HAL
open science

Greffe allogénique de cellules souches hematopoïétiques utilisant un donneur haploidentique versus non apparenté chez des patients de moins de 60 ans atteints d'hémopathies malignes : une expérience monocentrique de 209 malades

Thomas Pagliardini

To cite this version:

Thomas Pagliardini. Greffe allogénique de cellules souches hematopoïétiques utilisant un donneur haploidentique versus non apparenté chez des patients de moins de 60 ans atteints d'hémopathies malignes : une expérience monocentrique de 209 malades. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02315534

HAL Id: dumas-02315534

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02315534

Submitted on 14 Oct 2019

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 Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine

THÈSE

En vue de l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Délivré par l'Université Nice Sophia-Antipolis - Faculté de médecine de Nice
Discipline de spécialité : D.E.S Hématologie
Année 2018

Présentée et soutenue publiquement à Nice le 19 septembre 2018 par

PAGLIARDINI Thomas
Né le 02/08/1987 à Toulouse

GREFFE ALLOGÉNIQUE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES UTILISANT UN DONNEUR HAPLOIDENTIQUE VERSUS NON APPARENTÉ CHEZ DES PATIENTS DE MOINS DE 60 ANS ATTEINTS D'HÉMOPATHIES MALIGNES

Une expérience monocentrique de 209 malades.

Jury

Directeur de thèse	**Monsieur DEVILLIER Raynier** Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier
Président du jury	**Monsieur ROHRLICH Pierre-Simon** Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Membres du jury	**Monsieur CLUZEAU Thomas** Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
	Monsieur DELLAMONICA Jean Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
	Monsieur RE Daniel Praticien Hospitalier

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	**M. BAQUÉ Patrick**
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M DELLAMONICA Jean Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
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

Professeurs Honoraires

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

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

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

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
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)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
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	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
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.	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.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
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)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 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	Ophtalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
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.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (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)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 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

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
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-VANDENBOS 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	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactérilogie-virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
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)
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)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	HURST Samia	Thérapeutique (48.04)
M.	PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 12

LISTE DES ABREVIATIONS 14

PREAMBULE 15

PARTIE A - INTRODUCTION GENERALE 16

I - GREFFE ALLOGENIQUE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES 16

I-1 - DEFINITION 16

I-2 - HISTOIRE 16

I-3 - PRINCIPES 20

I-4 - INDICATIONS 21

I-5 - SYSTEME HLA 22

I-6 - SOURCES CELLULAIRES 24

I-7 - CHOIX DU DONNEUR 26

I-8 - LES COMPLICATIONS 28

I-9 - CONDITIONNEMENTS 31

II - LA REACTION DU GREFFON CONTRE L'HOTE 36

II-1 - DEFINITION 36

II-2 - PHYSIOPATHOLOGIE 36

II-3 - SYNDROMES CLINIQUES ET CLASSIFICATIONS 37

II-4 - TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE 38

II-5 - PRINCIPES DU TRAITEMENT CURATIF 43

III - ALLOGREFFE HAPLO-IDENTIQUE 45

III-1 - PRINCIPE 45

III-2 - HISTOIRE 45

III-3 - STRATEGIES MODERNES 45

III-4 - RATIONNEL BIOLOGIQUE DU CYCLOPHOSPHAMIDE POST GREFFE 50

III-5 - PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENTS 50

III-6 - EVOLUTION DE L'UTILISATION DES GREFFES HAPLO IDENTIQUES 51

III-7 - OBJET D'ETUDE : GREFFE HAPLO-IDENTIQUE ET HIERARCHIE DE CHOIX DU DONNEUR 52

IV - REFERENCES 55

V – ANNEXES 71

ANNEXE 1 - PHYSIOPATHOLOGY OF GVHD 71

ANNEXE 2 - GLUCKSBERG GLOBAL SCORE OF SEVERITY OF ACUTE GVHD 72

ANNEXE 3 - NIH GLOBAL SCORE OF SEVERITY OF CHRONIC GVHD 73

ANNEXE 4 - COMMONLY USED HLA-HAPLOIDENTICAL ALLO-SCT PLATFORM 74

ANNEXE 5 - PRINCIPALES ETUDES SUR LA GREFFE HAPLOIDENTIQUE AVEC PT-CY 75

ANNEXE 6 - SELECTIVE ALLO-DEPLETION WITH POST-TRANSPLANTATION 76

PARTIE B - ARTICLE UNDER REVIEW IN BONE MARROW TRANSPLANT JOURNAL (BMT) 77

ABSTRACT 78

INTRODUCTION 79

METHODS 79

RESULTS 82

DISCUSSION 85

ACKNOWLEDGMENTS 88

REFERENCES 89

TABLE 1 - PATIENTS AND TRANSPLANTATION CHARACTERISTICS 94

TABLE 2 - UNIVARIATE ANALYSES OF OUTCOME 95

TABLE 3 - MULTIVARIATE ANALYSIS SHOWING THE IMPACT OF THE DONOR 96

FIGURE 1 97

FIGURE 2 98

FIGURE 3 99

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury : Monsieur le Professeur Pierre Simon Rohrlich, Président du jury, Monsieur le Professeur Thomas Cluzeau, Monsieur le Professeur Jean Dellamonica, Mr le Docteur Daniel Ré, pour avoir participé à ma formation d'hématologiste et pour avoir accepté d'évaluer ce travail final de thèse.

A mon Directeur de Thèse Dr Raynier Devillier, pour ta confiance et le temps que tu as consacré à m'accompagner. Ton exigence et ta volonté de transmettre ont su nourrir mes réflexions et m'apporter les outils et les connaissances indispensables à la conduite de ce travail.

Au Professeur Pierre-Simon Rohrlich et au Dr Faezeh Legrand pour votre confiance et votre soutien tout au long de mon apprentissage en Hématologie. Vous m'avez transmis les valeurs d'un engagement passionné au service d'un idéal de soin performant.

Aux Professeurs Didier Blaise, Christian Chabannon et Daniel Olive pour m'avoir offert l'opportunité d'enrichir ma formation dans les domaines de l'allogreffe, de la thérapie cellulaire et de l'immunothérapie. Vous m'avez transmis les valeurs de rigueur et d'abnégation nécessaires au développement de projets médicaux-scientifiques. C'est avec grand enthousiasme que je poursuivrai les travaux initiés.

A tous les médecins, biologistes, infirmiers, aides-soignants, pharmaciens, kinésithérapeutes, psychologues, techniciens et secrétaires médicaux que j'ai pu rencontrer au cours de mon internat et avec lesquels j'ai toujours eu le plaisir d'apprendre, d'échanger et de partager des instants de vie singuliers. Aux services d'hématologie, à la réanimation médicale et aux laboratoires

d'immunologie et de génétique des tumeurs solides du CHU de Nice. Au service de médecine interne, d'oncologie et d'hématologie du CH d'Antibes. Au service de greffe de thérapie cellulaire de l'institut Paoli Calmettes de Marseille ainsi qu'au laboratoire d'immunologie des tumeurs du centre de recherche sur le cancer de Marseille.

A mes co-internes et aux équipes de nuit pour ces longues gardes, pour ces week-ends partagés, pour nos épopées médicales solidaires.

A mes proches, Alice, ma famille et mes amis, pour vos encouragements, votre affection et votre soutien constant tout au long de ces années.

A mon grand-père Victor.

LISTE DES ABREVIATIONS

Allo-CSH	Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques
ATG	Anti-thymoglobuline
BU	Busulfan
CIBMTR	“Center for international blood and marrow transplant research”
CIR	“Cumulative Incidence of Relapse”
CMH	Complexe majeur d’histocompatibilité
CY	Cyclophosphamide
CsA	Ciclosporine A
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSP	Cellules souches périphériques
EBMT	“European group for blood and marrow transplantation”
G-CSF	“Granulocyte-Colony-Stimulating-factor”
FLU	Fludarabine
GVHD	“Graft versus Host Disease”
GVL	“Graft Versus Leukemia ”
Haplo-SCT	“Haplo Stem Cell Transplant”
HCT-CI	“Hematopoietic Cell Transplant – Comorbidity Index”
GRFS	“GVHD Relapse Free Survival”
HLA	“Human leukocyte antigen”
HRD	“Haploidentical Related Donor”
ICN	Inhibiteurs de la calcineurine
ICT	Irradiation corporelle totale
MAC	“Myeloablative conditioning regimen”
MEL	Melphalan
MMF	Mycophenolate mofetil
MO	Moelle osseuse
MSD	“Matched Sibling Donor”
MTX	Méthotrexate
NIH	“National Institutes of Health”
NMAC	“Non Myéloablative Conditionning regimen”
NRM	“Non Relapse Mortality ”
OS	“Overall Survival”
PFS	“Progression Free Survival”
PT-Cy	“Post Transplant Cyclophosphamide”
RIC	“Reduced Intensity Conditioning ”
SAL	Sérum Anti-Lymphocytaire
Tac	Tacrolimus
TT	Thiotepa
UD	Donneur HLA compatible non apparenté “Unrelated Donor”
USP	Unité de Sang Placentaire

PREAMBULE

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) est une thérapie curative couramment utilisée dans le traitement des patients atteints d'hémopathies malignes ou non malignes[1]. Dans le cadre d'hémopathies malignes, l'efficacité anti-tumorale de l'allo-CSH repose à la fois sur un effet cytoréducteur lié au conditionnement (radiothérapie et/ou chimiothérapie) et sur un effet immunologique lié à la reconnaissance et à la destruction par les cellules immunitaires du donneur des cellules tumorales du receveur : effet du greffon contre la leucémie (GVL « graft versus leukemia »)[2]**.** Cette procédure d'immunothérapie anti-tumorale peut également s'accompagner d'une réaction immunologique adverse liée à la reconnaissance et à la destruction des tissus et organes du receveur par les cellules du donneur : la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD « graft versus host disease »). La GVHD représente la complication majeure de l'allo-CSH et est associée à une morbi-mortalité importante[3]. Elle constitue ainsi un obstacle à l'élargissement des indications d'allo-CSH. Dans ce contexte, les protocoles de recherche clinique s'emploient depuis des années à optimiser les plateformes d'allo-CSH afin de stimuler les effets de GVL sans induire de GVHD. Historiquement, les greffes réalisées à partir de donneurs apparentés compatibles (MSD) ont permis d'obtenir les meilleurs résultats au regard des taux de survie et de GVHD[1]. Cependant, la disponibilité de ces donneurs est limitée. En l'absence de MSD, l'utilisation de donneurs non apparentés compatibles (UD), issus de registres internationaux, constitue l'alternative traditionnelle. Le développement récent de nouvelles techniques permettant l'utilisation de donneurs apparentés partiellement compatibles, appelés haplo-identiques (HRD), pose la question de la hiérarchie du choix du donneur en l'absence de MSD. Ainsi, l'objectif général de ce travail de thèse était d'analyser l'expérience récente du développement de la greffe haplo-identique (haplo-SCT) au centre de lutte contre le cancer de Marseille (Institut Paoli-Calmettes).

PARTIE A - INTRODUCTION GENERALE

I - GREFFE ALLOGENIQUE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES

I-1 - Définition

L'allo-CSH est une thérapie efficace et curative pour de nombreuses hémopathies, malignes et non malignes. Elle est basée sur l'administration au patient d'un conditionnement par irradiation corporelle totale et/ou par chimiothérapie, suivie par l'injection d'un greffon de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogéniques. Historiquement, le rôle du conditionnement était triple : l'éradication des cellules tumorales de l'hémopathie sous-jacente, un rôle immunosuppresseur afin de prévenir le rejet du greffon, et enfin, la destruction des CSH du receveur (myéloablation) afin que les CSH du donneur puissent s'implanter. Initialement, le greffon était utilisé comme traitement de support au conditionnement myéloablatif nécessaire à la récupération hématopoïétique, l'efficacité anti-tumorale de l'allogreffe reposant sur la cytotoxicité du conditionnement. La réalité d'un effet anti-tumoral GVL a été établi il y a trois décennies[2] permettant progressivement le développement de conditionnements de toxicité réduite (non myéloablatif) et l'élargissement des indications. Aujourd'hui, l'allo-SCT est utilisée comme principale forme d'immunothérapie allogénique adoptive anti-tumorale.

I-2 - Histoire

L'histoire de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est résumée dans la figure 1. En 1939, Osgood et al. ont rapporté la première tentative de transfusion de moelle osseuse pour traiter un cas d'aplasie médullaire[4].

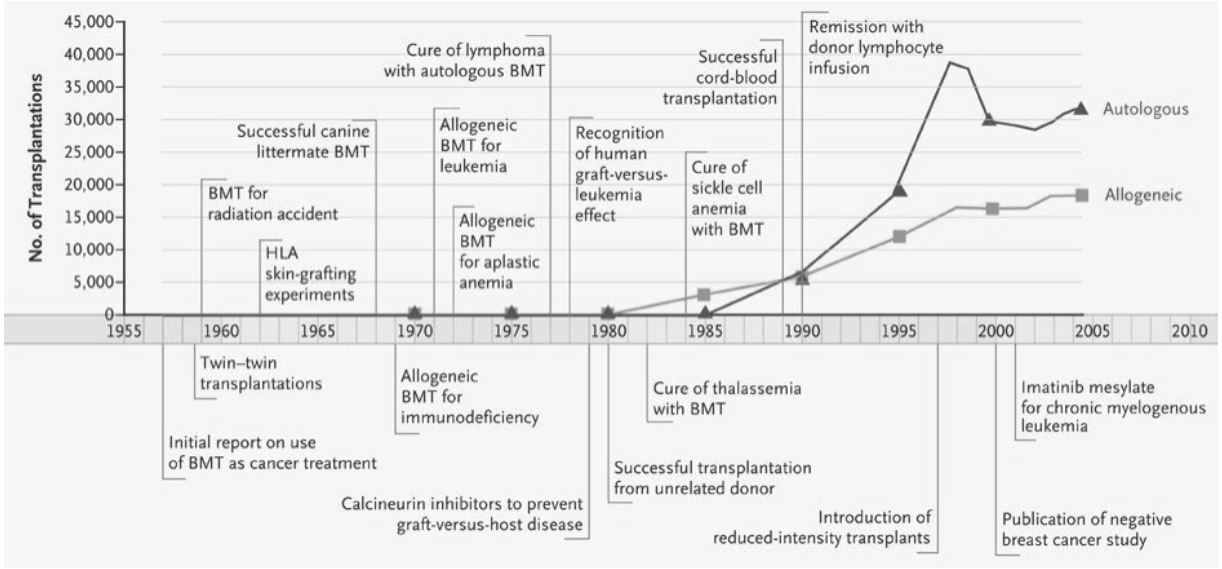


Figure 1 : Histoire de l'allo-CSH, Appelbaum et al. *NEJM*, 2007.

❖ Après-guerre : Découvertes précliniques

Les événements nucléaires au Japon et la crainte d'une guerre atomique ont stimulé les travaux sur les effets biologiques de l'irradiation, et permis des avancées indispensables au développement de l'allogreffe de moelle. Ainsi, en 1949, Jacobson et al. ont montré chez la souris que la radioprotection du tissu permettait de prévenir la myélosupression induite par une irradiation corporelle totale (ICT)[5]. Lorentz et al. ont rapporté que la transfusion de cellules de rate ou de moelle osseuse après l'ICT permettait d'obtenir le même effet[6]. Dès 1956, Barnes et al. ont fait l'hypothèse d'une efficacité thérapeutique de l'allogreffe de moelle osseuse. Leurs travaux ont mis en évidence dans un modèle murin qu'une ICT suivie de l'administration intra-veineuse (IV) de moelle osseuse permettait de traiter une leucémie[7]. Thomas et al. à Seattle ont réalisé les premières transplantations de moelle osseuse chez le chien après ICT et ont posé les bases de procédures cliniques de greffes de moelle osseuse[8]. Cette période a également été marquée par la description, lors de l'utilisation de moelles allogéniques, d'une complication appelée à l'époque

« seconde maladie », identifiée aujourd'hui comme étant la GVHD.

❖ **1957 - 1970 : Premiers essais cliniques**

En 1957, Thomas et Ferrebee ont décrit une nouvelle approche radicale du traitement du cancer, basée sur une ICT suivie de la perfusion intraveineuse de moelle osseuse. L'article a rapporté l'expérience de six patients. Bien que les transfusions n'aient pas été accompagnées d'effets indésirables graves, seuls deux patients ont eu des greffes de moelle transitoirement détectables, et aucun n'a survécu au-delà de 100 jours[9]. Les premières preuves cliniques de l'intérêt d'une transfusion de moelle osseuse après ICT pour permettre la reconstitution hématologique ont été apportées par la même équipe 2 ans plus tard, à partir d'un modèle de greffe syngénique[10]. Ainsi, deux patients atteints de leucémies aigües lymphoblastiques (LAL) ont bénéficié d'une greffe de moelle osseuse après une ICT à partir d'un donneur gémellaire, permettant la reconstitution hématologique mais n'empêchant pas le décès par rechute. La même année, en France, Georges Mathé a rapporté l'utilisation d'une greffe de moelle osseuse chez 6 patients yougoslaves victimes d'accidents d'irradiation ayant permis la reconstitution hématopoïétique et la survie de 4 d'entre eux [11]**.** En 1965, Mathé et al. ont été les premiers à décrire des prises de greffes allogéniques à long terme, se traduisant par un chimérisme, une tolérance et une efficacité anti-leucémique[12]. Entre 1960 et 1970, les tentatives d'allogreffes de moelle osseuse se sont multipliées en Europe et aux Etats-Unis. Ainsi en 1970, Bortin et al. ont rapporté une série de 203 greffes réalisées entre 1958 et 1968. Cependant, seuls 3 patients étaient toujours vivants lors de la publication, les décès étant causés par l'échec de prise de greffe, la GVHD ou la rechute[13]. Ces résultats ont ralenti les développements cliniques de la greffe de moelle, et souligné les problèmes de compréhension des systèmes de compatibilité entre donneur et receveur.

❖ **1958 : Découverte du système HLA**

La découverte en 1958 du système des antigènes des leucocytes humains (HLA) par le Professeur Jean Dausset (Prix Nobel de médecine en 1980) a progressivement permis de définir la compatibilité entre donneurs et receveurs[14]. Ainsi, l'utilisation de donneurs apparentés HLA identiques a permis de diminuer le risque de rejet et de GVHD. En 1986, ayant l'assurance que les techniques biologiques étaient désormais en mesure d'établir une compatibilité immunologique fiable entre donneur et receveur, et fort du succès du réseau « France-Transplant » dédié aux activités de greffe d'organes, Dausset a fondé l'association « France Greffe de Moelle ». Elle aura pour finalité de coordonner l'activité de l'ensemble des acteurs de la greffe de moelle en constituant notamment un fichier centralisé des donneurs et permettra ainsi le développement des greffes non apparentées HLA compatibles (UD « unrelated donor »).

❖ **1970 - 2000 : Progrès des traitements immunosuppresseurs et des conditionnements**

Parallèlement aux avancées dans la compréhension des règles immunologiques régissant la compatibilité des greffes de moelle, la poursuite des travaux dans les modèles animaux a permis d'améliorer les stratégies d'allogreffe. L'utilisation de médicaments immunosuppresseurs a permis de diminuer l'incidence de GVHD. Ainsi, Storb et Thomas ont montré dans un modèle canin l'intérêt d'administrer du méthotrexate après greffe pour la prévention de la GVHD[15]. Santos et al. ont également rapporté dans un modèle murin que l'utilisation de cyclophosphamide dans le conditionnement permettait de renforcer l'immunosuppression en parallèle de la myélosuppression de l'ICT[16]**.** Ils ont également été les premiers à proposer l'utilisation du busulfan (agent alkylant) dans les conditionnements en remplacement de l'ICT afin de diminuer la toxicité de la procédure[17].

I-3 - Principes

Les principales étapes de l'allogreffe sont résumées dans la **figure 2.** L'indication d'allogreffe dépend des caractéristiques de la maladie (1). Le bilan de faisabilité tient compte de l'état général du patient, de l'âge et/ou de l'existence de comorbidités (Score de Sorror ou HCT-CI « hematopoietic cell transplantation comorbidity index ») (2). L'identification d'un donneur constitue l'étape critique préalable à la mise en place de la procédure. Une fois le patient qualifié et le donneur recruté, l'allo-CSH débute par l'administration d'un conditionnement par ICT et/ou chimiothérapie (3) suivie par la réinjection du greffon (4). Il s'ensuit une période d'aplasie plus ou moins prolongée selon l'intensité du conditionnement, le type de donneur et la source cellulaire. Des soins de supports permettent de lutter contre les complications immédiates liées à la chimiothérapie : prophylaxie et traitement des infections ; supports transfusionnels et nutritionnels. (5) En parallèle, un traitement immunosuppresseur est initié afin de prévenir le rejet du greffon et la survenue de la GVHD.

