           | 35 (31.5)                   | 31 (33.7)              |                          |         |
|  |      | Patient without GVHD         | 48 (43.2)                   | 42 (45.7)              |                          |         |
|  |      | Missing data                 | 14                          | 9                      |                          |         |
| Regimen intended to be<br>myeloablative (full intensity) | N(%) | No                           | 68 (54.4)                   | 60 (59.4)              | Test: Chi-square         | 0.45    |
|  |      | Yes                          | 57 (45.6)                   | 41 (40.6)              |                          |         |
|  |      | Missing data                 | 0                           | 0                      |                          |         |
| Survival status on this date                             | N(%) | Deceased                     | 12 (9.6)                    | 13 (13.0)              | Test: Chi-square         | 0.42    |
|  |      | Alive                        | 113 (90.4)                  | 87 (87.0)              |                          |         |
|  |      | Missing data                 | 0                           | 1                      |                          |         |
| Age of the donor   | N    |                              | 125                         | 100                    | Test:<br>Wilcoxon        | 0.74    |
|  |      | Missing data                 | 0                           | 1                      |                          |         |
|  |      | Average ± Standard deviation | 43.47 ± 15.70               | 42.74 ± 16.12          |                          |         |
|  |      | Median (Q1;Q3)               | 46.58 (31.89 ; 56.07)       | 45.31 (29.80 ; 55.54)  |                          |         |
|  |      | Minimum   Maximum            | 0.00   72.42                | 1.59   71.33           |                          |         |

**Table S3: Description of the cohort in univariate analysis, for the parity of gender between the donor and the recipient**

| Variable  |      |                                     | Donor sex (donor/recipient) |                       |
|---|------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Name  | Unit | Modalities                          | MR/FD<br>N=59               | FR/MD<br>N=42         |
| GVHD groups   | N(%) | Patient with chronic GVHD alone     | 17 (28.8)                   | 2 (4.8)               |
|   |      | Patient with acute GVHD alone       | 12 (20.3)                   | 19 (45.2)             |
|   |      | Patient with acute and chronic GVHD | 4 (6.8)                     | 5 (11.9)              |
|   |      | Patient without GVHD                | 26 (44.1)                   | 16 (38.1)             |
|   |      | Missing data                        | 0                           | 0                     |
| CMV antibodies (donor/recipient)                      | N(%) | P                                   | 24 (41.4)                   | 15 (35.7)             |
|   |      | N                                   | 15 (25.9)                   | 13 (31.0)             |
|   |      | DN/RP                               | 11 (19.0)                   | 8 (19.0)              |
|   |      | DP/RN                               | 8 (13.8)                    | 6 (14.3)              |
|   |      | Missing data                        | 1                           | 0                     |
| HLA match   | N(%) | Identical sibling                   | 54 (91.5)                   | 32 (76.2)             |
|   |      | Mismatched                          | 5 (8.5)                     | 10 (23.8)             |
|   |      | Missing data                        | 0                           | 0                     |
| Survival status on this date                          | N(%) | Deceased                            | 6 (10.2)                    | 7 (17.1)              |
|   |      | Alive                               | 53 (89.8)                   | 34 (82.9)             |
|   |      | Missing data                        | 0                           | 1                     |
| Regimen intended to be myeloablative (full intensity) | N(%) | No                                  | 36 (61.0)                   | 24 (57.1)             |
|   |      | Yes                                 | 23 (39.0)                   | 18 (42.9)             |
|   |      | Missing data                        | 0                           | 0                     |
| Age of the donor                                      |      | N                                   | 58                          | 42                    |
|   |      | Missing data                        | 1                           | 0                     |
|   |      | Average ± Standard deviation        | 44.22 ± 16.44               | 40.70 ± 15.62         |
|   |      | Median (Q1;Q3)                      | 47.51 (32.91 ; 57.64)       | 41.90 (29.51 ; 53.75) |
|   |      | Minimum   Maximum                   | 10.64   71.33               | 1.59   65.48          |