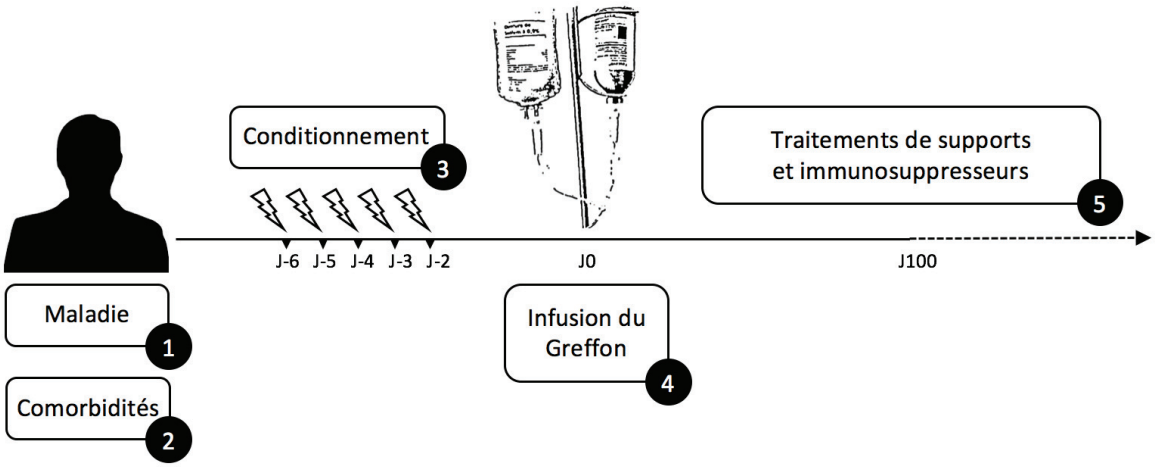


Figure 2 : Schéma des principales étapes de l'allogreffe

I-4 - Indications

En 2016, le rapport annuel d'activité de l'EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplant) totalisait 17 641 transplantations allogéniques réalisées par 679 équipes dans 40 pays européens et 9 pays affiliés[18]. Les proportions relatives des indications d'allo-CSH sont résumées dans la **figure 3**. Les hémopathies myéloïdes représentaient les principales causes de greffes allogéniques (55%) : leucémie myéloïde aigüe (AML) (38%) ; syndrome myélodysplasique (MDS/MPN) (11%) ; néoplasies myéloprolifératives (MPN) (4%). Les hémopathies lymphoïdes constituaient 28% des indications, notamment la leucémie aigüe lymphoblastique (16%) et le lymphome non hodgkinien (8%). Les hémopathies non malignes représentaient 11% des indications notamment les aplasies médullaires (5%) et les thalassémies (3%).

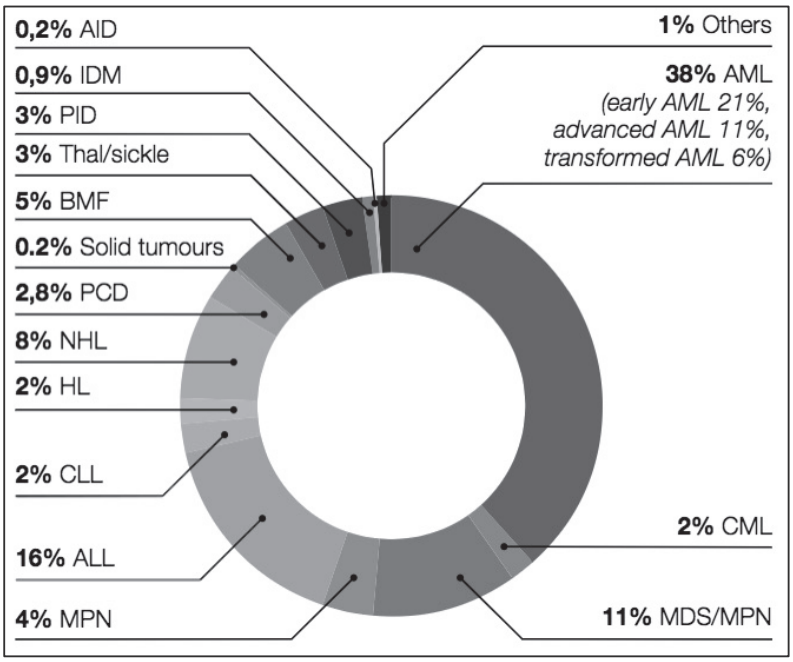


Figure 3 : Proportions relatives d'indications d'allogreffe en 2016 en Europe, EBMT *annual report* 2017.

D'un point de vue général, les indications tiennent compte : (1) de la pathogénèse impliquant ou non le compartiment des cellules souches hématopoïétiques ; (2) des caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de l'hémopathie ; (3) de l'existence de thérapeutiques conventionnelles curatives et/ou de traitements de rattrapages en cas de récidive ; (4) du stade d'évolution de la maladie ; (5) de l'existence de révolutions thérapeutiques. Ainsi les pathologies myéloïdes, cumulant une atteinte du compartiment des cellules souches hématopoïétiques, un haut risque de récidive malgré l'efficacité initiale des chimiothérapies et une absence de thérapeutique efficace en cas de récidive, représentent les principales indications d'allogreffe comme traitement de consolidation. A contrario, dans le cadre des hémopathies lymphoïdes, l'allogreffe de CSH est souvent proposée en dernière intention dans le cadre de récidives et après utilisation des solutions conventionnelles combinant chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapies spécifiques et processus d'intensifications avec support de CSH autologues. Enfin, les innovations thérapeutiques ont réduit certaines indications. Ainsi, la leucémie myéloïde chronique ne représente plus que 3% des allo-CSH depuis l'avènement des inhibiteurs de tyrosine-kinase (TKI) alors qu'elle constituait son seul traitement curatif. De même, les thérapies ciblées et immunothérapies spécifiques modifient actuellement la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique, de la maladie de Hodgkin ou du myélome.

I-5 - Système HLA

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ou système HLA chez l'homme, détermine la compatibilité donneur-receveur[19]. 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 est assurée par

les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). L'extrême diversité (polymorphisme génétique) du CMH en fait également le déterminant principal de l'acceptation (histocompatibilité) ou du rejet des greffes entre donneur et receveur, ce qui fut à l'origine de sa découverte par Jean Dausset et de sa dénomination. Ainsi, le CMH humain est-il dénommé HLA (Human Leukocyte Antigen), la première molécule d'histocompatibilité identifiée ayant été un antigène leucocytaire.

Le CMH regroupe un ensemble de plus de 200 gènes disposés sur le bras court du chromosome 6. Cette région chromosomique est divisée en 3 parties appelées HLA : HLA de classe I contenant les gènes HLA-A, -B et -C ; HLA de classe II contenant les gènes HLA-DR et -DQ ; et HLA de classe III contenant entre autres les gènes codant pour des protéines du complément. Les gènes du système HLA sont très polymorphes, exprimés de façon codominante et sont transmis à la descendance par haplotype complet[20].

Les molécules HLA de classe I sont exprimées sur la plupart des cellules nucléées de l'organisme et les plaquettes. Elles consistent en l'association d'une protéine invariante codée par le chromosome 15, la β2 microglobuline, et d'une chaîne polypeptidique α très polymorphe. L'association de ces 2 protéines forme un hétérodimère transmembranaire qui présente les peptides antigéniques aux lymphocytes T CD8+ afin de les activer. Les molécules HLA de classe II sont exprimées principalement par les cellules phagocytaires et présentatrices d'antigène et phagocytaires : macrophage, cellules dendritiques, lymphocytes B et T activés. Elles sont constituées de 2 chaines polypeptidiques polymorphes α et β qui s'associent en un hétérodimère transmembranaire, présentant des peptides antigéniques aux lymphocytes T CD4+.

Le système HLA a un rôle crucial dans l'allo-CSH[14]. En effet, la reconnaissance par les

lymphocytes T du receveur des molécules du CMH des cellules du donneur peut conduire à la lyse des cellules transplantées et ainsi entraîner le rejet de greffe. Les lymphocytes T du donneur peuvent eux reconnaître le HLA du receveur comme étranger et engendrer la GVHD.

I-6 - Sources cellulaires

Les cellules souches hématopoïétiques allogéniques du donneur permettent l'établissement du greffon chez le receveur. Ainsi, la prise de greffe se traduit par l'existence initiale d'un chimérisme hématopoïétique chez le receveur. La coexistence transitoire des CSH du donneur et du receveur doit évoluer vers un chimérisme 100% donneur traduisant l'implantation durable du greffon. Il existe 3 sources de CSH différentes : (1) moelle osseuse (MO) ; (2) cellules souches périphériques (CSP) ; (3) unité de sang placentaire (USP). En fonction de la source cellulaire choisie, on distingue des variations procédurales importantes tant dans l'acte de prélèvement que dans les manipulations du produit cellulaire prélevé. La composition cellulaire du produit est également différente, avec des conséquences cliniques chez le receveur[21,22].

- **Moelle Osseuse (MO)**

Historiquement, le prélèvement de moelle osseuse (PMO) a été la première technique. La procédure est réalisée sous anesthésie générale et consiste à aspirer de la MO à l'aide de trocarts directement au niveau des crêtes iliaques postérieures. La qualité du greffon est évaluée par la quantification du nombre total de cellules nucléées (CNT) prélevées, rapporté au poids du receveur, les valeurs cibles étant comprises entre 2 et 4.10^8 CNT/Kg. Cette technique comporte plusieurs limites : anesthésie générale ; aspects logistiques souvent contraignants ; qualité du greffon parfois insuffisante, la concentration en CSH étant limitée par le volume maximal de moelle prélevé

(20ml/kg de poids du donneur). Cette technique est toujours considérée comme référence mais actuellement supplantée par l'utilisation de CSH du sang périphérique collectées par aphérèse.

- **Cellules souches hématopoïétiques collectées par aphérèse : Cellules Souches Périphériques (CSP)**

C'est aujourd'hui la technique la plus communément utilisée[23]. Un traitement de mobilisation (G-CSF : granulocyte-colony stimuling factor) est administré au donneur afin de permettre le passage des CSH de la moelle osseuse vers le sang périphérique[24]. La présence transitoire de CSH dans le sang est évaluée par la quantification des cellules exprimant le phénotype CD34+. Le recueil du greffon est réalisé après mobilisation par technique d'aphérèse. La technique de cytaphérèse permet une séparation des différents éléments cellulaires sanguins sur la base des propriétés physiques de taille et de densité dans un circuit extracorporel[25]. Cette procédure permet de collecter, chez la majorité des donneurs, une quantité de cellules CD34+ suffisante pour une allogreffe (4-8.10^6 CD34/kg) à l'issue d'une ou deux aphérèses. L'appellation finale de cellules souches périphériques (CSP) fait référence au procédé de recueil.

- **Unité de sang placentaire (USP)**

Le sang placentaire contient une petite proportion de CSH circulantes. Il peut être prélevé par ponction de la veine ombilicale à l'issue d'un accouchement. Le produit cellulaire contenant une quantité de CNT ou CD34+ suffisante est qualifié puis inscrit sur les registres internationaux et cryopréservé dans des banques d'USP. Deux caractéristiques sont principalement prises en compte pour leur choix : le degré de compatibilité HLA et la richesse cellulaire de l'USP[26,27]. Du fait de l'immaturité des cellules immunitaires à la naissance, les réactions de GVHD sont moins

fréquentes. Ainsi, les critères de compatibilité HLA entre le receveur et l'USP sons moins strictes. De plus, la rapidité d'accès aux USP est un avantage majeur, notamment dans le cadre des situations d'urgence. Néanmoins, la fréquence élevée de non prises de greffes ainsi que les complications infectieuses graves et fréquentes sont les principales complications des greffes d'USP. Elles sont toutes deux liées à la faible quantité des effecteurs immuns, ainsi qu'à leur immaturité. Ces inconvénients ont ralenti le développement des allogreffes d'USP, au profit du développement d'autres alternatives telles que les greffes à partir de donneur HLA non compatibles intra familiaux (haploidentique).

I-7 - Choix du donneur

La sélection du donneur a un rôle déterminant sur le devenir de la greffe. Une compatibilité HLA optimale étant recherchée, les donneurs HLA identiques intrafamiliaux (MSD : « matched sibling donor ») sont privilégiés (appelés aussi donneurs « génoidentiques »). Le système HLA étant exprimé de façon codominante et transmis par haplotype complet, la probabilité pour un patient d'avoir un donneur HLA identique est de 25% pour chaque membre de sa fratrie (**figure 4)**.

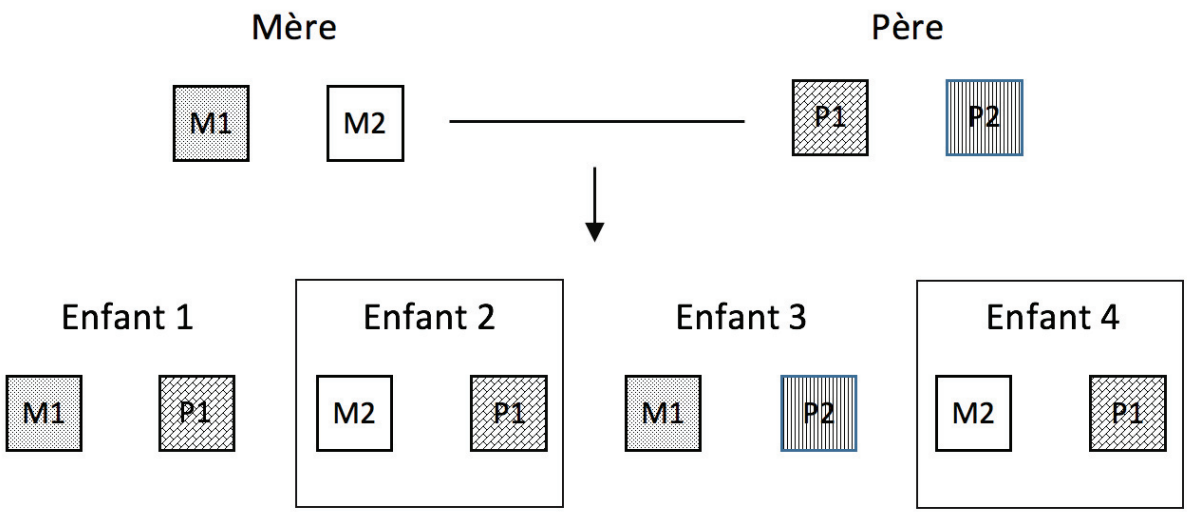


Figure 4 : Compatibilité HLA. Dans cette illustration, chacun des parents transmet un haplotype à chaque enfant, avec un total de 4 combinaisons possibles. Les frères et sœurs ont une chance sur 4 (25%) d'avoir un HLA identique. Les enfants 2 et 4 ont les mêmes gènes HLA et sont considérés HLA compatibles (génoidentique). Les enfants 1 et 2 ou 1 et 3 n'ont qu'un seul haplotype en commun et sont considérés HLA partiellement compatibles (haplo-identique).

Au total, 30% des patients seulement ont un donneur HLA identique apparenté disponible. En l'absence de donneur compatible dans la fratrie, une recherche est lancée au niveau des fichiers internationaux afin d'identifier un donneur HLA identique non apparenté (UD : Unrelated Donor). Ces fichiers comptent actuellement plus de 28 millions de donneurs potentiels dans le monde dont 300 000 en France. Les progrès du typage HLA ont permis d'améliorer le devenir des patients allogreffés à partir d'un donneur de fichier[28]. En Europe, le gold standard pour le choix d'un donneur non apparenté est un donneur 10/10 (UD10/10 ou phénoidentique). Ainsi, le typage haute résolution est réalisé au niveau allélique pour les 5 gènes HLA-A, -B, -C, -DR et –DQ présents en 2 exemplaires pour chaque individu. Le devenir des patients après une greffe à partir d'un UD10/10 a été rapporté comparable à celui des patients ayant un donneur MSD dans le cadre du traitement de sujets jeunes et après administration d'un conditionnement myéloablatif [29]. Cependant, les taux de GVHD et de décès non liés à la rechute restent généralement plus élevés après une greffe

phénoidentique lorsqu'on considère les patients âgés et/ou l'utilisation de conditionnements d'intensité réduite. Par ailleurs, étant donné le polymorphisme des gènes HLA, la probabilité de trouver un UD10/10 est au mieux de 70%[30]. Lorsqu'il n'est pas possible d'identifier un UD10/10, le choix se portera alors sur l'utilisation d'un donneur de fichier 9/10 (UD9/10), ou l'utilisation d'USP en fonction de la disponibilité, de l'urgence de la greffe et de l'hémopathie. Chaque incompatibilité HLA est associée à une diminution de survie des patients après allo-CSH[31]. En particulier l'utilisation de greffons de CSP avec incompatibilité HLA-C est associée à un mauvais pronostic et doit être évitée[32]. L'utilisation des USP est résumée partie 1-6. Enfin, récemment, de nouvelles stratégies de greffes apparentées partiellement compatibles se sont développées. Ainsi, l'utilisation de donneurs apparentés haplo-identiques a longtemps été limitée par l'existence d'une réaction immunitaire toxique sévère et bidirectionnelle entre donneur et receveur. Des avancées significatives dans l'utilisation des traitements immunosuppresseurs ont permis le contrôle des réactions liées aux incompatibilités, et rendu crédible le développement des programmes de greffes haplo-identiques (cf. III).

I-8 - Les complications

L'allo-SCT est limitée par de nombreuses complications à l'origine d'une morbi-mortalité importante. Leur incidence et leur sévérité dépendent de nombreux paramètres : état général du patient ; âge ; comorbidités préexistantes (HCT-CI) ; caractéristiques de la maladie ; traitements préalables ; types de greffons ; compatibilité HLA ; type de conditionnements [33–37]. La rechute de l'hémopathie sous-jacente, la GVHD et les infections sont les principales causes de décès [38,39]. Le développement des conditionnements à intensité réduite, les travaux sur l'immunosuppression, l'amélioration de la prise en charge des complications infectieuses et des

soins de support ont progressivement permis de diminuer la morbi-mortalité. Ainsi, Gooley et al. ont comparé, dans une expérience monocentrique à Seattle, le devenir des patients ayant reçu une allogreffe entre 1993 et 1997 ou entre 2003 et 2007 : la seconde période était associée à une diminution de la mortalité non liée à la rechute (NRM : Non Relapse Mortality) de 52%, une diminution du risque de rechute (CIR) de 21% et une diminution de la mortalité globale (OS : Overall Survival) de 41%[40].

I-8-1 - Complications précoces

A la phase précoce, les infections (cf. *I-9-2*), la GVHD aigüe (cf. II) et la toxicité de la procédure représentent les principales complications. L'association du conditionnement à l'infusion du greffon et aux traitements immunosuppresseurs peut engendrer plusieurs réactions adverses : syndrome d'obstruction sinusoïdale[41], cystite hémorragique[42], syndrome d'hyperperméabilité capillaire, hémorragie alvéolaire diffuse[43] ou encore micro angiopathie thrombotique[43]. La plupart de ces complications surviennent dans les 100 premiers jours après la greffe et leur incidence reste limitée.

I-8-2 - Infections

L'allo-SCT est associée à une immunodéficience humorale et cellulaire profonde, prédisposant les patients au développement d'infections opportunistes, telles que des infections virales sévères (cytomégalovirus, adénovirus, virus BK, virus respiratoire communautaire [Grippe, VRS]), infections fongiques opportunistes (aspergillose, candidose, pneumocystose) et infections bactériennes multi-résistantes. Les déficits immunitaires préexistent généralement en raison de la maladie hématologique sous-jacente, mais s'aggravent avec la greffe, notamment du fait de l'utilisation d'immunosuppresseurs. En conséquence, les patients présentent systématiquement des

déficits immunitaires quantitatifs et qualitatifs, qui peuvent persister pendant des années après la transplantation. Les complications infectieuses suivent souvent un calendrier prévisible[44]. Selon le modèle proposé par Tomblyn et al. on distingue 3 phases[45].

- **Phase 1 : avant prise de greffe [0-45] jours.**

Cette période associant aplasie et toxicité digestive liées aux conditionnements est marquée par des infections dues à des agents pathogènes associés aux lésions muqueuses tels, que les bacilles Gram positif (BG+) ou Gram négatif (BG-), les champignons de la famille des Candida et les virus Herpès simplex (HSV).

- **Phase 2 : après prise de greffe [30-100] jours.**

La première réactivation du CMV peut se produire à la sortie d'aplasie (au moment de la prise de greffe) et coïncide avec des défauts profonds de l'immunité cellulaire (notamment T) et parfois avec l'association de GVHD aigüe. À cette période, les défauts de la reconstitution immunitaire combinés aux effets de l'immunosuppression prophylactique ou curative en cas de GVHD entraînent un risque accru d'infections opportunistes dues aux moisissures telles que l'aspergillose et aux virus respiratoires communautaires tels que la grippe et le VRS.

- **Phase 3 : phase tardive au-delà de 100 jours.**

Les risques d'infections opportunistes par les virus, champignons, parasites et bactéries encapsulées telles que Streptococcus persistent chez les patients avec une reconstitution immunitaire incomplète en particulier en cas de GVHD chronique.

I-8-3 - Complications tardives

Les complications tardives résultent généralement d'un processus multifactoriel, impliquant notamment la GVHD chronique, les défauts de reconstitution immunitaire et les effets à long terme des chimiothérapies et traitements immunosuppresseurs. Elles présentent une grande diversité en matière de fréquences, de facteurs de risques, de stratégies de préventions et de prises en charge thérapeutique. Les syndromes cliniques incluent des dysfonctionnements d'organes, des infections et des cancers secondaires. La mortalité toutes causes confondues chez les patients survivants à 2 ans post greffe reste deux fois plus élevée à 15 ans que dans la population générale[46]. La rechute de l'hémopathie (29%) et la GVH chronique (22%) sont les principales causes de décès prématurés[47].

Au total, des progrès majeurs au début du XIXe siècle ont permis de réduire la mortalité précoce liée à la toxicité des procédures d'allo-SCT[40]. Le développement des conditionnements d'intensité réduite et l'utilisation de donneurs alternatifs a permis d'accroitre la faisabilité de l'allogreffe. Aujourd'hui, les programmes visent à optimiser le suivi et la prise en charge à long terme afin de favoriser non seulement le rétablissement complet de l'état de santé, mais également une intégration familiale et sociale[48].

I-9 - Conditionnements

Les patients recevant une allo-SCT sont préparés par des combinaisons de chimiothérapie et/ou d'ICT, appelée conditionnement. Historiquement, cette procédure visait à réduire la charge tumorale et à supprimer le système immunitaire du receveur (myéloablation), afin de permettre la prise de greffe des CSH[49]. Les premiers conditionnements myéloablatifs, basés sur les

expériences liées aux accidents d'irradiation et aux modèles précliniques, ont utilisé l'ICT. En 2009, Bacigalupo et al. ont proposé de définir trois catégories de régimes de conditionnement, tenant compte de la durée de la période de cytopénies, et de la nécessité d'un soutien à la reconstitution hématopoïétique par administration de CSH, **figure 5.** Ainsi, on distingue les régimes myéloablatifs (MAC) d'intensités réduites (RIC) et non myéloablatifs (NMAC). Les régimes MAC entraînent une aplasie irréversible et nécessitent un support par réinfusion de CSH pour permettre la reconstitution hématopoïétique. A l'inverse, les schémas NMAC provoquent des cytopénies de grades limités permettant la reconstitution hématopoïétique autologue en l'absence de support de CSH allogénique. Les régimes RIC ne correspondent pas aux critères pour les schémas thérapeutiques MAC ou NMAC : ils provoquent des cytopénies de durées variables et doivent être administrés avec un soutien de CSH, bien que l'aplasie puisse ne pas être irréversible.

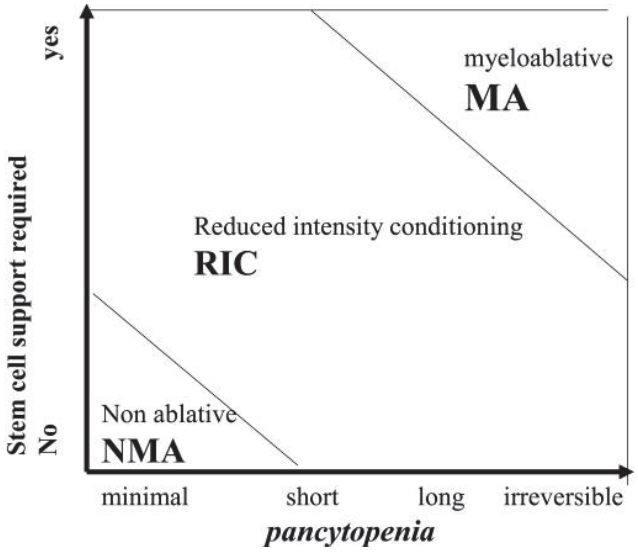


Figure 5 : Schéma de représentation de l'intensité du régime de conditionnement en fonction de la durée de la pancytopénie induite et de la nécessité d'un support de cellules souches, Bacigalupo et al. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009.

I-9-1 - Conditionnements myéloablatifs (MAC)

Initialement, les régimes MAC ont associé l'ICT à un agent alkylant, le Cyclophosphamide (Cy) (ICT [12Gy] - Cy [120mg/kg])[50]. Les essais cliniques de doses d'ICT ou d'autres combinaisons de drogues ont établi une corrélation entre toxicité et contrôle de la maladie limitant ainsi les intensifications de doses. Ainsi, bien que l'ICT ait fait la preuve de son activité anti-tumorale, plusieurs équipes ont travaillé à sa substitution par un autre agent alkylant, le Busulfan, afin de limiter la toxicité générale du conditionnement. Le conditionnement Bu-Cy est progressivement devenu le régime MAC conventionnel des patients jeunes atteints de leucémies aigües myéloïdes[51]. En 2001, une méta-analyse reprenant 4 études prospectives et tenant compte de l'incidence de GVHD, de la mortalité non liée à la rechute (NRM « non relapse mortality »), et des complications à long terme de l'ICT, a suggéré de préférer l'association Bu-Cy à la combinaison ICT-Cy malgré des taux de survie non significativement différents[52].

I-9-2 - Conditionnements non myéloablatifs (NMAC)

L'intensité du conditionnement d'allogreffe a un impact inverse sur la NRM et sur le taux de rechute. Les conditionnements NMAC ont permis de réduire la NRM[40], et ainsi de proposer l'allo-CSH aux patients plus âgés et/ou ayant des comorbidités (HCT-CI)[53]. Le développement des NMAC a fait craindre un risque accru de non prise et de rechute. Concernant la prise de greffe, la plupart des patients ont obtenu un chimérisme complet et persistant, malgré une dynamique d'installation était plus lente qu'après MAC[54]. Ces résultats étaient également à mettre en relation avec l'utilisation accrue de greffons de type CSP plus riches en lymphocytes T et CSH[55]. En revanche, les taux de rechutes élevés après NMAC ont souligné l'importance de l'activité anti-tumorale du conditionnement[56]. Les NMAC les plus utilisés comprennent l'association

Fludarabine-Cyclophosphamide (FLU-CY)[57] ou FLU-ICT 2Gy.

I-9-3 - Conditionnements d'intensité réduite (RIC)

A l'instar des régimes NMAC, les schémas RIC ont repris le concept de myélosuppression. Si l'affaiblissement du système immunitaire du receveur était envisagé comme une condition suffisante à l'établissement du greffon sous l'effet des NMAC, l'adjonction de faibles doses d'agent alkylant devait permettre de retrouver une part de l'effet myéloablatif anti-tumoral observé avec les conditionnements MAC. Ainsi, les régimes RIC ont associé un agent alkylant à faible dose, Busulfan (BU), Melphalan (MEL) ou Thiotepa (TT) et un analogue des purines, souvent la Fludarabine (FLU). La plateforme associant FLU-BU(260mg/m2) a montré comparativement au NMAC (FLU-ICT2Gy), dans une étude prospective de phase II, un meilleur contrôle de la maladie, mais malheureusement une toxicité plus importante (liée majoritairement à la GVHD), aboutissant à une survie globale équivalent[58]. En outre, les études de registres de l'EBMT ayant comparé l'utilisation des régimes RIC et MAC ont rapporté une réduction de la NRM avec l'utilisation de RIC[59,60].

I-9-4 - Conditionnements Myéloablatifs de toxicité réduite (MAC/RTC)

Les développements les plus récents ont montré par comparaison aux régimes MAC standard (BU-CY) que l'utilisation de BU à doses myéloablatives (390 ou 520mg/m2) en combinaison avec de la FU permettait une réduction de toxicité tout en préservant l'effet anti-tumoral[61,62].

I-9-5 – Conditionnements : conclusions

En conclusion, l'association FLU-BU est actuellement le régime de conditionnement majoritairement utilisé dans le cadre de greffes HLA compatibles apparentées (MSD) et non

apparentées (UD). La dose de BU est déterminée au regard du type et du statut de la maladie et des comorbidités du patient. Un essai clinique multicentrique randomisé français tente actuellement de déterminer la dose optimale de BU à utiliser dans le cadre du traitement des LAM ou syndromes myélodysplasiques par allo-SCT (Protocole AAA, NCT 01985061). Enfin, l'adaptation des doses au suivi pharmacocinétique devrait progressivement intégrer les pratiques.

II - LA REACTION DU GREFFON CONTRE L'HOTE

II-1 - Définition

La réaction du greffon contre l'hôte (GVHD « graft-versus-host disease ») est une complication fréquente après allo-SCT, cause majeure de morbi-mortalité. Elle résulte d'une réaction allogénique des cellules immunes du donneur contre les cellules du receveur, conduisant à la destruction des tissus. La GVHD peut affecter l'ensemble des organes et notamment la peau, le foie, le tractus digestif, la bouche, les yeux et les poumons. En considérant le délai de survenue avant ou après J100 la GVHD se distingue classiquement en deux types : GVHD aigüe (aGVHD) et GVHD chronique (cGVHD). Ces définitions cliniques et chronologiques, établies à partir des modèles de greffes de moelle avec conditionnement myéloablatif, sont aujourd'hui révisées, et tiennent compte des évolutions des différentes plateformes [63] **(Figure 6).**

Category	*Time of manifestation after HCT or DLI*	*Presence of GVHD features*	
		Acute	*Chronic*
Acute GVHD			
Classic acute GVHD	≤100 days	Yes	No
Persistent, recurrent or late onset acute GVHD	>100 days	Yes	No
Chronic GVHD			
Classic chronic	No time limit	No	Yes
Overlap syndrome	No time limit	Yes	Yes

Figure 6 : Catégories de GVHD. Filipovich et al. BBMT. 2005

II-2 - Physiopathologie

En 1966, Billingham a formulé trois exigences pour le développement de la GVHD : le greffon doit contenir des cellules immunocompétentes ; le receveur doit exprimer des antigènes tissulaires non présents chez le donneur ; et le receveur doit être incapable de produire une réponse efficace

pour éliminer les cellules transplantées[64]. Les cellules immunocompétentes centrales dans la réaction sont les lymphocytes T[65]. La déplétion des cellules T du greffon se traduit par une suppression du risque de GVHD, mais également par une augmentation du risque de rechute de l'hémopathie maligne et par des échecs de prises de greffes[66].

- **GVHD aigüe**

Concernant l'aGVHD, deux principes importants sont à considérer. Premièrement, l'aGVHD reflète des mécanismes inflammatoires exagérés mais normaux, médiés par les lymphocytes T cytotoxiques du donneur perfusés chez le receveur, où ils fonctionnent de manière appropriée, compte tenu de l'environnement étranger rencontré. Deuxièmement, les lésions des tissus du receveur acquises à cause de l'hémopathie sous-jacente, des infections antérieures et du régime de conditionnement, stimulent la réaction immunitaire des lymphocytes du donneur. Le développement de l'aGVHD peut être conceptualisé en trois étapes successives : (1) activation des cellules présentatrices d'antigènes du receveur ; (2) activation, prolifération, différenciation et migration des cellules T du donneur ; et(3) destruction des tissus cibles du receveur[3] **Annexe 1.**

- **GVHD chronique**

La physiopathologie de la cGVHD est plus complexe. L'ensemble des mécanismes mentionnés précédemment pour l'aGVHD, ainsi que d'autres voies potentielles, sont impliqués. La dysfonction thymique[67] et des lymphocytes Treg, le rôle des auto-anticorps et des lymphocytes B sont autant de pistes actuellement explorées[68].

II-3 - Syndromes cliniques et classifications

- **GVHD aigüe**

L'aGVHD affecte principalement 3 organes : la peau, le tube digestif, le foie. Les symptômes associent : éruptions cutanées, asthénie, amaigrissement, anorexie, diarrhées, douleurs abdominales, cytolyse hépatique. Les manifestations cliniques reflètent un processus inflammatoire tissulaire aigu et destructif. On peut ainsi observer des syndromes mimant une hépatite aigüe, une poussée de maladie inflammatoire chronique intestinale ou encore une érythrodermie. La sévérité de l'aGVHD est évaluée selon les critères modifiés de Seattle Glucksberg et classée de I (légère) à II (modérée), III (grave) et IV (très sévère)[69,70]. Le grade correspond à un pronostic de survie avec une survie à 5 ans de 25% pour le grade III et de 5% pour le stade IV, **annexe 2**.

❖ **GVHD chronique**

Les manifestations cliniques de la cGVHD rappellent celles observées au cours de pathologies auto-immunes telles que, entre autres, la sclérodermie ou le syndrome de Sjögren. La cGVHD peut présenter des manifestations cliniques variables et toucher presque tous les organes. Parmi les manifestations syndromiques on retrouve : alopécie, sclérodermie, myalgie, peau ichtyosique, xérose, lichen, kératose, sécheresse oculaire, enraidissement articulaire, syndrome obstructif et fibrose pulmonaire, cytopénies hématologiques, dysphagie, diarrhée, cholestase hépatique. La sévérité de la cGVHD est évaluée selon les critères de consensus du National Institutes of Health (NIH) et classée comme légère, modérée ou grave[63], **annexe 3**. La cGVHD reste une problématique majeure de l'allo-CSH. Elle entraîne une altération significative de la qualité de vie des patients[71] et représente la principale cause de NRM tardive, principalement en raison des complications infectieuses[72].

II-4 - Traitement prophylactique

II-4-1 - Principes

Les approches actuelles de prophylaxies de la GVHD reposent principalement sur l'immunosuppression pharmacologique. Les stratégies de prévention ont été presque exclusivement orientées vers le contrôle de l'aGVHD, principal facteur favorisant la survenue de cGVHD. Les traitements ont évolué de l'utilisation historique du méthotrexate (MTX) en monothérapie[73] vers des combinaisons basées sur les inhibiteurs de calcineurines (ICN)[74]. Actuellement, les régimes de référence utilisent les ICN (ciclosporine A (CsA)) bien que les pratiques continuent à varier entre les centres. Les données provenant d'études randomisées prospectives sur la prévention de la GVHD sont rares, peu concluantes et historiquement associées à l'usage des conditionnements myéloablatifs aujourd'hui largement moins utilisés. Les analyses rétrospectives basées sur les registres sont entravées par une grande diversité d'approches institutionnelles, en particulier en ce qui concerne les détails du dosage et la voie d'administration. Ainsi, l'utilisation combinée de CSA avec du MTX, du Mycophénolate Mofétil (MMF) du sirolimus ou du sérum anti-lymphocytaire est encore discutée et tiendra compte de la compatibilité donneur/receveur, de la source cellulaire et de l'intensité du régime de conditionnement. En 2014, une méta-analyse portant sur l'ensemble des essais cliniques disponibles a retrouvé 33 essais dont 32 utilisant des régimes de conditionnements myéloablatifs. La combinaison MTX/CsA/SAL était associée à la meilleure prévention de aGVHD de grade 2-4 dans ce contexte[75]. En 2014, les groupes de coopérations de l'EBMT et l'ELN (European Leukemia Network) ont proposé des recommandations de bonnes pratiques pour la prophylaxie et le traitement de la GVHD[76].

II-4-2 - Principaux traitements immunosuppresseurs

- **Inhibiteurs de la calcineurine**

L'introduction dans les années 1980 de deux nouveaux agents immunosuppresseurs, la cyclosporine-A (CsA) et le tacrolimus (Tac), a amélioré les taux de survie de l'allo-SCT. Bien que la CsA et le Tac soient structurellement distincts, leurs mécanismes d'action sont similaires. Les ICNs en bloquant la calcineurine empêchent l'action des facteurs de transcription des lymphocytes T activés (NFAT). Il en résulte une inhibition des gènes de l'IL2 et d'autres cytokines, conduisant finalement à une fonction réduite des lymphocytes T[77]. En 1986, les premiers essais cliniques ont rapporté une réduction notable de la GVHD et une amélioration de la survie grâce aux thérapies combinées ICN-MTX par rapport aux ICNs seuls[78]. A la fin des années 1990, deux essais randomisés multicentriques ont démontré une diminution de l'incidence de aGVHD avec l'association Tca-MTX par rapport au CsA-MTX, mais la survie globale n'était pas significativement différente[79,80]. L'enquête récente de l'EBMT a rapporté une proportion beaucoup plus élevée de centres utilisant la CsA[76].

- **Mycophénolate mofetyl**

Le Mycophénolate mofetyl (MMF) est un anti-métabolique qui agit en inhibant la prolifération des lymphocytes T et B[81]. Ce traitement est utilisé après conditionnements non myéloablatifs et dans les greffes avec donneur alternatif (incompatibilité HLA 9/10, sang placentaire, haplo-identique), afin de limiter le risque de mucite, d'améliorer la tolérance et de permettre une reconstitution plus rapide des neutrophiles, mais sans réduction réelle de l'incidence de l' aGVHD de grade 2-4 [79,82].

- **Méthotrexate**

Le méthotrexate est un antimétabolite qui, à faible dose (15mg/m2 J1 puis 10mg/m2 J3 et J6), exerce une activité anti-inflammatoire en inhibant la synthèse d'ADN et ainsi la prolifération des

lymphocytes T. Faisant suite aux études qui ont évalué son efficacité dans la prévention de la GVHD[83], le MTX était historiquement utilisé comme monothérapie[73]. Cependant, la combinaison CsA-MTX a démontré une supériorité sur l'utilisation en monothérapie[78] et est actuellement l'association la plus utilisée[76].

- **Sérum anti-lymphocytaire**

Le sérum anti-lymphocytaire (SAL ou Anti-Thymoglobuline ATG) est composé d'immunoglobulines gamma obtenues par hyper immunisation animale par des thymocytes humains. Les principaux produits sont préparés à partir du sérum de lapin (Thymoglobulin ATG-T et Fresenius ATG-F). Le SAL de lapin contient des anticorps ciblant principalement les lymphocytes T. Ainsi, il réduit le risque de GVHD par déplétion des lymphocytes T in vivo. Trois études randomisées prospectives ont démontré que le SAL diminue l'incidence de la GVHD chronique sans augmenter le risque de rechute et de mortalité chez les patients recevant des PBSC à partir de donneur HLA compatibles apparentés ou non, après conditionnement myéloablatif[84–86]. Plusieurs études de phase II, ainsi qu'une étude rétrospective réalisée par l'EBMT, ont confirmé ses résultats après conditionnement d'intensité réduite[87–89]. L'ATG-T est actuellement communément utilisé avec une administration de J-3 à J-2 avant allo-SCT à la dose totale de 5mg/kg.

- **Cyclophosphamide**

L'administration post greffe de cyclophosphamide (PT-Cy) est une approche récente de prophylaxie de la GVHD par déplétion des lymphocytes T in vivo (T-déplétion). L'utilisation

croissante de cette stratégie est associée à l'avènement de la greffe haplo-identique. Les modalités d'utilisation sont détaillées partie III. Les résultats très encourageants dans le cadre des greffes haplo-identiques (aGVHD grade 3-4 : 6% et cGVHD modéré ou sévère : 13%)[90] ont incité au développement de cette approche également dans le cadre des greffes HLA identiques familiales et non apparentées. L'utilisation en monothérapie du PT-Cy, sans CsA et avec greffe de moelle osseuse, a également montré des résultats prometteurs[91]. Actuellement, une étude multicentrique randomisée française compare l'utilisation du PT-Cy à la stratégie standard de T déplétion in vivo par SAL dans le cadre des greffes HLA identiques familiales et non apparentées (ATGCY-GVHD, NCT 02876679). Les résultats pourraient modifier la prophylaxie standard de GVHD dans le futur.

II-4-3 - Infusions de cellules immunitaires régulatrices

Les approches pharmacologiques immunosuppressives sont limitées par la toxicité, l'action non spécifique et la nécessité d'un traitement à long terme. Il est également important de comprendre l'impact de telles approches sur les rechutes, les infections et les complications tardives. La compréhension accrue des mécanismes de GVHD, associée à l'identification des cellules régulatrices et des voies moléculaires impliquées dans la limitation des réponses immunitaires toxiques ouvrent la voie à l'utilisation de thérapies cellulaires adoptives immunomodulatrices. En comparaison aux traitements pharmacologiques, les avantages théoriques de cette approche sont la permanence de l'effet de tolérance immune, la possibilité de faciliter la réparation tissulaire et la diminution des prises d'immunosuppresseurs au quotidien, pourvoyeurs de morbidité notable et prolongée. Actuellement, un certain nombre de cellules impliquées dans les mécanismes immunitaires tolérogènes ont été identifiées : les cellules T régulatrices T (Treg), les cellules « Natural Killer » (NK), les lymphocytes NKT (NKT), les cellules lymphoïdes innées (ILC), les

cellules myéloïdes suppressives (MDSC). Les difficultés techniques initiales liées à la sélection puis à l'expansion de ces lignées cellulaires à un grade clinique ont retardé les développements thérapeutiques. Actuellement, les thérapies « Treg » ont montré des résultats prometteurs dans la prévention de la GVHD lors d'une perfusion précoce après la transplantation et sans utilisation d'autre immunosuppresseur [92]. Les résultats de nombreux autres essais cliniques d'infusions de cellules immunitaires régulatrices sont attendus dans les 5 ans et pourront permettre de déterminer les lignées cellulaires, les sources (donneur, hôte, tiers) et les délais d'utilisation de ces nouvelles formes de prévention et de traitement de la GVHD.