**Table S4 Descriptive table for the different combinations of gender mismatch between the donor and the recipient (MD/FR and FD/MR)**

## References

- [1] H.-J. Kolb, "Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes", *Blood*, vol. 112, n° 12, p. 4371-4383, Dec 2008.
- [2] M. Bleakley and S. R. Riddell, "Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect", *Nat. Rev. Cancer*, vol. 4, n° 5, p. 371-380, May 2004.
- [3] M. M. Horowitz *et al.*, "Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation", *Blood*, vol. 75, n° 3, p. 555-562, Feb 1990.
- [4] E. A. Copelan, "Hematopoietic Stem-Cell Transplantation", *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, n° 17, p. 1813-1826, Apr 2006.
- [5] D. Maraninchi *et al.*, "Impact of T-cell depletion on outcome of allogeneic bone-marrow transplantation for standard-risk leukaemias", *Lancet Lond. Engl.*, vol. 2, n° 8552, p. 175-178, Jul 1987.
- [6] "Activité nationale de greffe de CSH 2016", p. 43.
- [7] I. Yakoub-Agha *et al.*, "Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy", *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 24, n° 36, p. 5695-5702, Dec 2006.
- [8] W. Saber, S. Opie, J. D. Rizzo, M.-J. Zhang, M. M. Horowitz, and J. Schriber, "Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia", *Blood*, vol. 119, n° 17, p. 3908-3916, Apr 2012.
- [9] R. Devillier *et al.*, "HLA-Matched Sibling versus Unrelated versus Haploidentical Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Donor Comparison", *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 24, n° 7, p. 1449-1454, Jul 2018.
- [10] M. H. Jagasia *et al.*, "National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report", *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 21, n° 3, p. 389-401.e1, Mar 2015.
- [11] J. L. M. Ferrara, J. E. Levine, P. Reddy, et E. Holler, "Graft-versus-host disease", *Lancet Lond. Engl.*, vol. 373, n° 9674, p. 1550-1561, May 2009.

- [12] D. Carvalho, "Mécanismes de l'alloréactivité, des rejets de greffe", p. 12.
- [13] M. Mohty and D. Olive, "Peut-on séparer GVHD et GVT après greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ?", *médecine/sciences*, vol. 19, n° 5, p. 540-541, May 2003.
- [14] E. H. Warren and H. J. Deeg, "Dissecting graft-versus-leukemia from graft-versus-host-disease using novel strategies", *Tissue Antigens*, vol. 81, n° 4, p. 183-193, Apr 2013.
- [15] S. J. Lee *et al.*, "High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation", *Blood*, vol. 110, n° 13, p. 4576-4583, Dec 2007.
- [16] M. E. D. Flowers *et al.*, "Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria", *Blood*, vol. 117, n° 11, p. 3214-3219, Mar 2011.
- [17] S. Paczesny *et al.*, "A biomarker panel for acute graft-versus-host disease", *Blood*, vol. 113, n° 2, p. 273-278, Jan 2009.
- [18] D. K. Reichenbach *et al.*, "The IL-33/ST2 axis augments effector T-cell responses during acute GVHD", *Blood*, vol. 125, n° 20, p. 3183-3192, May 2015.
- [19] M. T. Vander Lugt *et al.*, "ST2 as a marker for risk of therapy-resistant graft-versus-host disease and death", *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, n° 6, p. 529-539, Aug 2013.
- [20] M. J. Hartwell *et al.*, "An early-biomarker algorithm predicts lethal graft-versus-host disease and survival", *JCI Insight*, vol. 2, n° 3, p. e89798, Feb 2017.
- [21] M. Abu Zaid *et al.*, "Plasma biomarkers of risk for death in a multicenter phase 3 trial with uniform transplant characteristics post-allogeneic HCT", *Blood*, vol. 129, n° 2, p. 162-170, 12 2017.
- [22] J. Yu *et al.*, "Biomarker Panel for Chronic Graft-Versus-Host Disease", *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 34, n° 22, p. 2583-2590, Aug 2016.
- [23] A. Akil *et al.*, "Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation", *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 21, n° 10, p. 1739-1745, Oct 2015.
- [24] S. Seo *et al.*, "Diagnostic and Prognostic Plasma Biomarkers for Idiopathic Pneumonia Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation", *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 24, n° 4, p. 678-686, Apr 2018.
- [25] D. M. Ponce *et al.*, "High day 28 ST2 levels predict for acute graft-versus-host disease and transplant-related mortality after cord blood transplantation", *Blood*, vol. 125, n° 1, p. 199-205, Jan 2015.
- [26] R. P. Nelson *et al.*, "Prognostic biomarkers for acute graft-versus-host disease risk after cyclophosphamide-fludarabine nonmyeloablative allotransplantation", *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 20, n° 11, p. 1861-1864, nov. 2014.