II-5 - Principes du traitement curatif

❖ GVHD aigüe

Un traitement systémique est indiqué dans le cadre d'une aGVHD de grade supérieur ou égal à II[93]. Le traitement de référence est la corticothérapie à 2mg/kg/jour[94]. Environ 30% des patients présentent une aGVHD corticorésistante. Les critères de corticorésistance sont : la progression à 3 jours du traitement ; l'absence de réponse à 7 jours ; l'absence de rémission complète à 14 jours. La GVHD aigüe corticorésistante reste problématique et représente une cause majeure de mortalité post greffe. En effet, les traitements de rattrapage sont peu efficaces, avec des taux de réponse souvent inférieurs à 50%. Une méta-analyse de l'ASBMT n'a pas montré de différence d'efficacité suivant les approches thérapeutiques utilisées : SAL, MTX, anticorps monoclonaux anti récepteur de l'IL-2, photophorèse extracorporelle, rituximab, imatinib[95], si bien qu'il n'existe pas de traitement de référence de seconde ligne. Récemment, l'utilisation du ruxolitinib a semblé donner des résultats encourageants, mais son utilisation nécessite encore d'être

validée par des études prospectives.

❖ **GVHD chronique**

Concernant la cGVDH, une corticothérapie systémique à 1mg/kg/jour est indiquée en cas de forme modérée ou sévère. Comme pour l'aGVHD, les formes corticoréfractaires sont responsables d'une morbi-mortalité importante. La cGVHD représente également la première cause d'altération de la qualité de vie chez les survivants à long terme. Les traitements de seconde ligne sont multiples (photophérèse extracorporelle, rituximab, glivec, ibrutinib, etc…) et leur efficacité est variable suivant les formes et localisations cliniques. Enfin, la réduction de la morbidité iatrogène liée à l'utilisation au long cours des nombreux agents immunosuppresseurs (notamment la cortisone) représente un enjeu majeur dans le traitement de la cGVHD.

III - ALLOGREFFE HAPLO-IDENTIQUE

III-1 - Principe

Un donneur HLA haplo-identique partage par héritage commun un seul des deux haplotypes HLA avec le receveur, un haplotype HLA étant défini comme la combinaison d'une copie des gènes portés par le chromosome 6. Ainsi, la greffe haplo-identique s'intéresse aux donneurs apparentés partiellement compatibles et offre la possibilité d'inclure les parents, les enfants et environ la moitié des frères et sœurs comme donneurs potentiels.

III-2 - Histoire

Les programmes de greffe haplo-identiques (haplo-SCT) sont nés de l'ambition de s'affranchir en partie de la compatibilité HLA, permettant ainsi d'identifier un donneur potentiel pour la quasi-totalité des patients. Les premières tentatives dans les années 1980 de transplantations de CSH haplo-identiques (haplo-SCT : haplo-identical stem celle transplant) ont été marquées par des incidences élevées de rejet de greffe (environ 20%) et de GVHD (environ 80%), entrainant des taux de mortalité non liée à la rechute inacceptables[96–98]. Ainsi, l'haplo-SCT est associée à une allo réactivité bidirectionnelle à l'origine de situations de non prise ou à l'inverse de réactions sévères de GVHD. Ces trois dernières décennies, de nouvelles approches de l'haplo-SCT ont permis le contrôle efficace de cette alloréactivité, et l'obtention de résultats encourageants avec des taux élevés de prise de greffe, une incidence limitée de GVHD et des taux de survie meilleurs [99–104].

III-3 - Stratégies modernes

Actuellement, il existe trois approches majeures d'haplo-SCT, **figure 7, annexe 4** : (1) la déplétion *in vitro* de cellules T associée à l'utilisation de « méga-doses » de cellules souches CD34+ ; (2) le protocole GIAC basé sur une immunosuppression pharmacologique intensive incluant du SAL et combiné avec un greffon médullaire et périphérique mobilisé par G-CSF ; (3) l'utilisation d'une déplétion T in vivo par l'administration de Cyclophosphamide à forte dose après la greffe.

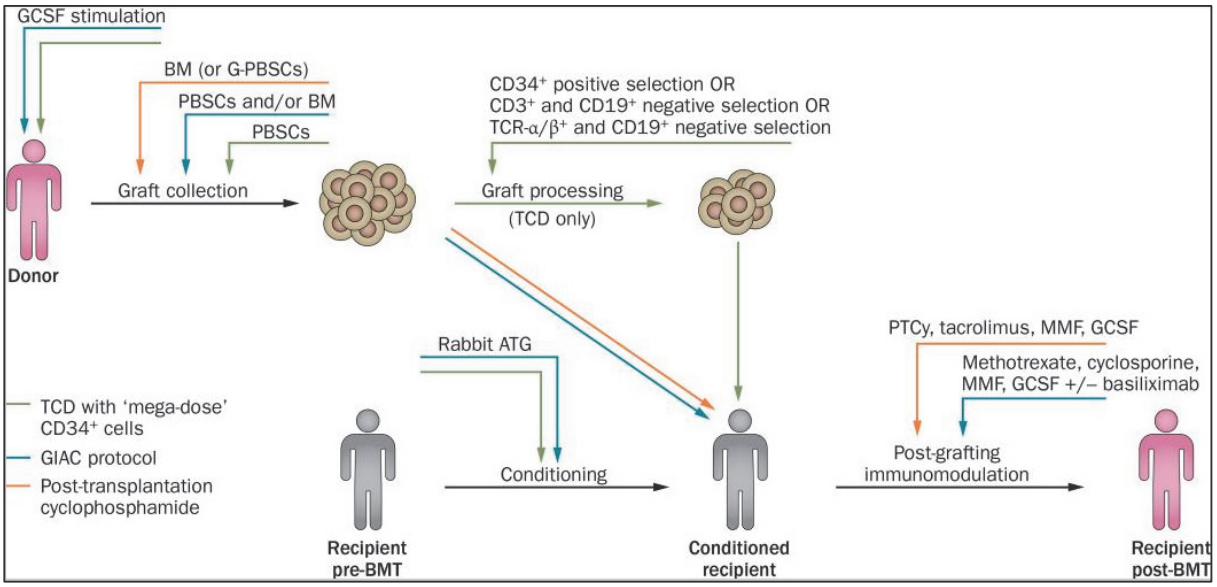


Figure 7 : Description des 3 principales plateformes de greffe haplo-identique. Les différentes interventions sur le donneur ou le receveur sont présentées à chaque étape des 3 procédures de transplantation. Abréviations: ATG, antithymocyte globulin; BM, bone-marrow; BMT, blood or bone-marrow transplantation; GCSF, granulocyte colony-stimulating factor; G-PBSCs, granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral-blood stem cells; MMF, mycophenolate mofetil; PBSCs, peripheral-blood stem cells; PT-Cy, post-transplantation Cyclophosphamide; TCD, T-cell depletion; TCR, T-cell receptor. Kanakry *et al.* Nat Rev Clin Oncol 2006

III-3-1 - Déplétion T in vitro et méga-doses de CD34

Afin de surmonter les obstacles immunologiques, l'équipe de Pérouges a développé une approche basée sur la déplétion *in vitro* des cellules T associée à l'utilisation de « méga-doses » de cellules souches CD34 positives après conditionnement MAC[105,106]. Ce protocole a pallié les

problèmes de prises de greffe et montré une faible incidence de GVHD. Cependant, la reconstitution immunitaire lente a été associée à une incidence élevée d'infection, de NRM et de rechute. Les développements ont par la suite inclus l'élimination spécifique des lymphocytes T alloréactifs et/ou l'infusion adoptive post greffe de cellules T ou Natural Killer (NK) sélectionnées. Des équipes allemandes ont ainsi proposé l'utilisation d'une déplétion partielle CD3/CD19 permettant la conservation des cellules NK, des monocytes et cellules dendritiques, mais les résultats ont montré un excès de GVHD[107,108]. L'équipe de Pérouges a associé à la plateforme de T déplétion in vitro standard une infusion post greffe d'une fraction de cellules T triées : les lymphocytes T conventionnels et régulateurs[92]. Cette stratégie a permis de réduire la NRM, suggérant une meilleure reconstitution immunitaire sans excès de GVHD. Enfin, la déplétion sélective in vitro des lymphocytes Tαβ et B a montré une excellente survie sans rechute et sans GVHD[109,110].

III-3-2 - Protocole GIAC

Le protocole GIAC a été développé par l'équipe de Pékin[111,112]. L'acronyme « GIAC » fait référence aux quatre composantes principales de la procédure : « G » stimulation du donneur par G-CSF; « I » Immunosuppression intensive par une combinaison de CsA-MTX-MMF (cf. 2-4-2); « A » Anti-thymoglobuline (ATG) ; « C » Combinaison de CSP et MO dans le produit cellulaire. Ainsi, cette plateforme combine une approche d'immunosuppression intensive pharmacologique avec une déplétion lymphocytaire T in vivo par le SAL, mais introduit également le concept de tolérance immune. En effet, plusieurs études ont rapporté une hyporéactivité des cellules immunitaires après stimulation par G-CSF[113] et un maintien de cet effet par mélange du produit de CSP mobilisées avec de la MO[114]. Cette approche a fait espérer un contrôle des phénomènes

de GVHD. Une large étude de registre du groupe de Pékin incluant 1210 malades a montré 99% de prise de greffe et un taux de survie sans maladie de 67% suggérant un excellent effet anti-tumoral[115]. En revanche, les incidences de aGVHD et cGVHD étaient respectivement de 40% et 50%. Plusieurs équipes ont confirmé ces résultats[116–118]. Actuellement, de nouveaux développements proposent l'utilisation de conditionnements RIC afin de limiter les phénomènes de GVHD.

III-3-3 - Déplétion T in vivo par Cyclophosphamide post greffe

Cette approche a été décrite par l'équipe de Baltimore (John Hopkins Hospital [JHH]). Luznik et al. ont proposé l'utilisation de Cyclophosphamide après greffe associée à un conditionnement non myéloablatif et à l'utilisation de moelle comme source cellulaire **(Figure 7)**. L'administration de hautes doses de Cyclophosphamide (Cy 50mg/kg/j) au 3e et 4e jours post haplo-SCT (PT-Cy : « Post Transplant-Cyclophosphamide ») permet d'éliminer sélectivement les cellules T allo réactives, et d'épargner les cellules T régulatrices et les cellules souches hématopoïétiques. Plusieurs études ont rapporté de faibles taux de GVHD (aGVHD grade 3-4 : <6% et cGVHD modéré ou sévère : 13%) et de NRM (<15%)[90,119]. La faible toxicité et le schéma de conditionnement NMAC proposé par Baltimore ont rendu cette stratégie particulièrement attractive pour des sujets âgés classiquement plus à risque de complications. Plusieurs études ont confirmé la faible toxicité pour cette population et les données de comparaisons rétrospectives mono-centriques et de registres ont montré des taux de survie comparables avec les greffes HLA compatibles[120–122]. Du fait du caractère non myéloablatif du conditionnement, cette plateforme semble être principalement limitée par des taux de rechute élevé (50%)[90,119]. Plusieurs études ont montré un bénéfice à l'utilisation de conditionnements d'intensités augmentées dans le contrôle

de la maladie rapportant des taux de rechutes compris entre 20 et 40%[123–125]. Le tableau en **annexe 5** récapitule l'ensemble des études portant sur la greffe haplo-identique avec PT-Cy en précisant les principales caractéristiques des différentes plateformes, ainsi que les indications et les principaux résultats.

Au total, de nombreux avantages soutiennent le développement de cette stratégie : facilité de mise en œuvre ; faible coût ; faible taux d'échec de prise de greffe, de GVHD, d'infection et de mortalité non liée à la rechute[126]. Actuellement, les travaux de recherche portent sur la compréhension des mécanismes impliqués dans la reconstitution immunitaire après haplo-SCT avec PT-Cy. La maitrise de ces enjeux pourrait permettre d'exploiter la situation singulière d'incompatibilité HLA entre donneur et receveur favorable à l'alloréactivité. En outre, plusieurs modèles supportent la possibilité de moduler spécifiquement l'activité des cellules immunitaires telles que les lymphocytes NK ou T afin d'obtenir un effet anti tumoral dirigé sans GVHD associée (cf. III-5). Ainsi, cette plateforme redéfinit le cadre de l'immunothérapie allogénique. L'établissement d'un système immunitaire allogénique HLA partiellement compatible, dans des conditions limitées de toxicité, devient le support préalable à une possible immuno-intervention anti-tumorale ciblée.

Actuellement, les protocoles utilisant des stratégies de T déplétion in vivo tendent à supplanter l'utilisation des plateformes de T déplétions in vitro, tel que le confirme l'analyse du registre de l'EBMT. Ainsi, la T déplétion in vivo est privilégiée en raison de la simplicité de sa mise œuvre. Cependant, aucune étude n'a fait la preuve de la supériorité d'une des deux approches GIAC ou PT-Cy. En France, les centres ayant développé des programmes d'haplo-SCT ont privilégié l'approche avec PT-Cy afin de permettre l'utilisation de conditionnements d'intensité réduite et ainsi le traitement des sujets âgés[127,128].

III-4 - Rationnel biologique du Cyclophosphamide post greffe

C'est à partir des années soixante que le mécanisme d'action du Cyclophosphamide (Cy) a progressivement été élucidé. En 1990, l'équipe d'Eto et al. a proposé trois mécanismes immunologiques majeurs résultant de l'administration de Cy après allogreffe et permettant l'obtention d'une tolérance immunologique du greffon[129]. Le premier correspondait à la destruction des lymphocytes T alloréactifs stimulés par les antigènes du donneur dans le sang. Le second était lié à la délétion de clones intra thymiques de lymphocytes T réactifs du receveur dirigés contre le donneur. Le troisième consistait à une surexpression relative des lymphocytes T régulateurs par destruction compétitive des lymphocytes T alloréactifs. Il est désormais compris que l'immunotolérance est liée au métabolite alkylant, la moutarde phosphoramide, dont l'action apoptotique est inversement liée à la teneur intracellulaire en aldéhyde déshydrogénase de type 1, **annexe 6**. Cette enzyme cytoplasmique, dont le taux est particulièrement faible dans les lymphocytes T alloréactifs, est responsable de la détoxification de la moutarde phosphoramide par la formation d'un métabolite inactif. En revanche, le taux de cette enzyme est particulièrement élevé dans les CSH, les lymphocytes T (LyT) non alloréactif dont les LyT régulateurs et les lymphocytes B mémoires, qui sont donc épargnés par l'action cytotoxique du Cy[130]. Au final, cette différence de concentration intracellulaire permet d'éliminer les lymphocytes T alloréactifs responsables des mécanismes de GVHD tout en préservant les cellules régulatrices immunotolérantes.

III-5 - Perspectives de développements

Pendant des années, les protocoles d'allo-SCT s'appuyant sur la manipulation des cellules T n'ont

pas réussi à renforcer les effets GVL sans induire d'effets adverses de réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Parmi les effecteurs immuns d'intérêt, les cellules Natural Killer (NK) ont la capacité à tuer les cellules cancéreuses tout en respectant les cellules saines. Leurs propriétés cytotoxiques et régulatrices sont étroitement régulées par un ensemble de récepteurs inhibiteurs et activateurs. La présence d'un mésappariement entre un récepteur inhibiteur KIR et son ligand, principalement HLA classe I, est une voie majeure pour l'activation de leur cytotoxicité. Aussi, la thérapie cellulaire adoptive NK dans le contexte d'allo-SCT est attrayante, en particulier en présence d'une discordance HLA classe I entre le donneur et le receveur. Le développement des greffes haplo-identiques a ainsi ouvert l'espoir d'un effet GVL puissant médié par les cellules NK et la transformation des pratiques. Les récentes données sur la reconstitution cellulaire NK post haplo-SCT Pt-CY rapportent que les cellules NK matures exprimant la molécule KIR sont majoritairement éliminées par le Cyclophosphamide post allo-SCT. Enfin, la reconstitution du répertoire NK semble marquée par l'apparition au 15e jour de cellules immatures 62L-KIR-NKG2A+ moins fonctionnelles[131,132]. Actuellement, la recherche fondamentale et plusieurs essais cliniques travaillent à la modulation d'une activité anti-tumorale des cellules NK dans ce contexte.

III-6 - Evolution de l'utilisation des greffes haplo identiques

Les greffes de CSH haplo-identiques connaissent un essor considérable dans le monde depuis 2010, et en France depuis 2012, au détriment des greffes de sang placentaire, mais également des greffes non apparentées avec un donneur 9/10, avec une inversion des courbes depuis 2012[133]. En Europe, l'utilisation de donneurs familiaux haplo identiques augmente annuellement de 25% (Figure 9)[134]. Initialement, cette thérapeutique était proposée aux patients nécessitant une

allogreffe, pour lesquels il n'existait pas de donneur disponible. Les résultats encourageants, la disponibilité quasi systématique d'un donneur, le faible coût et la réduction du délai de recrutement du donneur ont favorisé la généralisation de cette pratique. Actuellement, la question de la place de cette stratégie dans le champ thérapeutique de l'allogreffe, et dans la hiérarchie de choix du donneur, fait débat.

III-7 - Objet d'étude : greffe haplo-identique et hiérarchie de choix du donneur

Plusieurs études rétrospectives ont comparé les résultats des haplo-SCT à ceux obtenus avec USP ou des donneurs HLA compatibles UD ou MSD. Concernant le sang de cordon, une récente étude de l'EBMT dans le cadre de leucémies aigües a montré une réduction du risque de rejet de greffe et un délai de prise de greffe plus court avec haplo-SCT[135]. Ces résultats, associés aux problèmes posés par la faible cellularité des unités USP et aux complications infectieuses multiples, légitiment le recul de l'utilisation des cordons comme donneur alternatif en l'absence de donneur HLA compatible. Concernant la comparaison haplo vs donneurs HLA identiques, deux études de registres de l'EBMT[120,136] et du CIBMTR[121,137] ont montré des résultats comparables. En regardant spécifiquement les résultats avec la plateforme haplo-SCT avec PT-Cy, plusieurs équipes confirment cette absence de différence et rapportent parfois une moindre incidence de GVHD chronique[138–141]. Récemment, une méta-analyse a souligné les difficultés d'interprétation des études de registres. Ainsi, 25 études comparatives représentant 11359 patients ont été analysées[142]. La comparaison entre donneur UD et haplo a montré une incidence de GVHD aigüe significativement plus faible dans le groupe haplo sur l'ensemble des patients, mais plus élevée dans l'analyse de sous-groupe de patients ayant reçu un conditionnement RIC. Cette étude souligne la difficulté d'interprétation des résultats et la nécessité d'une harmonisation des pratiques

au regard de la diversité des plateformes de greffe, des indications ou encore des régimes de conditionnements utilisés. Malheureusement, il n'existe aucune donnée issue d'études prospectives randomisées. Actuellement, 3 protocoles sont en cours en France et proposent d'évaluer l'haplo-SCT avec PT-CY vs allo-CSH à partir de : (1) donneur UD10/10 après RIC (RIC-HAPLOMUD NCT 02623309) ; (2) donneur UD9/10 (ALTERGREF NCT 03250546) ; (3) donneur UD10/10 après MAC (MAC-HAPLOMUD). Dans ce contexte, les études monocentriques offrent la possibilité de préciser les résultats pour des plateformes ou des indications sélectionnées. En outre, ce type d'analyse pourrait permettre de guider le choix d'un donneur en l'absence de donneur de fratrie HLA compatible, et en cas de contre-indication à des inclusions protocolaires, mais pourrait également servir au développement de nouveaux protocoles.

Ainsi, ce travail de thèse a porté sur l'analyse rétrospective du programme de greffe haplo-identique développé depuis 2011 à l'institut Paoli-Calmettes à Marseille. Nous avons comparé rétrospectivement l'utilisation d'un greffon haplo-identique et d'une prophylaxie de GVHD par cyclophosphamide post greffe avec un greffon non apparenté et une prévention de la GVHD par sérum anti-lymphocytaire, chez 209 patients de moins de 60 ans traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour une hémopathie maligne. En outre, cette comparaison pose la question de la hiérarchie du choix du donneur, la stratégie institutionnelle ayant privilégié l'utilisation « classique » d'un greffon non apparenté en l'absence de donneur génoidentique et réservé la greffe haplo-identique aux seuls patients sans donneur HLA identique. **(Figure 8)**

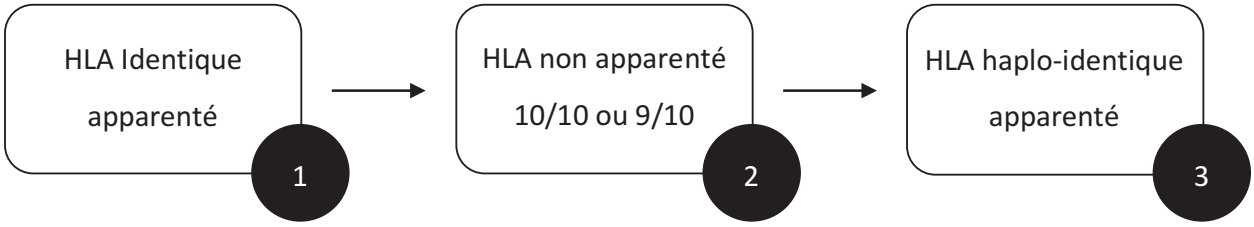


Figure 8 : Algorithme d'identification d'un donneur en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques entre 2011 et 2016 à l'institut Paoli-Calmettes à Marseille.

IV - REFERENCES

1. Thomas E, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, Lerner KG, Glucksberg H, Buckner CD. Bone-marrow transplantation (first of two parts). N Engl J Med. 1975; 292: 832–43. doi: 10.1056/NEJM197504172921605.

2. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD, Storb R. Antileukemic Effect of Graft-versus-Host Disease in Human Recipients of Allogeneic-Marrow Grafts. New England Journal of Medicine. 1979; 300: 1068–73. doi: 10.1056/NEJM197905103001902.

3. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. Lancet. 2009; 373: 1550–61. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3.

4. E.e O, M.c R, T.j M. APLASTIC ANAEMAI TREATED WITH DAILY TRANSFUSIONS AND INTRAVENOUS MARROW. 1939; 13: 357–67.

5. L.o J, E.k M, M.j R. EFFECT OF SPLEEN PROTECTION ON MORTALITY FOLLOWING X-IRRADIATION. 1949; 34: 1538–43.

6. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. J Natl Cancer Inst. 1951; 12: 197–201.

7. Barnes DWH, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of Murine Leukaemia with X Rays and Homologous Bone Marrow. Br Med J. 1956; 2: 626–7.

8. Thomas ED, Collins JA, Herman EC, Ferrebee JW. Marrow transplants in lethally irradiated dogs given methotrexate. Blood. 1962; 19: 217–28.

9. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med. 1957; 257: 491–6. doi: 10.1056/NEJM195709122571102.

10. Thomas ED, Lochte HL, Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. J Clin Invest. 1959; 38: 1709–16. doi: 10.1172/JCI103949.

11. Mathe G, Jammet H, Pendic B, Schwarzenberg L, Duplan JF, Maupin B, Latarjet R, Larrieu MJ, Kalic D, Djukic Z. [Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after accidental high dosage irradiation]. Rev Fr Etud Clin Biol. 1959; 4: 226–38.

12. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattan A, Schneider M. Adoptive immunotherapy of acute leukemia: experimental and clinical results. Cancer Res. 1965; 25: 1525–31.

13. Bortin MM. A compendium of reported human bone marrow transplants. Transplantation. 1970; 9: 571–87.

14. Dausset J. [Iso-leuko-antibodies]. Acta Haematol. 1958; 20: 156–66. doi: 10.1159/000205478.

15. Storb R, Raff RF, Appelbaum FR, Graham TC, Schuening FG, Sale G, Pepe M. Comparison of fractionated to single-dose total body irradiation in conditioning canine littermates for DLA-identical marrow grafts. Blood. 1989; 74: 1139–43.

16. Santos GW, Owens AH. Allogeneic marrow transplants in cyclophosphamide treated mice. Transplant Proc. 1969; 1: 44–6.

17. Santos GW, Tutschka PJ. Marrow transplantation in the busulfan-treated rat: preclinical model of aplastic anemia. J Natl Cancer Inst. 1974; 53: 1781–5.

18. EBMT Annual Report 2016 [Internet]. EBMT. [cited 2018 Aug 15]. Available 2018 Aug 15, from https://www.ebmt.org/ebmt/documents/ebmt-annual-report-2016

19. Inc MG. ESH - European School of Haematology [Internet]. » ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (2008)ESH - European School of Haematology. [cited 2018 Aug 15]. Available 2018 Aug 15, from http://www.esh.org/esh-ebmt-handbook-on-haematopoietic-stem-cell-transplantation-2008/

20. Choo SY. The HLA System: Genetics, Immunology, Clinical Testing, and Clinical Implications. Yonsei Med J. 2007; 48: 11–23. doi: 10.3349/ymj.2007.48.1.11.

21. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patien... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Aug 15]. Available 2018 Aug 15, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051954

22. Lee SJ, Logan B, Westervelt P, Cutler C, Woolfrey A, Khan SP, Waller EK, Maziarz RT, Wu J, Shaw BE, Confer D, Horowitz MM, Anasetti C. Comparison of Patient-Reported Outcomes in 5-Year Survivors Who Received Bone Marrow vs Peripheral Blood Unrelated Donor Transplantation: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2016; 2: 1583–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2520.

23. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Kuball J, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. Bone Marrow Transplant. 2016; 51: 786–92. doi: 10.1038/bmt.2016.20.

24. Bonig H, Papayannopoulou T. Hematopoietic stem cell mobilization: updated conceptual renditions. Leukemia. 2013; 27: 24–31. doi: 10.1038/leu.2012.254.

25. Introduction and overview of therapeutic apheresis - Okafor - 2010 - Journal of Clinical Apheresis - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2018 Aug 15]. Available 2018 Aug 15, from

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jca.20247

26. Barker JN, Scaradavou A, Stevens CE. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. Blood. 2010; 115: 1843–9. doi: 10.1182/blood-2009-07-231068.

27. Rocha V, Gluckman E, Eurocord-Netcord registry and European Blood and Marrow Transplant group. Improving outcomes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation-related factors. Br J Haematol. 2009; 147: 262–74. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07883.x.

28. Dehn J, Arora M, Spellman S, Setterholm M, Horowitz M, Confer D, Weisdorf D. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: factors associated with a better HLA match. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14: 1334–40. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.09.009.

29. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, Chehata S, Esperou H, Vernant J-P, Michallet M, Buzyn A, Gratecos N, Cahn JY, 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. Journal of Clinical Oncology. 2006; 24: 5695–702. doi: 10.1200/JCO.2006.08.0952.

30. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, Hartzman R, Rizzo JD, Horowitz M, Confer D, Maiers M. HLA Match Likelihoods for Hematopoietic Stem-Cell Grafts in the U.S. Registry. New England Journal of Medicine. 2014; 371: 339–48. doi: 10.1056/NEJMsa1311707.

31. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, Fernandez-Vina M, Flomenberg N, Horowitz M, Hurley CK, Noreen H, Oudshoorn M, Petersdorf E, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. Blood. 2007; 110: 4576–83. doi: 10.1182/blood-2007-06-097386.

32. Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, Spellman S, Petersdorf E, Oudshoorn M, Gajewski J, Hale GA, Horan J, Battiwalla M, Marino SR, Setterholm M, Ringden O, et al. HLA-C Antigen Mismatch Is Associated with Worse Outcome in Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2011; 17: 885–92. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.09.012.

33. Servais S, Porcher R, Xhaard A, Robin M, Masson E, Larghero J, Ribaud P, Dhedin N, Abbes S, Sicre F, Socié G, Peffault de Latour R. Pre-transplant prognostic factors of long-term survival after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with matched related/unrelated donors. Haematologica. 2014; 99: 519–26. doi: 10.3324/haematol.2013.089979.

34. Giebel S, Labopin M, Socié G, Beelen D, Browne P, Volin L, Kyrcz-Krzemien S, Yakoub-

Agha I, Aljurf M, Wu D, Michallet M, Arnold R, Mohty M, et al. Improving results of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica. 2017; 102: 139–49. doi: 10.3324/haematol.2016.145631.

35. Nakasone H, Remberger M, Tian L, Brodin P, Sahaf B, Wu F, Mattsson J, Lowsky R, Negrin R, Miklos DB, Meyer E. Risks and benefits of sex-mismatched hematopoietic cell transplantation differ according to conditioning strategy. Haematologica. 2015; 100: 1477–85. doi: 10.3324/haematol.2015.125294.

36. Terwey TH, Hemmati PG, Martus P, Dietz E, Vuong LG, Massenkeil G, Dörken B, Arnold R. A modified EBMT risk score and the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index for pre-transplant risk assessment in adult acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2010; 95: 810–8. doi: 10.3324/haematol.2009.011809.

37. Gupta V, Tallman MS, Weisdorf DJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia: myths, controversies, and unknowns. Blood. 2011; 117: 2307–18. doi: 10.1182/blood-2010-10-265603.

38. Bacigalupo A, Sormani MP, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, Raiola AM, di Grazia C, Dominietto A, Tedone E, Piaggio G, Podesta M, Bruno B, et al. Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 2004; 89: 1238–47.

39. Gyurkocza B, Rezvani A, Storb RF. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. Expert Rev Hematol. 2010; 3: 285–99. doi: 10.1586/ehm.10.21.

40. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorror ML, Boeckh M, Martin PJ, Sandmaier BM, Marr KA, Appelbaum FR, Storb R, McDonald GB. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. N Engl J Med. 2010; 363: 2091–101. doi: 10.1056/NEJMoa1004383.

41. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, Guinan E, Vogelsang G, Krishnan A, Giralt S, Revta C, Carreau NA, Iacobelli M, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 157–68. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.08.024.

42. Silva L de P, Patah PA, Saliba RM, Szewczyk NA, Gilman L, Neumann J, Han X-Y, Tarrand J, Ribeiro R, Gulbis A, Shpall EJ, Jones R, Popat U, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. Haematologica. 2010; 95: 1183–90. doi: 10.3324/haematol.2009.016758.

43. Labrador J, Lopez-Anglada L, Perez-Lopez E, Lozano FS, Lopez-Corral L, Sanchez-Guijo FM, Vazquez L, Perez Rivera JA, Martin-Herrero F, Sanchez-Barba M, Guerrero C, del Cañizo MC, Caballero MD, et al. Analysis of incidence, risk factors and clinical outcome of thromboembolic and bleeding events in 431 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. Haematologica. 2013; 98: 437–43. doi: 10.3324/haematol.2012.069559.

44. Leather HL, Wingard JR. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. Infect Dis Clin North Am. 2001; 15: 483–520.

45. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young J-AH, Boeckh MA. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15: 1143–238. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.

46. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun C-L, Baker KS, Gurney JG, McGlave PB, Nademanee A, O'Donnell M, Ramsay NKC, Robison LL, Snyder D, Stein A, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood. 2007; 110: 3784–92. doi: 10.1182/blood-2007-03-082933.

47. Martin PJ, Counts GW, Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, Flowers MED, Syrjala KL, Hansen JA, Storb RF, Storer BE. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2010; 28: 1011–6. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6693.

48. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, Davies SM, Ferrara JLM, Socié G. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 138–51. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.012.

49. Vriesendorp HM. Aims of conditioning. Exp Hematol. 2003; 31: 844–54.

50. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, Goodell BW, Hickman RO, Lerner KG, Neiman PE, Sale GE, Sanders JE, Singer J, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. Blood. 1977; 49: 511–33.

51. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschorner WE, Bias WB, Braine HG, Burns WH, Elfenbein GJ, Kaizer H. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. N Engl J Med. 1983; 309: 1347–53. doi: 10.1056/NEJM198312013092202.

52. Socié G, Clift RA, Blaise D, Devergie A, Ringden O, Martin PJ, Remberger M, Deeg HJ, Ruutu T, Michallet M, Sullivan KM, Chevret S. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. Blood. 2001; 98: 3569–74. doi: 10.1182/blood.V98.13.3569.

53. Sorror ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, Maloney DG, Storb R. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. Blood. 2004; 104: 961–8. doi: 10.1182/blood-2004-02-0545.

54. Mohty M, Avinens O, Faucher C, Viens P, Blaise D, Eliaou J-F. Predictive factors and impact of full donor T-cell chimerism after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. Haematologica. 2007; 92: 1004–6.

55. BALLEN KK, COLVIN G, PORTER D, QUESENBERRY PJ. Low Dose Total Body Irradiation Followed by Allogeneic Lymphocyte Infusion for Refractory Hematologic Malignancy—an Updated Review. Leuk Lymphoma. 2004; 45: 905–10. doi: 10.1080/10428190310001628167.

56. Gyurkocza B, Storb R, Storer BE, Chauncey TR, Lange T, Shizuru JA, Langston AA, Pulsipher MA, Bredeson CN, Maziarz RT, Bruno B, Petersen FB, Maris MB, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2010; 28: 2859–67. doi: 10.1200/JCO.2009.27.1460.

57. Khouri IF, Keating M, Körbling M, Przepiorka D, Anderlini P, O'Brien S, Giralt S, Ippoliti C, von Wolff B, Gajewski J, Donato M, Claxton D, Ueno N, et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. J Clin Oncol. 1998; 16: 2817–24. doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2817.

58. Blaise D, Tabrizi R, Boher J-M, Le Corroller-Soriano A-G, Bay J-O, Fegueux N, Boiron J-M, Fürst S, Castagna L, Chabannon C, Boyer-Chammard A, Milpied N, Labussière-Wallet H, et al. Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: prospective clinical and socioeconomic evaluation. Cancer. 2013; 119: 602–11. doi: 10.1002/cncr.27786.

59. Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, Bacigalupo A, Beelen D, Reiffers J, Devergie A, Alessandrino E, Mufti GJ, Barge R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. Blood. 2006; 108: 836–46. doi: 10.1182/blood-2005-11-4503.

60. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb H-J, Frassoni F, Boiron

JM, Yin JL, Finke J, Shouten H, Blaise D, Falda M, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Leukemia. 2005; 19: 2304–12. doi: 10.1038/sj.leu.2403967.

61. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Micò MC, Busca A, Bruno B, Cavattoni I, Santarone S, Raimondi R, Montanari M, Milone G, Chiusolo P, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2015; 16: 1525–36. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00200-4.

62. Andersson BS, de Lima M, Thall PF, Wang X, Couriel D, Korbling M, Roberson S, Giralt S, Pierre B, Russell JA, Shpall EJ, Jones RB, Champlin RE. Once Daily IV Busulfan and Fludarabine (IV Bu-Flu) Compares Favorably with IV Busulfan and Cyclophosphamide (IV BuCy2) as Pretransplant Conditioning Therapy in AML/MDS. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14: 672–84. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.03.009.

63. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005; 11: 945–56. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.

64. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. Harvey Lect. 1966; 62: 21–78.

65. Kernan NA, Collins NH, Juliano L, Cartagena T, Dupont B, O'Reilly RJ. Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-v-host disease. Blood. 1986; 68: 770–3.

66. Kernan NA, Flomenberg N, Dupont B, O'Reilly RJ. Graft rejection in recipients of T-cell-depleted HLA-nonidentical marrow transplants for leukemia. Identification of host-derived antidonor allocytotoxic T lymphocytes. Transplantation. 1987; 43: 842–7.

67. Krenger W, Holländer GA. The thymus in GVHD pathophysiology. Best Pract Res Clin Haematol. 2008; 21: 119–28. doi: 10.1016/j.beha.2008.02.001.

68. Shimabukuro-Vornhagen A, Hallek MJ, Storb RF, von Bergwelt-Baildon MS. The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease. Blood. 2009; 114: 4919–27. doi: 10.1182/blood-2008-10-161638.

69. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, Cahn

JY, Calderwood S, Gratwohl A, Socié G, Abecasis MM, Sobocinski KA, Zhang MJ, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. Br J Haematol. 1997; 97: 855–64.

70. Cahn J-Y, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, Leblond V, Ifrah N, Jouet J-P, Loberiza F, Ringden O, Barrett AJ, Horowitz MM, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. Blood. 2005; 106: 1495–500. doi: 10.1182/blood-2004-11-4557.

71. Pidala J, Kurland B, Chai X, Majhail N, Weisdorf DJ, Pavletic S, Cutler C, Jacobsohn D, Palmer J, Arai S, Jagasia M, Lee SJ. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. Blood. 2011; 117: 4651–7. doi: 10.1182/blood-2010-11-319509.

72. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn J-Y, Carabasi MH, Gale RP, Giralt S, Hale GA, Ilhan O, McCarthy PL, Socie G, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. Blood. 2002; 100: 406–14.

73. Ramsay NK, Kersey JH, Robison LL, McGlave PB, Woods WG, Krivit W, Kim TH, Goldman AI, Nesbit JM. A randomized study of the prevention of acute graft-versus-host disease. N Engl J Med. 1982; 306: 392–7. doi: 10.1056/NEJM198202183060703.

74. Powles RL, Clink HM, Spence D, Morgenstern G, Watson JG, Selby PJ, Woods M, Barrett A, Jameson B, Sloane J, Lawler SD, Kay HE, Lawson D, et al. Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation. Lancet. 1980; 1: 327–9.

75. Ziakas PD, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Mylonakis E. Graft-versus-host disease prophylaxis after transplantation: a network meta-analysis. PLoS ONE. 2014; 9: e114735. doi: 10.1371/journal.pone.0114735.

76. Ruutu T, Gratwohl A, Witte T de, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, Dazzi F, Dreger P, Duarte R, Finke J, Garderet L, Greinix H, Holler E, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone Marrow Transplantation. 2014; 49: 168–73. doi: 10.1038/bmt.2013.107.

77. Liu J, Farmer JD, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. Cell. 1991; 66: 807–15.

78. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Farewell V. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. N Engl J

Med. 1986; 314: 729–35. doi: 10.1056/NEJM198603203141201.

79. Nash RA, Johnston L, Parker P, McCune JS, Storer B, Slattery JT, Furlong T, Anasetti C, Appelbaum FR, Lloid ME, Deeg HJ, Kiem H-P, Martin PJ, et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2005; 11: 495–505. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.03.006.

80. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, Klein JL, Weisdorf D, Fay JW, Nademanee A, Antin JH, Christiansen NP, van der Jagt R, Herzig RH, Litzow MR, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. Blood. 1998; 92: 2303–14.

81. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. Immunopharmacology. 2000; 47: 85–118.

82. Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, Pidala J, Perkins JB, Djulbegovic B, Kumar A. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2014; : CD010280. doi: 10.1002/14651858.CD010280.pub2.

83. Lochte HL, Levy AS, Guenther DM, Thomas ED, Ferrebee JW. Prevention of delayed foreign marrow reaction in lethally irradiated mice by early administration of methotrexate. Nature. 1962; 196: 1110–1.

84. Socié G, Schmoor C, Bethge WA, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, Volin L, Ruutu T, Heim DA, Schwerdtfeger R, Kolbe K, Mayer J, Maertens JA, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti–T-cell globulin ATG-Fresenius. Blood. 2011; 117: 6375–82. doi: 10.1182/blood-2011-01-329821.

85. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, Volin L, Ruutu T, Heim DA, Schwerdtfeger R, Kolbe K, Mayer J, Maertens JA, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Oncol. 2009; 10: 855–64. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70225-6.

86. Kröger N, Solano C, Wolschke C, Bandini G, Patriarca F, Pini M, Nagler A, Selleri C, Risitano A, Messina G, Bethge W, Pérez de Oteiza J, Duarte R, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2016; 374: 43–53. doi: 10.1056/NEJMoa1506002.

87. Crocchiolo R, Esterni B, Castagna L, Fürst S, El-Cheikh J, Devillier R, Granata A, Oudin

C, Calmels B, Chabannon C, Bouabdallah R, Vey N, Blaise D. Two days of antithymocyte globulin are associated with a reduced incidence of acute and chronic graft-versus-host disease in reduced-intensity conditioning transplantation for hematologic diseases. Cancer. 2013; 119: 986–92. doi: 10.1002/cncr.27858.

88. Devillier R, Crocchiolo R, Castagna L, Fürst S, Cheikh JE, Faucher C, Prebet T, Etienne A, Chabannon C, Vey N, Esterni B, Blaise D. The increase from 2.5 to 5 mg/kg of rabbit anti-thymocyte-globulin dose in reduced intensity conditioning reduces acute and chronic GVHD for patients with myeloid malignancies undergoing allo-SCT. Bone Marrow Transplantation. 2012; 47: 639–45. doi: 10.1038/bmt.2012.3.

89. Baron F, Labopin M, Blaise D, Lopez-Corral L, Vigouroux S, Craddock C, Attal M, Jindra P, Goker H, Socié G, Chevallier P, Browne P, Sandstedt A, et al. Impact of in vivo T-cell depletion on outcome of AML patients in first CR given peripheral blood stem cells and reduced-intensity conditioning allo-SCT from a HLA-identical sibling donor: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2014; 49: 389–96. doi: 10.1038/bmt.2013.204.

90. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, Gooley TA, Piantadosi S, Kaup M, Ambinder RF, Huff CA, Matsui W, Bolaños-Meade J, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14: 641–50. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005.

91. Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, de Lima MJ, Wei W, Medeot M, Mielcarek M, Champlin RE, Jones RJ, Thall PF, Andersson BS, Luznik L. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. J Clin Oncol. 2014; 32: 3497–505. doi: 10.1200/JCO.2013.54.0625.

92. Martelli MF, Di Ianni M, Ruggeri L, Falzetti F, Carotti A, Terenzi A, Pierini A, Massei MS, Amico L, Urbani E, Del Papa B, Zei T, Iacucci Ostini R, et al. HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse. Blood. 2014; 124: 638–44. doi: 10.1182/blood-2014-03-564401.