- [27] "CRYOSTEM", *CRYOSTEM*. [Online]. Available at: <http://www.cryostem.org/fr/>. [Consulted: 13-August-2018].
- [28] R. Storb *et al.*, "Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia", *N. Engl. J. Med.*, vol. 314, n° 12, p. 729-735, Mar 1986.
- [29] A. Bertaina and M. Andreani, "Major Histocompatibility Complex and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Beyond the Classical HLA Polymorphism", *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, n° 2, Feb 2018.
- [30] S. Spellman *et al.*, "Effects of mismatching for minor histocompatibility antigens on clinical outcomes in HLA-matched, unrelated hematopoietic stem cell transplants", *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 15, n° 7, p. 856-863, Jul 2009.
- [31] J. H. F. Falkenburg, L. van de Corput, E. W. A. Marijt, et R. Willemze, "Minor histocompatibility antigens in human stem cell transplantation", *Exp. Hematol.*, vol. 31, n° 9, p. 743-751, Sep 2003.
- [32] J. E. Levine *et al.*, "A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study", *Lancet Haematol.*, vol. 2, n° 1, p. e21-29, Jan 2015.
- [33] S. Paczesny *et al.*, "National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2014 Biomarker Working Group Report", *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 21, n° 5, p. 780-792, May 2015.
- [34] S. Paczesny, "Discovery and validation of graft-versus-host disease biomarkers", *Blood*, vol. 121, n° 4, p. 585-594, Jan 2013.
- [35] S. Paczesny, "Biomarkers for posttransplantation outcomes", *Blood*, vol. 131, n° 20, p. 2193-2204, May 2018.
- [36] E. W. Petersdorf *et al.*, "High HLA-DP Expression and Graft-versus-Host Disease", *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, n° 7, p. 599-609, Aug 2015.
- [37] R. Kakkar and R. T. Lee, "The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker", *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 7, n° 10, p. 827-840, Oct 2008.
- [38] J. Zhang *et al.*, "ST2 blockade reduces sST2-producing T cells while maintaining protective mST2-expressing T cells during graft-versus-host disease", *Sci. Transl. Med.*, vol. 7, n° 308, p. 308ra160, Oct 2015.
- [39] C. G. Kanakry, E. J. Fuchs, et L. Luznik, "Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation", *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 13, n° 1, p. 10-24, Jan 2016.
- [40] L. Brunello *et al.*, "Haplo-identical allografting with post-transplant cyclophosphamide in

high-risk patients”, *Ann. Hematol.*, Jul 2018.

[41] T. M. Robinson *et al.*, “Related donor transplants: has posttransplantation cyclophosphamide nullified the detrimental effect of HLA mismatch?”, *Blood Adv.*, vol. 2, n° 11, p. 1180-1186, Jun 2018.