93. Holler E. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: GvHD prevention and treatment. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2007; 20: 281–94. doi: 10.1016/j.beha.2006.10.001.

94. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, Majolino I, Scimé R, Locatelli F, Giorgiani G, Arcese W, Iori AP, Falda M, Bosi A, Miniero R, Alessandrino P, et al. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Blood. 1998; 92: 2288–93.

95. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, Litzow MR, Nieto Y, Savani BN, Schriber JR, Shaughnessy PJ, Wall DA, Carpenter PA. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 1150–63. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.04.005.

96. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ, Sanders JE, Stewart P, Buckner CD, Storb R, Thomas ED, Hansen JA. Marrow Transplantation from Related Donors Other Than HLA-Identical Siblings. New England Journal of Medicine. 1985; 313: 765–71. doi: 10.1056/NEJM198509263131301.

97. Powles RL, Morgenstern GR, Kay HE, McElwain TJ, Clink HM, Dady PJ, Barrett A, Jameson B, Depledge MH, Watson JG, Sloane J, Leigh M, Lumley H, et al. Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia. Lancet. 1983; 1: 612–5.

98. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH, Bradley BA, Casper JT, Flomenberg N, Gajewski JL, Gluckman E, Henslee-Downey PJ, Hows JM, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. J Clin Oncol. 1997; 15: 1767–77. doi: 10.1200/JCO.1997.15.5.1767.

99. André-Schmutz I, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S, Vitetta E, Schindler J, Chedeville G, Vilmer E, Fischer A, Cavazzana-Calvo M. Immune reconstitution without graft-versus-host disease after haemopoietic stem-cell transplantation: a phase 1/2 study. Lancet. 2002; 360: 130–7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09413-8.

100. Guinan EC, Boussiotis VA, Neuberg D, Brennan LL, Hirano N, Nadler LM, Gribben JG. Transplantation of anergic histoincompatible bone marrow allografts. N Engl J Med. 1999; 340: 1704–14. doi: 10.1056/NEJM199906033402202.

101. Peccatori J, Forcina A, Clerici D, Crocchiolo R, Vago L, Stanghellini MTL, Noviello M, Messina C, Crotta A, Assanelli A, Marktel S, Olek S, Mastaglio S, et al. Sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis promotes the in vivo expansion of regulatory T cells and permits peripheral blood stem cell transplantation from haploidentical donors. Leukemia. 2015; 29: 396–405. doi: 10.1038/leu.2014.180.

102. Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, Gasparetto C, Sullivan KM, Horwitz M, Chute J, Smith C, Gong JZ, Lagoo A, Niedzwiecki D, Dowell JM, Waters-Pick B, et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. J Clin Oncol. 2007; 25: 690–7. doi: 10.1200/JCO.2006.07.0953.

103. Bastien J-P, Roy J, Roy DC. Selective T-cell depletion for haplotype-mismatched allogeneic stem cell transplantation. Semin Oncol. 2012; 39: 674–82. doi: 10.1053/j.seminoncol.2012.09.004.

104. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, Kowalski J, Tsai H-L, Bolaños-Meade J, Morris LE, Crilley PA, O'Donnell PV, Rossiter N, Huff CA, Brodsky RA, Matsui WH, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 482–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.11.011.

105. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, Ruggeri L, Barbabietola G, Aristei C, Latini P, Reisner Y, Martelli MF. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. N Engl J Med. 1998; 339: 1186–93. doi: 10.1056/NEJM199810223391702.

106. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, Felicini R, Falcinelli F, Velardi A, Ruggeri L, Aloisi T, Saab JP, Santucci A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. J Clin Oncol. 2005; 23: 3447–54. doi: 10.1200/JCO.2005.09.117.

107. Bethge WA, Faul C, Bornhäuser M, Stuhler G, Beelen DW, Lang P, Stelljes M, Vogel W, Hägele M, Handgretinger R, Kanz L. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update. Blood Cells Mol Dis. 2008; 40: 13–9. doi: 10.1016/j.bcmd.2007.07.001.

108. Federmann B, Bornhauser M, Meisner C, Kordelas L, Beelen DW, Stuhler G, Stelljes M, Schwerdtfeger R, Christopeit M, Behre G, Faul C, Vogel W, Schumm M, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. Haematologica. 2012; 97: 1523–31. doi: 10.3324/haematol.2011.059378.

109. Locatelli F, Merli P, Pagliara D, Li Pira G, Falco M, Pende D, Rondelli R, Lucarelli B, Brescia LP, Masetti R, Milano GM, Bertaina V, Algeri M, et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after αβ T-cell and B-cell depletion. Blood. 2017; 130: 677–85. doi: 10.1182/blood-2017-04-779769.

110. Kaynar L, Demir K, Turak EE, Öztürk ÇP, Zararsız G, Gönen ZB, Gökahmetoğlu S, Şıvgın S, Eser B, Köker Y, Solmaz M, Ünal A, Çetin M. TcRαβ-depleted haploidentical transplantation results in adult acute leukemia patients. Hematology. 2017; 22: 136–44. doi: 10.1080/10245332.2016.1238182.

111. Lu D-P, Dong L, Wu T, Huang X-J, Zhang M-J, Han W, Chen H, Liu D-H, Gao Z-Y, Chen Y-H, Xu L-P, Zhang Y-C, Ren H-Y, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. Blood. 2006; 107: 3065–73. doi: 10.1182/blood-2005-05-2146.

112. Lu D-P, Dong L, Wu T, Huang X-J, Zhang M-J, Han W, Chen H, Liu D-H, Gao Z-Y, Chen

Y-H, Xu L-P, Zhang Y-C, Ren H-Y, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. Blood. 2006; 107: 3065–73. doi: 10.1182/blood-2005-05-2146.

113. Jun HX, Jun CY, Yu ZX. In vivo induction of T-cell hyporesponsiveness and alteration of immunological cells of bone marrow grafts using granulocyte colony-stimulating factor. Haematologica. 2004; 89: 1517–24.

114. Huang XJ, Chang YJ, Zhao XY. Maintaining hyporesponsiveness and polarization potential of T cells after in vitro mixture of G-CSF mobilized peripheral blood grafts and G-CSF primed bone marrow grafts in different proportions. Transpl Immunol. 2007; 17: 193–7. doi: 10.1016/j.trim.2006.10.002.

115. Wang Y, Chang Y-J, Xu L-P, Liu K-Y, Liu D-H, Zhang X-H, Chen H, Han W, Chen Y-H, Wang F-R, Wang J-Z, Chen Y, Yan C-H, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? Blood. 2014; 124: 843–50. doi: 10.1182/blood-2014-03-563130.

116. Lee K-H, Lee J-H, Lee J-H, Kim D-Y, Seol M, Lee Y-S, Kang Y-A, Jeon M, Hwang H-J, Jung A-R, Kim S-H, Yun S-C, Shin H-J. Reduced-intensity conditioning therapy with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin for HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome. Blood. 2011; 118: 2609–17. doi: 10.1182/blood-2011-02-339838.

117. Di Bartolomeo P, Santarone S, De Angelis G, Picardi A, Cudillo L, Cerretti R, Adorno G, Angelini S, Andreani M, De Felice L, Rapanotti MC, Sarmati L, Bavaro P, et al. Haploidentical, unmanipulated, G-CSF-primed bone marrow transplantation for patients with high-risk hematologic malignancies. Blood. 2013; 121: 849–57. doi: 10.1182/blood-2012-08-453399.

118. Luo Y, Xiao H, Lai X, Shi J, Tan Y, He J, Xie W, Zheng W, Zhu Y, Ye X, Yu X, Cai Z, Lin M, et al. T-cell-replete haploidentical HSCT with low-dose anti-T-lymphocyte globulin compared with matched sibling HSCT and unrelated HSCT. Blood. 2014; 124: 2735–43. doi: 10.1182/blood-2014-04-571570.

119. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, Devine SM, Wingard JR, Aljitawi OS, Cutler CS, Jagasia MH, Ballen KK, Eapen M, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. Blood. 2011; 118: 282–8. doi: 10.1182/blood-2011-03-344853.

120. Piemontese S, Ciceri F, Labopin M, Arcese W, Kyrcz-Krzemien S, Santarone S, Huang H, Beelen D, Gorin NC, Craddock C, Gulbas Z, Bacigalupo A, Mohty M, et al. A comparison between allogeneic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical and unrelated donors in acute leukemia. J Hematol Oncol. 2017; 10: 24. doi: 10.1186/s13045-017-0394-2.

121. Ciurea SO, Zhang M-J, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljitawi OS, Armand P, Antin JH, Chen J, Devine SM, Fowler DH, Luznik L, Nakamura R, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. Blood. 2015; 126: 1033–40. doi: 10.1182/blood-2015-04-639831.

122. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, Morris LE, Solomon SR. T-Cell?Replete HLA-Haploidentical Hematopoietic Transplantation for Hematologic Malignancies Using Post-Transplantation Cyclophosphamide Results in Outcomes Equivalent to Those of Contemporaneous HLA-Matched Related and Unrelated Donor Transplantation. Journal of Clinical Oncology. 2013; 31: 1310–6. doi: 10.1200/JCO.2012.44.3523.

123. Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Bregante S, Van Lint MT, Geroldi S, Luchetti S, Ballerini F, Miglino M, Varaldo R, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19: 117–22. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.08.014.

124. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, Morris LE, Bashey A. Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 1859–66. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.06.019.

125. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, Morris LE, Bashey A. Total Body Irradiation-Based Myeloablative Haploidentical Stem Cell Transplantation Is a Safe and Effective Alternative to Unrelated Donor Transplantation in Patients Without Matched Sibling Donors. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 1299–307. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.03.003.

126. Fuchs EJ. Related haploidentical donors are a better choice than matched unrelated donors: Point. Blood Adv. 2017; 1: 397–400. doi: 10.1182/bloodadvances.2016002196.

127. Blaise D, Nguyen S, Bay JO, Chevallier P, Contentin N, Dhédin N, Duléry R, Eliaou JF, Rubio MT, Suarez F, Bulabois CE, Cornillon J, Huynh A, et al. [Allogeneic stem cell transplantation from an HLA-haploidentical related donor: SFGM-TC recommendations (Part 1)]. Pathol Biol (Paris). 2014; 62: 180–4. doi: 10.1016/j.patbio.2014.05.004.

128. Nguyen S, Blaise D, Bay JO, Chevallier P, Contentin N, Dhédin N, Duléry R, Eliaou JF, Rubio MT, Suarez F, Bulabois CE, Cornillon J, Huynh A, et al. [Allogeneic stem cell transplantation from an HLA-haploidentical related donor: SFGM-TC recommendations (part 2)]. Pathol Biol (Paris). 2014; 62: 185–9. doi: 10.1016/j.patbio.2014.05.002.

129. Eto M, Kamiryo Y, Takeuchi A, Harano M, Tatsugami K, Harada M, Kiyoshima K,

Hamaguchi M, Teshima T, Tsuneyoshi M, Yoshikai Y, Naito S. Posttransplant administration of cyclophosphamide and donor lymphocyte infusion induces potent antitumor immunity to solid tumor. Clin Cancer Res. 2008; 14: 2833–40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1742.

130. Jones RJ. Haploidentical transplantation: repurposing cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 1771–2. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.09.005.

131. Pical-Izard C, Crocchiolo R, Granjeaud S, Kochbati E, Just-Landi S, Chabannon C, Frassati C, Picard C, Blaise D, Olive D, Fauriat C. Reconstitution of Natural Killer Cells in HLA-Matched HSCT after Reduced-Intensity Conditioning: Impact on Clinical Outcome. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2015; 21: 429–39. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.11.681.

132. Russo A, Oliveira G, Berglund S, Greco R, Gambacorta V, Cieri N, Toffalori C, Zito L, Lorentino F, Piemontese S, Morelli M, Giglio F, Assanelli A, et al. NK cell recovery after haploidentical HSCT with posttransplant cyclophosphamide: dynamics and clinical implications. Blood. 2018; 131: 247–62. doi: 10.1182/blood-2017-05-780668.

133. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, Bouzas LF, Confer D, Greinix H, Horowitz M, Iida M, Lipton J, Mohty M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. Bone Marrow Transplant. 2016; 51: 778–85. doi: 10.1038/bmt.2016.18.

134. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, Gennery A, Kröger N, Kuball J, Lanza F, Montoto S, Nagler A, Snowden JA, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. Bone Marrow Transplant. 2017; 52: 811–7. doi: 10.1038/bmt.2017.34.

135. Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, Piemontese S, Arcese W, Bacigalupo A, Blaise D, Bosi A, Huang H, Karakasis D, Koc Y, Michallet M, Picardi A, et al. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. Leukemia. 2015; 29: 1891–900. doi: 10.1038/leu.2015.98.

136. Martínez C, Gayoso J, Canals C, Finel H, Peggs K, Dominietto A, Castagna L, Afanasyev B, Robinson S, Blaise D, Corradini P, Itälä-Remes M, Bermúdez A, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2017; 35: 3425–32. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6869.

137. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjaneh A, Chhabra S, Fenske TS, Freytes C, Gale RP, Ganguly S, Hertzberg M, Klyuchnikov E, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. Blood. 2016; 127: 938–47. doi: 10.1182/blood-2015-09-671834.

138. Rashidi A, DiPersio JF, Westervelt P, Vij R, Schroeder MA, Cashen AF, Fehniger TA, Romee R. Comparison of Outcomes after Peripheral Blood Haploidentical versus Matched Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Single-Center Review. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2016; 22: 1696–701. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.05.010.

139. Garciaz S, Castagna L, Bouabdallah R, Fürst S, Bramanti S, Coso D, Crocchiolo R, El-Cheikh J, Broussais F, Chabannon C, others. Familial haploidentical challenging unrelated donor Allo-SCT in advanced non-Hodgkin lymphomas when matched related donor is not available. Bone marrow transplantation. 2015; 50: 865.

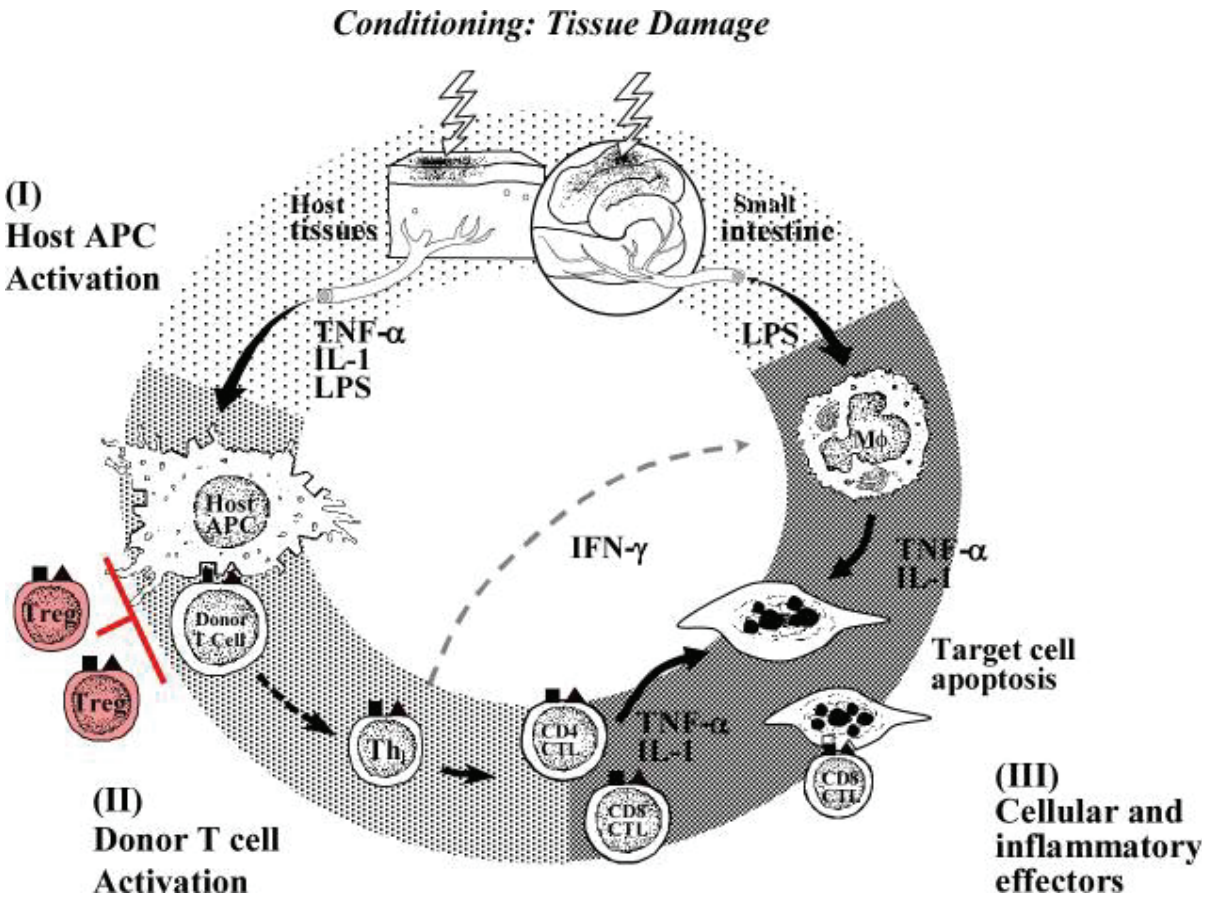
140. Solomon SR, Sizemore CA, Zhang X, Brown S, Holland HK, Morris LE, Solh M, Bashey A. Impact of Donor Type on Outcome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 1816–22. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.07.010.

141. Raiola AM, Dominietto A, di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibatici A, Bregante S, Van Lint MT, Varaldo R, Ghiso A, Gobbi M, Carella AM, Signori A, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20: 1573–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.029.

142. Yang B, Yu R, Cai L, Guo B, Chen H, Zhang H, He P, Lu X. Haploidentical versus matched donor stem cell transplantation for patients with hematological malignancies: a systemic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplantation. 2018; : 1. doi: 10.1038/s41409-018-0239-9.

V – ANNEXES

ANNEXE 1 - PHYSIOPATHOLOGY OF GVHD



In Phase I, the recipient conditioning regimen damages host tissues and causes release of inflammatory cytokines such as TNFα, IL-1 and IL-6. Increased levels of these cytokines leads to activation of host antigen presenting cells (APCs). In Phase II, host APCs activate mature donor cells. The subsequent proliferation and differentiation of these activated T cells produces additional effectors that mediate the tissue damage, including Cytotoxic T Lymphocytes, Natural Killer (NK) cells, TNFα and IL-1. Lipopolysaccharide (LPS) that has leaked through the damaged intestinal mucosa triggers additional TNFα production. TNFα can damage tissue directly by inducing necrosis and apoptosis in the skin and GI tract through either TNF receptors or the Fas pathway. TNFα plays a direct role in intestinal GVHD damage which further amplifies damage in the skin, liver and lung in a "cytokine storm."

Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-Host Disease. *Lancet*. 2009.

ANNEXE 2 - GLUCKSBERG GLOBAL SCORE OF SEVERITY OF ACUTE GVHD

Extent of organ involvement			
Stage	**Skin**	**Liver (bilirubin)**	**Gut (stool output per day)**
0	No GVHD rash	<2 mg/dL	<50 mL/day or persistent nausea (child: <10 mL/kg/day)
1	Maculopapular rash <25% BSA	2-3 mg/dL	500-999 mL/day (child: 10-19.9 mL/kg/day) or persistent nausea, vomiting or anorexia, with a positive upper GI biopsy
2	Maculopapular rash 25-50% BSA	3.1-6 mg/dL	1000-1500 mL/day (child: 20-30 mL/kg/day)
3	Maculopapular rash >50% BSA	6.1-15 mg/dL	Adult: >1500 mL/day (child: >30 mL/kg/day)
4	Generalised erythema plus bullous formation	>15 mg/dL	Severe abdominal pain with or without ileus
Grade	**Skin**	**Liver (bilirubin)**	**Gut (stool output per day)**
I	Stages 1-2	None	None
II	Stage 3 or	Stage 1 or	Stage 1
III	-	Stage 2-3 or	Stages 2-4
IV	Stage 4 or	Stage 4	-

Abbreviations: BSA = body surface area; GI = gastrointestinal; GVHD = graft-versus-host disease.

Glucksberg, H. *et al.* Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974.

ANNEXE 3 - NIH GLOBAL SCORE OF SEVERITY OF CHRONIC GVHD

Mild	• 1 or 2 organs or sites (except lung) with score 1
	  • Mild oral symptoms, no decrease in oral intake
	  • Mild dry eyes, lubricant eyedrops ≤ 3x/day

Moderate	• 3 or more organs with score 1
	• At least 1 organ or site with score 2
	  • 19-50% body surface area involved or superficial sclerosis
	  • Moderate dry eyes, eyedrops > 3x/day or punctal plugs
	• Lung score 1 (FEV1 60-79% or dyspnea with stairs)

Severe	• At least 1 organ or site with score 3
	  • > 50% body surface area involved
	  • Deep sclerosis, impaired mobility or ulceration
	  • Severe oral symptoms with major limitation in oral intake
	  • Severe dry eyes affecting ADL
	• Lung score 2 (FEV1 40-59% or dyspnea walking on flat ground)

Pavletic S Z, Lee S J, Socie G, Vgelsang. Chronic graft-versus-host disease: implications of the National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials. *Bone Marrow Transplantation*. 2006.

ANNEXE 4 - COMMONLY USED HLA-HAPLOIDENTICAL ALLO-SCT PLATFORM

Myeloablative conditioning and T-cell depletion with 'megadose' CD34$^+$ cell allografts[50]

- TBI (8 Gy) on pretransplantation day 9
- Thiotepa (5 mg/kg/day) on pretransplantation days 8 and 7
- Fludarabine (40 mg/m^2/day) on pretransplantation days 7 to 3
- Rabbit antithymocyte globulin (5 or 6 mg/kg/day) on pretransplantation days 5 to 2
- CD34$^+$ selected PBSC allograft on day 0

Myeloablative conditioning and *in vivo* T-cell modulation using the GIAC protocol[19,87,96]

- Cytarabine (4 g/m^2/day) on pretransplantation days 10 and 9
- MMF from pretransplantation day 9 to post-transplantation day 60
- Ciclosporin-A from pretransplantation day 9 to post-transplantation day 180–300
- Busulfan (oral, 4 mg/kg/day; IV, 3.2 mg/kg/day) on pretransplantation days 8, 7 and 6
- Cyclophosphamide (1.8 g/m^2/day) on pretransplantation days 5 and 4
- Rabbit antithymocyte globulin (1.5 or 2.5 mg/kg/day) on pretransplantation days 5 to 2
- Semustine (250 mg/m^2) on pretransplantation day 3
- GCSF-stimulated T-cell-replete PBSC and bone-marrow allografts on day 0
- Methotrexate (15 mg/m^2) on post-transplantation day 1
- Methotrexate (10 mg/m^2/day) on post-transplantation days 3, 6 and 11

Reduced-intensity conditioning with high-dose, post-transplantation cyclophosphamide[124]

- Cyclophosphamide (14.5 mg/kg/day) on pretransplantation days 6 and 5
- Fludarabine (30 mg/m^2/day) on pretransplantation days 6 to 2
- TBI (2 Gy) on pretransplantation day 1
- T-cell-replete bone-marrow allograft on day 0
- Cyclophosphamide (50 mg/kg/day) on post-transplantation days 3 and 4
- MMF on post-transplantation days 5 to 35

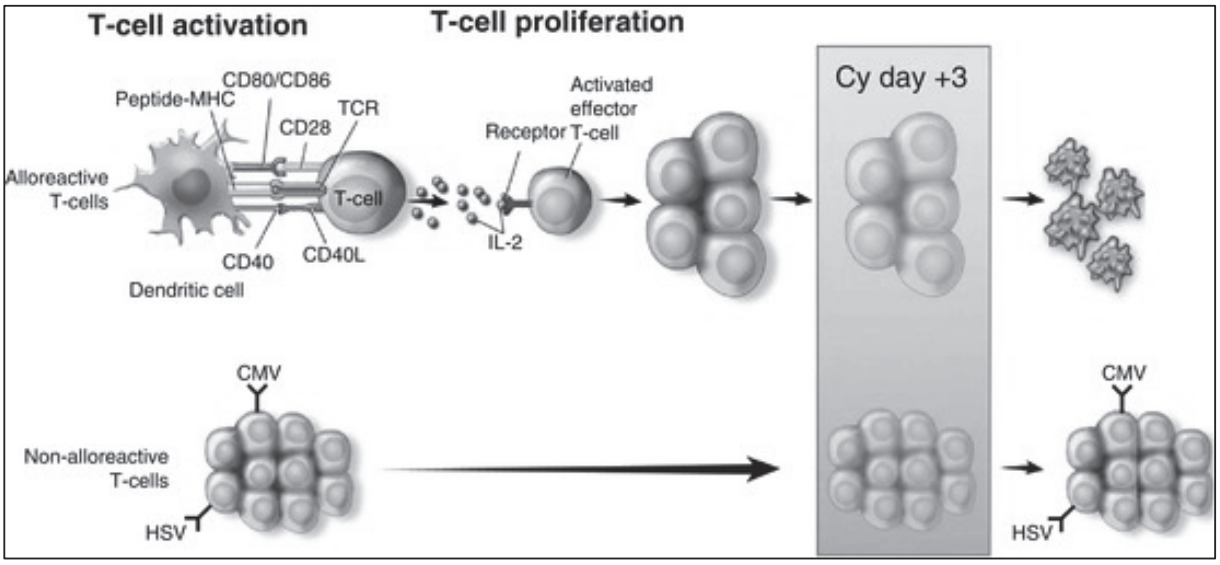
Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nature reviews Clinical oncology*. 2016.

ANNEXE 5 - PRINCIPALES ETUDES SUR LA GREFFE HAPLOIDENTIQUE AVEC PT-CY

Auteurs	Année	N=	Age	Source	Maladies	Intensité du onditionnement	Prise de greffe	aGVHD 2-4	aGVHD 3-4	cGVHD	OS	NRM	Rechute
Luznik et al	2008	68	46 [1-71]	MO	HM	NMAC	87%	34%	6%	13%	36%	15%	51%
Brunstein et al	2011	50	48 [7-70]	MO	HM	NMAC	98%	32%	0%	13%	62%	7%	45%
Grosso et al	2011	27	52 [19-67]	CSP	HM	MAC	92%	64%	8%	16%	54%	22%	32%
Solomon et al	2012	20	44 [25-56]	CSP	HM	MAC	100%	30%	10%	35%	69%	10%	40%
Ciurea et al	2012	32	45 [20-63]	MO	HM	RIC/MAC	94%	20%	5%	7%	64%	16%	50%
Bashey et al	2013	53	46	MO/CSP	HM	MAC	98%	20%	11%	38%	64%	7%	33%
Raiola et al	2013	50	42 [18-66]	MO	HM	RIC/MAC	97%	12%	6%	26%	68%	18%	26%
Raiola et al	2014	92	45 [17-69]	MO	HM	RIC/MAC	99%	14%	4%	15%	52%	17%	35%
Castagna et al	2014	69	53 [19-68]	MO/CSP	HM	RIC/MAC	90%	27%	6%	13%	68%	18%	38%
Di Stasi et al	2014	32	52 [20-67]	MO	LAM/SMD	RIC	97%	29%	0%	11%	77%	24%	33%
Raj et al	2014	55	49 [14-69]	CSP	HM	RIC	96%	53%	8%	18%	48%	23%	28%
Sugita et al	2015	31	48 [21-65]	CSP	HM	RIC	87%	22%	3%	15%	45%	23%	45%
Ciurea et al	2015	192	[21-70]	MO/CSP	LAM	RIC/MAC	91%	18%	5%	32%	45%	9%	46%
Solomon et al	2015	30	46 [24-60]	CSP	HM	RIC/MAC	100%	43%	23%	56%	78%	3%	24%
Kasamon et al	2015	271	61 [50-75]	MO	HM	RIC	94%	32%	3%	10%	46%	12%	46%
Kanate et al	2015	185	55 [18-75]	MO/CSP	LNH/LH	RIC	98%	27%	8%	15%	60%	17%	36%
McCurdy et al	2015	372	55 [18-75]	MO/CSP	HM	RIC	/	32%	4%	13%	68%	8%	37%
Blaise et al	2016	31	62 [56-73]	MO/CSP	HM	RIC/MAC	97%	23%	10%	13%	70%	10%	31%
Bashey et al	2016	116	51 [20-74]	MO/CSP	HM	RIC/MAC	97%	41%	17%%	31%	57%	17%	29%
Baker et al	2016	54	50 [23-73]	MO/CSP	HM	RIC	93%	63%	13%	32%	/	30%	44%
Rashidi et al	2016	52	54 [19-73]	CSP	LAM	RIC/MAC	100%	38%	25%	10%	42%	27%	29%
Rashidi et al	2016	62	54 [19-73]	CSP	LAM	RIC/MAC	98%	40%	/	6%	53%	22%	31%
Devillier et al	2017	46	61 [50-73]	CSP	HM	RIC	100%	37%	13%	13%	67%	23%	15%
Ruggeri et al	2017	193	49 [18-74]	MO/CSP	LAM	RIC/MAC	/	31%	4%	33%	58%	22%	21%
Slade et al	2017	61	42 [19-55]	CSP	LAM/SMD	RIC/MAC	95%	39%	16%	36%	55%	22%	32%
Slade et al	2017	29	60 [55-64]	CSP	LAM/SMD	RIC/MAC	97%	34%	7%	35%	54%	31%	18%
Slade et al	2017	22	68 [65-73]	CSP	LAM/SMD	RIC/MAC	96%	14%	5%	9%	23%	32%	50%
Bashey et al	2017	496	[18-76]	CSP	HM	RIC/MAC	88%	42%	10%	41%	57%	16%	28%
Bashey et al	2017	191	[18-76]	MO	HM	RIC/MAC	91%	25%	7%	20%	54%	17%	45%

Abréviation s : N=, effectif ; MO, moelle osseuse ; CSP, cellules souches périphériques ; HM, hémopathies malignes ; LAM, leucémie aigüe myéloide ; MDS, myélodysplasie ; LNH, lymphome non hodgkinien ; LH, lymphome de hodgkin ; RIC “reduced intensity conditioning” ; MAC “myeloablative conditioning” ; GVHD “graft versus host disease” ; OS “overall survival” ; NRM “non relapse mortality”.

ANNEXE 6 - SELECTIVE ALLO-DEPLETION WITH POST-TRANSPLANTATION



Proposed mechanism for high-dose cyclophosphamide-induced tolerance after allogeneic transplantation. Immediately after bone marrow transplantation, alloreactive T-cells of the host and donor are activated by allogeneic HLA molecules on the surface of donor and recipient antigen-presenting cells, respectively. T-cell recognition of alloantigen, combined with the help of costimulatory signals, leads to T-cell activation, proliferation, and cytokine, including interleukin-2 (IL-2), secretion. During proliferation, replicative DNA synthesis occurs, which leads to sensitivity to cyclophosphamide-induced cytotoxicity and apoptosis induction. Non-alloreactive T-cells are relatively quiescent with a slower growth pattern promoted by IL-15 and IL-7 in response to the lymphopenic environment post-transplant. Given their slower growth, they are relatively resistant to cyclophosphamide and survive to establish the peripheral T-cell pool.

McCurdy S.R., Fuchs E.J. Post-transplant Cyclophosphamide in Haploidentical. *Transplantation. Advances and Controversies in Hematopoietic Transplantation and Cell Therapy*. 2018

PARTIE B - ARTICLE UNDER REVIEW IN BONE MARROW TRANSPLANT JOURNAL (BMT)

POST-TRANSPLANTATION CYCLOPHOSPHAMIDE-BASED HAPLOIDENTICAL VERSUS ATG-BASED UNRELATED DONOR ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR PATIENTS YOUNGER THAN 60 YEARS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: A SINGLE CENTER EXPERIENCE OF 209 PATIENTS.

Thomas Pagliardini[1], Samia Harbi[1], Sabine Fürst[1], Luca Castagna[2], Faezeh Legrand[1], Catherine Faucher[1], Angela Granata[1], Pierre-Jean Weiller[1], Boris Calmels[1], Claude Lemarie[1], Christian Chabannon[3,4,5,6], Reda Bouabdallah[1], Djamel Mokart[7], Norbert Vey[1,3,4], Didier Blaise[1,3,4], Raynier Devillier[1,3,4]

[1]Department of Hematology, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France
[2]Departement of Hematology, Humanitas Cancer Center, Rozzano, Italy
[3]Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), Inserm U1068, Marseille, France
[4]Aix-Marseille University, UM 105, Marseille, France
[5]Cell therapy facility, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France
[6]CIC biothérapies: Inserm CBT-1409, Marseille, France
[7]Intensive Care Unit: Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

Corresponding author:
Raynier Devillier, MD, PhD
Hematology department,
Institut Paoli Calmettes,
232 boulevard Sainte Marguerite,
Marseille, France
Tel: +33491223754
e-mail: devillierr@ipc.unicancer.fr

Short title: HRD-SCT with PT-Cy vs UD-SCT with ATG for patients under 60

Keywords: allo-HSCT; haplo-identical donor; unrelated donor; patients under 60.

ABSTRACT

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is limited by availability of HLA matched sibling donors (MSDs). The alternative use of unrelated donors (UDs) is currently challenged by haploidentical-related donors (HRDs). We retrospectively analyzed 209 consecutive patients younger than 60 years undergoing allo-HSCT from UDs (n=128) or HRDs (n=81). Cumulative incidences of grade 3–4 acute (17% vs. 2%, $p = 0.003$) and 2-year moderate and severe chronic (20% vs. 2%, $p < 0.001$) GVHD were significantly higher with UD. Progression free survival (PFS) was significantly better with HRD (51% vs. 69%, $p = 0.019$), without significant difference in the cumulative incidence of relapse (CIR), non-relapse mortality (NRM), and overall survival (OS). Multivariate analyses confirmed the lower risk of acute and chronic GVHD (grade 2–4, HR = 0.33, $p < 0.001$; grade 3–4, HR = 0.18, $p = 0.025$; all grades, HR = 0.52, $p = 0.043$; moderate and severe, HR = 0.06, $p = 0.008$), better PFS (HR = 0.56, $p = 0.015$) and GRFS (HR = 0.43, $p < 0.001$) with HRD. This was confirmed in match-paired analysis. In the absence of MSDs, HRD could be considered as a suitable alternative for patients younger than 60 years.

INTRODUCTION

Allogenic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is effective for high-risk hematologic malignancies, though limited by HLA-identical sibling donors availability (MSDs)[1]. Unrelated donors (UDs) are the main alternative, with results approaching MSDs[2,3]. However, the availability (20% to 80% depending on ethnicity) and recruitment delay for matched UDs restrain allo-HSCT[1] implementation. Moreover, the incidence of graft-versus-host disease (GVHD) and non-relapse mortality (NRM) are higher with UDs, especially with HLA mismatches[4]. Recently, allo-HSCT from HLA-haploidentical-related donors (HRDs, haplo-SCT) appeared as a suitable alternative, with overall outcome close to HLA-matched allo-HSCT[5,6]. T-replete haploidentical with post-transplantation high-dose cyclophosphamide (PT-Cy) allows low severe GVHD incidence, overcoming the issue of HLA disparity[7]. Non-myeloablative haplo-SCT with PT-Cy therefore seams especially appealing for elderly[8,9], as confirmed by comparison with unrelated-SCT[10]. However, this is still to be demonstrated for younger patients receiving more intensive conditioning regimens and traditionally having promising outcomes after unrelated-SCT. Thus, we performed a single-center retrospective comparison of haplo-SCT with PT-Cy and unrelated-SCT, with antithymocyte-globulin (ATG) as standard GVHD prophylaxis[11,12], in patients under 60.

METHODS

Selection criteria

We selected all consecutive patients under 60 undergoing haplo-SCT with PT-Cy for hematological malignancies at Paoli Calmettes Institute (IPC) in Marseille, France. All consecutive patients receiving unrelated-SCT (9/10 or 10/10 matched at allelic level for HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ antigens) in the same period were included in the comparative arm. Previous allo-HSCT was an exclusion criterion. IPC review board approved this study which is compliant with Helsinki

Declaration for clinical research. All patients signed informed consent for participation and data collection.

Donor Choice strategy

Following IPC guidelines, UD was the preferred choice in absence of available MSD. When no UD were available, patients were indicated for haplo-SCT.

Conditioning regimens and GVHD prophylaxis

The EBMT criteria were used to define myeloablative conditioning (MAC, intravenous busulfan total dose >260mg/m^2), reduced intensity conditioning (RIC, intravenous busulfan total dose ≤260mg/m^2), and non-myeloablative conditioning (NMAC, total body irradiation [TBI] dose ≤2Gy and no busulfan) regimens. HRD group patients initially received the conditioning regimen from Baltimore group (29mg/kg cyclophosphamide [Cy] + 150mg/m^2 fludarabine [Flu] + 2Gy TBI, Flu-Cy-TBI2)[7]. More intensive regimens were gradually introduced based on the association of Flu (120 to 160mg/m^2), busulfan ([Bu] 260 to 520mg/m^2) and either cyclophosphamide (29 mg/m^2, Cy-Flu-Bu) originally or thiotepa (TT) (5-10mg/kg, TT-Flu-Bu) later on13,14. GVHD prophylaxis was based on PT-Cy (50mg/kg on days +3 and +4) and cyclosporine A (CSA) (targeted blood level [150-400] ng/ml) plus mycophenolate mofetil (MMF) (15mg/kg/day) starting on day +57,[15].In the absence of GVHD, MMF was discontinued at day +30 and CSA was progressively tapered from day +100 to day +180. Based on our experience, UD group patients received Flu (150 mg/m2), Bu (260 to 520mg/m2) and rabbit ATG (Thymoglobuline®, 5mg/kg total dose) (Flu-Bu-ATG)[16]. Additional GVHD prophylaxis was based on CSA alone for 10/10 UD or in association with MMF for 9/10 UD. CSA and MMF were progressively stopped after day +90 and day +56.

Stem cell sources

Cell harvest was performed in-house per institutional standard operating procedures. Apheresis was performed on granulocyte colony stimulating factor-mobilized peripheral blood stem cells (PBSCs; minimal CD34+ cell target, $4x10^6$/kg recipient body weight) from adult donors using a Spectra Optia cell processor (Terumo-BC, Lakewood, USA). Bone marrow (BM) was collected without prior mobilization (total nucleated cell target, 4x108/kg recipient body weight). Unmanipulated grafts were infused on day 0.

Statistical analysis

Outcomes of UD and HRD allo-HSCTs were reported according to classical endpoints. Cumulative incidences that took competing risks into account were calculated using the Prentice method[17], and the Fine and Gray model was used for univariate comparisons[18]. Relapse and non-relapse deaths were considered as mutually competing events in calculating CIR and NRM. Cumulative incidence of GVHD considered deaths from any cause before GVHD as competing events. The Glucksberg and the National Institutes of Health (NIH) classifications were used for grading acute GVHD (aGVHD) and chronic GVHD (cGVHD), respectively[19,20]. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were calculated using the common Kaplan-Meier estimator, and the log rank test was used for univariate comparisons[21]. GVHD and relapse-free survival (GRFS) was used as a composite endpoint considering relapse, death, and occurrence of grade 3–4 aGVHD and systemic steroid requiring cGVHD (i.e. moderate or severe cGVHD according to NIH criteria) as relevant events[22]. All time-to-event calculations started at the time of allo-HSCT, and patients were censored at last contact in the absence of relevant events. To account for different baseline characteristics between the two groups, a multivariate Cox proportional hazards model was used

to determine hazard ratios (HRs, wherein the HR in the UD group was considered as reference HR of 1.0) that were adjusted by age (as a continuous variable), disease risk index ([DRI] low vs. intermediate vs. high or very high)[23], and the intensity of conditioning regimens based on the intravenous Bu total dose (MAC > 260mg/m² vs. RIC ≤ 260mg/m²). Significance was defined as p value <0.050, and trend as p=[0.050-0.100]. A match-paired analysis was performed using propensity score calculation to match patients who underwent haplo-SCT and 10/10 unrelated-SCT. 9/10 UD were excluded prior to matching (R-package "MatchIt")[24]. Age, disease status at allo-HSCT, disease type, DRI, and conditioning regimens were used to match patients from the 10/10 UD and HRD groups in a 1:1 ratio. Statistics were computed with R Project statistical software version r-project.org.

RESULTS

Patient and transplantation characteristics

Table 1 summarizes patients and transplantation characteristics. We included 209 patients: 128 in UD and 81 in HRD groups. Median age was 50 (19–60), without significant difference between the groups (p=0.896). Reasons for receiving HRD allo-HSCT were: absence of identified UD (n=63); denial or unavailability of identified UD (n=15); progressive disease requiring shorter delay for allo-HSCT (n=3). In UD group, 98 and 30 patients underwent 10/10 and 9/10 HLA-matched unrelated-SCT, respectively. Compared to HRD group, UD group patients received more frequently PBSCs (UD vs. HRD: 95% vs. 73%; p<0.001) and MAC regimens (UD vs. HRD: 38% vs. 17%, p=0.001). We also observed a trend for slightly higher proportion of myeloid diseases in the UD group (UD vs. HRD: 49% vs. 37%, p=0.063). Median follow-up periods were 27 (6–69) and 38 (9–69) months for the UD and HRD groups, respectively (p=0.116).