[42] S. R. McCurdy et E. J. Fuchs, “Comparable Outcomes for Hematologic Malignancies after HLA-Haploidentical Transplantation with Posttransplantation Cyclophosphamide and HLA-Matched Transplantation”, *Adv. Hematol.*, vol. 2015, p. 431923, 2015.

[43] C. G. Kanakry *et al.*, “Plasma-derived proteomic biomarkers in human leukocyte antigen-haploidentical or human leukocyte antigen-matched bone marrow transplantation using post-transplantation cyclophosphamide”, *Haematologica*, vol. 102, n° 5, p. 932-940, 2017.

[44] A. Hanoteau, C. Henin, et M. Moser, “L’immunothérapie au service de la chimiothérapie, de nouvelles avancées”, *MS Médecine Sci. ISSN Pap. 0767-0974 ISSN Numér. 1958-5381 Vol 32 N° 4 P 353-361*, 2016.

[45] J. M. Magenau *et al.*, “Frequency of CD4(+)CD25(hi)FOXP3(+) regulatory T cells has diagnostic and prognostic value as a biomarker for acute graft-versus-host-disease”, *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.*, vol. 16, n° 7, p. 907-914, Jul 2010.

[46] A. Ramadan *et al.*, “Specifically differentiated T cell subset promotes tumor immunity over fatal immunity”, *J. Exp. Med.*, vol. 214, n° 12, p. 3577-3596, Dec 2017.

[47] J. F. Camargo et K. V. Komanduri, “Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation”, *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.*, vol. 10, n° 4, p. 233-238, Dec 2017.

[48] S. T. Chan and A. C. Logan, “The clinical impact of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: Why the quest for meaningful prophylaxis still matters”, *Blood Rev.*, vol. 31, n° 3, p. 173-183, May 2017.

[49] V. Mehraj, R. Ponte, et J.-P. Routy, “The Dynamic Role of the IL-33/ST2 Axis in Chronic Viral-infections: Alarming and Adjuvanting the Immune Response”, *EBioMedicine*, vol. 9, p. 37-44, Jul 2016.

[50] T. Nabekura, J.-P. Girard, et L. L. Lanier, “IL-33 receptor ST2 amplifies the expansion of NK cells and enhances host defense during mouse cytomegalovirus infection”, *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 194, n° 12, p. 5948-5952, Jun 2015.

[51] M. De la Fuente, T. T. MacDonald, and M. A. Hermoso, “The IL-33/ST2 axis: Role in health and disease”, *Cytokine Growth Factor Rev.*, vol. 26, n° 6, p. 615-623, Dec 2015.

[52] A. M. Ramadan *et al.*, “From proteomics to discovery of first-in-class ST2 inhibitors active in vivo”, *JCI Insight*, vol. 3, n° 14, Jul 2018.

[53] L. Vrancken, L. Delens, Y. Beguin, F. Baron, et S. Servais, “Les lymphocytes T dans la GVHD

après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques: implications pour de nouvelles stratégies de prévention”, vol. 11, p. 8, 2017.

[54] W. Fingrut, K. Rikhranj, and D. Allan, “Targeted recruitment of male donors for allogeneic haematopoietic cell transplantation: A review of the evidence”, *Vox Sang.*, vol. 113, n° 4, p. 307-316, May 2018.

[55] A. G. S. van Halteren, M. P. Dierselhuis, T. Netelenbos, et M. Fechter, “Donor parity no longer a barrier for female-to-male hematopoietic stem cell transplantation”, *Chimerism*, vol. 5, n° 2, p. 56-58, 2014.

[56] H. T. Kim *et al.*, “Donor and recipient sex in allogeneic stem cell transplantation: what really matters”, *Haematologica*, vol. 101, n° 10, p. 1260-1266, 2016.

[57] “Critères de choix et de sélection du donneur HLA géno- ou phéno-identique 10/10”, *Hématologie*, n° S3, p. 92-93, Dec 2015.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.