All patients: incidence of GVHD according to donor group

Cumulative incidence of aGVHD at day 100 (d100-aGVHD) was significantly higher in the UD group (grade 2–4, 45% vs. 19%, p<0.001; grade 3–4, 17% vs. 2%, p=0.003; **Table 2, Figure 1A–B**). We also observed a significantly lower incidence of 2 years cGVHD (2y-cGVHD) in the HRD group (all grades, 17% vs. 31% p=0.040; moderate or severe, 2% vs. 20%, p<0.001, **Table 2, Figure 1C–D**). Among patients who received the RIC regimen, significant differences were observed comparing UD (n=80) vs. HRD (n=67) group: grade 2–4 d100-aGVHD 44% vs. 19%, p=0.008; grade 3–4 d100-aGVHD 14% vs. 3%, p=0.050; all-grade of 2y-cGVHD 27% vs. 16%, p=0.008; moderate or severe 2y-cGVHD 21% vs. 3%, p=0.002. Similar trends were observed in subgroups who received MAC regimens: UD (n=48) vs. HRD (n=14): grade 2–4 d100-aGVHD, 46% vs. 14%, p=0.037; grade 3–4 d100-aGVHD, 23% vs. 0%, p=0.052; all grades cGVHD, 36% vs. 21%, p=0.285; moderate or severe cGVHD, 19% vs. 0%, p=0.285). However, no significant difference was observed in GVHD according to graft source within the HRD group (BM vs. PBSCs: grade 3–4 d100-aGVHD: 0% vs. 3%, p=0.821; moderate or severe 2y-cGVHD: 0% vs 3%, p=0.383). Multivariate analysis confirmed a lower risk of GVHD with haplo-SCT (grade 2–4 aGVHD, HR=0.42, p=0.002; grade 3–4 aGVHD, HR=0.21, p=0.014; all grades cGVHD, HR=0.50, p=0.037; moderate or severe cGVHD, HR=0.09, p=0.001, Table 3).

All patients: NRM, CIR, PFS, OS, and GRFS according to donor group

No significant difference was observed in 2-years CIR (2y-CIR) between UD and HRD groups (24% vs. 14%, p=0.176, **Table 2, Figure 2A**). This was also true in subgroup analyses based on disease type (UD vs. HRD: myeloid disease [n=93], 20% vs.19%, p=0.867; lymphoid disease [n=116], 27% vs.12%, p=0.110) and DRI (UD vs. HRD, intermediate [n=151], 19% vs.11%,

p=0.406; high or very high [n=37], 55% vs. 32%, p=0.171). The cumulative incidence of 2 years NRM (2y-NRM) were 25% for unrelated-SCT and 16% for haplo-SCT (p=0.118, **Table 2, Figure 2B).** At two years after allo-HSCT, we observed significantly better PFS (2y-PFS) and a trend for better OS (2y-OS) with haplo-SCT (69% vs. 51% p=0.019; 72% vs. 62%, p=0.090; respectively; **Table 2, Figure 2C–D).** The 2y-GRFS were 35% and 64% in UD and HRD groups, respectively (p<0.001, **Table 2, Figure 3**). Multivariate analysis confirmed that the PFS and the GRFS were significantly better after haplo-SCT (PFS, HR=0.56, p=0.015; GRFS, HR=0.43, p<0.001). Moreover, in the HRD group, we observed trends for lower risk of NRM (HR=0.55, p=0.077), CIR (HR=0.58, p=0.096), and better OS (HR=0.60, p=0.063) **(Table 3).**

Match-paired analyses

Based on age, disease status at allo-HSCT time, disease type, DRI, and conditioning regimen intensity, 81 patients in the 10/10 UD group were matched with 81 patients in the HRD group. **Table 1** describes the characteristics of the match-paired cohort. After matching, no significant differences in the criteria listed above remained between the two groups. Univariate analysis revealed a significantly lower incidence of GVHD with haplo-SCT **(Table 2).** Multivariate analysis confirmed the lower risk of GVHD in the HRD group (grade 2–4 aGVHD, HR=0.39, p=0.002; grade 3–4 cGVHD, HR=0.24, p=0.029; all grades cGVHD, HR=0.43, p=0.012; moderate or severe cGVHD, HR=0.09, p=0.001) **(Table 3)**. Moreover, in the HRD group, we observed significantly better GRFS (HR=0.47, p=0.001), a trend for better PFS (HR=0.66, p=0.097) and OS (HR=0.62, p=0.098), and no significant difference in CIR (HR=0.78, p=0.493) or NRM (HR=0.55, p=0.169) (**Table 3**).

DISCUSSION

Allo-HSCT is limited by MSD availability. Hence, UDs are common alternatives. In 2008, 34,000 UD searches were initiated, while 10,481 patients received allo-HSCT[25]. haplo-SCT has become a valuable alternative, increasingly used according to an EBMT survey[26]. PT-Cy has strongly contributed to this increase as an effective GVHD prophylaxis limiting extensive ex vivo graft manipulations. T-replete haplo-SCT with PT-Cy was initially reported after NMAC (Cy-Flu-TBI2Gy) by the Baltimore group[7]. Low incidence of GVHD made this strategy appealing for elderly patients[8,9]. Thus we reported that haplo-SCT compared favorably with unrelated-SCT for patients above 60[10,27]. We investigated the suitability of this approach for younger patients commonly receiving more intensive regimens. We therefore retrospectively compared outcomes of PT-Cy based haplo-SCT and ATG-based unrelated-SCT for patients under 60 with hematological malignancies.

We observed low incidence of GVHD with haplo-SCT, especially for severe forms (2% of grade 3–4 d100-aGVHD and 2% of moderate or severe 2y-cGVHD). This finding was consistent with literature on PT-Cy based haplo-SCT showing less than 5% of grade 3–4 aGVHD and 20% of cGVHD[28–30]. Several retrospective studies compared GVHD incidence between HRD and UD allo-HSCT, offering discordant results : either lower GVHD incidence rates after haplo-SCT especially for cGVHD[31–33], or no differences[34–36]. This can be explained by different transplantation procedures and patient characteristics. In our study, all HRD group patients got PT-Cy, whereas all UD group patients received ATG (5mg/kg). Our approach therefore not only allows to understand the donor type influence, but more importantly to compare overall HRD and UD allo-HSCT platforms. We used the standard GVHD prophylaxis based on ATG for unrelated-SCT although

we acknowledge that GVHD incidence might be reduced by using methotrexate or MMF[37–40] and that PT-Cy was reported as an effective alternative[41,42]. Multicenter randomized prospective trials are ongoing to optimize GVHD prophylaxis after UD (NCT02416388: CSA alone vs. CSA+MMF; NCT02876679: ATG vs. PT-Cy).

Although we could expect low rates of GVHD to be associated with high relapse incidence, no increase of CIR with haplo-SCT was observed (UD vs. HRD, 24% vs. 14%; p=0.176). Our results suggest that haplo-SCT allows a separate anti-leukemia effect without any aGVHD or cGVHD. This effect could be mediated by T cells or other immune effectors before being stopped by PT-Cy as proposed by Gale et al.[43]. Subgroup analyses of CIR based on disease type (myeloid vs. lymphoid) and DRI (low or intermediate vs. high or very high) didn't reveal significant differences between donor groups, despite a slight difference in baseline diseases (lymphoid malignancies: 51% vs. 63%, p=0.071). Also, after adjusting baseline disease through match-paired analysis, no significant relapse difference was observed in univariate (UD vs. HRD, 14% vs 20%, p=0,728) and multivariate models (HR=0.78, p=0.493). We thus suggest that disease control is not worse after haplo-SCT.

Altogether feasibility and efficacy results indicate better outcomes in the HRD group, with significantly better GRFS in all analyses (univariate, multivariate, whole and match-paired cohorts). EBMT and CIBMTR studies comparing HRD and UD didn't show significant differences in CIR and outcomes for both acute leukemia[31,34] and lymphoma[44,45] settings. The originality of our results likely comes from the patients age and the comparison of the overall platforms.

Several limitations may be raised due to the retrospective nature of this study. While UD was our standard alternative to MSD, our HRD program initially included patients with higher risk and/or

advanced disease, and progressively introduced standard risk patients (i.e. AML CR1). This partly explains the imbalance in disease type and status, which was counterbalanced by using multivariate, subgroup, and pair-matched analyses. Favoring UD identification before HRD may also imbalance donor search delay between the UD and HRD groups. An ongoing intent-to-treat prospective phase III clinical trial of randomized UD vs. HRD starting from donor search (NCT02623309) will address this issue. Furthermore, HRD group patients more frequently received BM grafts compared to UD group (27% vs 5%, p<0,001). Low numbers of BM in UD group avoided inclusion of this variable in the multivariate model or the pair-matched analysis. As for HRD group, no impact of graft source was reported. The impact of PBSCs on GVHD in lieu of BM for haplo-SCT with PT-Cy is still under discussion[9,15,36,46]. In the UD group, 30 allo-HSCT (23%) used 9/10 UDs because it was historically the first alternative in absence of 10/10 UD. Besides, we reported that GVHD prophylaxis based on ATG, CSA, and MMF permitted the use of 9/10 UDs with similar GVHD incidence rates, especially for younger patients[46]. Nevertheless, we only considered patients with 10/10 UD for matched analysis to balance out the potential increase in GVHD risk; this was supported by similar trends observed in both the whole and the match-paired cohorts. Cost wise, we previously reported haplo-SCT prominence. Indeed, both pre-transplantation and follow-up phase were more expensive with unrelated-SCT[47].

In conclusion, our analysis suggests that PT-Cy-based haplo-SCT is a valuable alternative to ATG-based unrelated-SCT for patients under 60 with hematological malignancies. Indeed, haplo-SCT is associated with lower GVHD incidence and no lower antitumor effect and might thus be chosen as first alternative to MSDs considering donor availability, timing, and cost issues. Further work is required to optimize selection criteria for choosing the best HRD or UD.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the patients and the IPC transplantation staff. There is nothing to disclose. Authors don't declare any conflict of interest. Authorship statement: T.P., R.D. and D.B. contributed to patient care, designed the study, collected, analyzed data and wrote the manuscript. R.D. performed statistical analysis. S.H., S.F., L.C., F.L., C.F., A.G., P-J.W., B.C., C.L, C.C., R.B., D.M., N.V., contributed to patient care, data collection, and read and approved manuscript.

REFERENCES

1. Gragert, L. *et al.* HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N. Engl. J. Med.* **371,** 339–348 (2014).

2. Yakoub-Agha, I. *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. *Journal of Clinical Oncology* **24,** 5695–5702 (2006).

3. Schlenk, R. F. *et al.* Prospective Evaluation of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation From Matched Related and Matched Unrelated Donors in Younger Adults With High-Risk Acute Myeloid Leukemia: German-Austrian Trial AMLHD98A. *Journal of Clinical Oncology* **28,** 4642–4648 (2010).

4. Lee, S. J. *et al.* High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* **110,** 4576–4583 (2007).

5. Raiola, A. M. *et al.* Unmanipulated Haploidentical Transplants Compared with Other Alternative Donors and Matched Sibling Grafts. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **20,** 1573–1579 (2014).

6. Bashey, A. *et al.* T-Cell?Replete HLA-Haploidentical Hematopoietic Transplantation for Hematologic Malignancies Using Post-Transplantation Cyclophosphamide Results in Outcomes Equivalent to Those of Contemporaneous HLA-Matched Related and Unrelated Donor Transplantation. *Journal of Clinical Oncology* **31,** 1310–1316 (2013).

7. Luznik, L. *et al.* HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **14,** 641–650 (2008).

8. Kasamon, Y. L. *et al.* Outcomes of Nonmyeloablative HLA-Haploidentical Blood or Marrow Transplantation With High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide in Older Adults. *J. Clin. Oncol.* **33,** 3152–3161 (2015).

9. Devillier, R. *et al.* Low incidence of chronic GVHD after HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide in older patients. *Br. J. Haematol.* **176,** 132–135 (2017).

10. Blaise, D. *et al.* Haploidentical T Cell?Replete Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Patients in or above the Sixth Decade of Age Compared with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from an Human Leukocyte Antigen?Matched Related or Unrelated Donor. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **22,** 119–124 (2016).

11. Finke, J. *et al.* Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **10,** 855–864 (2009).

12. Walker, I. *et al.* Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *The Lancet Oncology* **17,** 164–173 (2016).

13. Solomon, S. R. *et al.* Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **18,** 1859–1866 (2012).

14. Raiola, A. M. *et al.* Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **19,** 117–122 (2013).

15. Castagna, L. *et al.* Bone Marrow Compared with Peripheral Blood Stem Cells for Haploidentical Transplantation with a Nonmyeloablative Conditioning Regimen and Post-transplantation Cyclophosphamide. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **20,** 724–729 (2014).

16. Devillier, R. *et al.* A conditioning platform based on fludarabine, busulfan, and 2 days of rabbit antithymocyte globulin results in promising results in patients undergoing allogeneic transplantation from both matched and mismatched unrelated donor. *Am. J. Hematol.* **89,** 83–87 (2014).

17. Prentice, R. L. *et al.* The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics* **34,** 541–554 (1978).

18. Gray, R. J. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *The Annals of statistics* 1141–1154 (1988).

19. Glucksberg, H. *et al.* Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* **18,** 295–304 (1974).

20. Filipovich, A. H. *et al.* National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **11,** 945–956 (2005).

21. Kaplan, E. L. & Meier, P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* **53,** 457 (1958).

22. Holtan, S. G. *et al.* Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free

survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* **125,** 1333–1338 (2015).

23. Armand, P. *et al.* Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **123,** 3664–3671 (2014).

24. Ho, D., Imai, K., King, G. & Stuart, E. Matching as Nonparametric Preprocessing for Reducing Model Dependence in Parametric Causal Inference. *Political Analysis* **15,** 199–236 (2007).

25. Foeken, L. M. *et al.* Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: the WMDA annual reports. *Bone marrow transplantation* **45,** 811–818 (2010).

26. Passweg, J. R. *et al.* Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* **52,** 811–817 (2017).

27. Devillier, R. *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.* (2018). doi:10.1016/j.bbmt.2018.02.002

28. Sugita, J. *et al.* HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **21,** 1646–1652 (2015).

29. Raj, K. *et al.* Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cells for Transplantation of Hematological Diseases from Related, Haploidentical Donors after Reduced-Intensity Conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **20,** 890–895 (2014).

30. Ciurea, S. O. *et al.* Improved Early Outcomes Using a T Cell Replete Graft Compared with T Cell Depleted Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **18,** 1835–1844 (2012).

31. Ciurea, S. O. *et al.* Haploidentical transplant with post-transplant cyclophosphamide versus matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* blood–2015 (2015).

32. Solomon, S. R. *et al.* Total Body Irradiation–Based Myeloablative Haploidentical Stem Cell Transplantation Is a Safe and Effective Alternative to Unrelated Donor Transplantation in Patients Without Matched Sibling Donors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **21,** 1299–1307 (2015).

33. Di Stasi, A. *et al.* Similar Transplantation Outcomes for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Haploidentical versus 10/10 Human Leukocyte Antigen?Matched Unrelated and Related Donors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **20,** 1975–1981 (2014).

34. Piemontese, S. *et al.* A comparison between allogeneic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical and unrelated donors in acute leukemia. *J Hematol Oncol* **10,** 24 (2017).

35. Luo, Y. *et al.* T-cell-replete haploidentical HSCT with low-dose anti-T-lymphocyte globulin compared with matched sibling HSCT and unrelated HSCT. *Blood* **124,** 2735–2743 (2014).

36. Baker, M. *et al.* Comparative Outcomes after Haploidentical or Unrelated Donor Bone Marrow or Blood Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Hematological Malignancies. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **22,** 2047–2055 (2016).

37. Bolwell, B. *et al.* A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **34,** 621–625 (2004).

38. Nash, R. A. *et al.* A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **11,** 495–505 (2005).

39. Storb, R. *et al.* Methotrexate and Cyclosporine Compared with Cyclosporine Alone for Prophylaxis of Acute Graft versus Host Disease after Marrow Transplantation for Leukemia. *New England Journal of Medicine* **314,** 729–735 (1986).

40. Zikos, P. *et al.* Low transplant mortality in allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia: a randomized study of low-dose cyclosporin versus low-dose cyclosporin and low-dose methotrexate. *Blood* **91,** 3503–3508 (1998).

41. Kanakry, C. G. *et al.* Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *J. Clin. Oncol.* **32,** 3497–3505 (2014).

42. Kanakry, C. G. *et al.* Low immunosuppressive burden after HLA-matched related or unrelated BMT using posttransplantation cyclophosphamide. *Blood* **129,** 1389–1393 (2017).

43. Gale, R. P. & Fuchs, E. J. Is there really a specific graft-versus-leukaemia effect? *Bone Marrow Transplantation* **51,** 1413–1415 (2016).

44. Kanate, A. S. *et al.* Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* **127,** 938–947 (2016).

45. Martínez, C. *et al.* Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin

Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *JCO* **35,** 3425–3432 (2017).

46. Bashey, A. *et al.* Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. *J. Clin. Oncol.* **35,** 3002–3009 (2017).

47. Debals-Gonthier, M. *et al.* Cost-effectiveness analysis of haploidentical vs matched unrelated allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in patients older than 55 years. *Bone Marrow Transplant.* (2018). doi:10.1038/s41409-018-0133-5

TABLE 1 - PATIENTS AND TRANSPLANTATION CHARACTERISTICS

	HRD		UD Total		*p*-value	10/10 UD Matched		*p*-value
	N	%	N	%		N	%	
n	81		128			81		
Age, yr, median (range)	50	(19-60)	49	(19-60)	0.896	50	(21-60)	0.371
Diagnosis					0.071			0.113
Myeloid Disease	30	37%	63	49%		41	51%	
AML	18	22%	45	35%		22	27%	
MDS	6	7%	11	9%		8	10%	
MF	3	4%	9	7%		3	4%	
MPN	3	4%	1	1%		1	1%	
Lymphoid Disease	51	63%	65	51%		40	49%	
ALL	2	2%	19	15%		5	6%	
CLL	2	2%	8	6%		8	10%	
NHL	18	22%	8	6%		8	10%	
HL	23	28%	16	13%		15	19%	
MM	6	7%	10	8%		10	12%	
Disease status before transplant					0.106			0.384
Complete Response	55	68%	101	79%		61	75%	
Active Disease	26	32%	27	21%		20	25%	
Disease Risk Index					0.355			0.470
LR	10	12%	11	9%		8	10%	
IR	54	67%	97	76%		61	75%	
HR/VHR	17	21%	20	15%		12	15%	
Conditionning regimen					<0.001			<0.001
Based on TBI	28	36%	0	0%		0	0%	
Based on Busulfan	52	64%	128	100%		81	63%	
Intensity of conditionning regimen					0.003			0.134
RIC/NMAC	67	83%	80	62%		58	72%	
MAC	14	17%	48	38%		23	28%	
Stem cell source					<0.001			<0.001
BM	22	27%	6	5%		3	4%	
PBSC	59	73%	122	95%		78	96%	

AML: Acute Myeloid Leukemia; MDS: Myelodysplastic syndrom ; MF: Myelofibrosis; MPN Myeloproliferative Neoplasm: ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia; CLL: Chronic Lymphocytic Leukemia; HL: Hodgkin Lymphoma; NHL: Non Hodgkin Leukemia: MM: Multiple Myeloma; HR : High Risk ; VHR : Very High Risk ; IR : Intermediate Risk ; LR : Low Risk ; BM: Bone Marrow; BSC: Peripheral Blood Stem Cells ; RIC/NMAC: Reduce Intensity Conditionning / Non Myeloablative Conditionning; MAC: Myeloablative Conditionning

TABLE 2 - UNIVARIATE ANALYSES OF OUTCOME

	HRD (n=81)		UD Total (n=128)			10/10 UD Pair-matched (n=81)		
	2-y %	**95CI**	**2-y %**	**95CI**	***p*-value**	**2-y %**	**95CI**	***p*-value**
Acute GVHD								
Grade II-IV	19	(10-27)	45	(35-53)	0.001	46	(34-56)	0.001
Grade III-IV	2	(0-6)	17	(10-23)	0.003	15	(7-22)	0.014
Chronic GVHD								
All grades	17	(8-26)	31	(22-39)	0.040	36	(24-46)	0.012
Extensive	2	(0-6)	20	(13-27)	<0.001	24	(14-33)	<0.001
NRM	17	(8-25)	25	(17-32)	0.119	26	(16-35)	0.125
CIR	14	(6-21)	24	(16-31)	0.176	20	(11-29)	0.728
PFS	69	(60-81)	51	(43-61)	0.019	53	(43-66)	0.138
OS	73	(63-84)	63	(55-72)	0.090	63	(52-75)	0.143
GRFS	65	(55-76)	34	(27-44)	<0.001	34	(25-47)	0.002

GVHD: Graft Versus Host Disease; NRM: Non Relapse Mortality; CIR: Cumulative Incidence of Relapse; OS: Overall Survival; PFS: Progression Free Survival; GRFS: Graft versus host disease and Relapse Free Survival; 2-y%: 2-year estimation; 95CI: 95% confidence interval.

TABLE 3 - MULTIVARIATE ANALYSIS SHOWING THE IMPACT OF THE DONOR

	Total (n=209)**			Pair-Matched (n=162)***		
	HR*	**95CI**	**p-value**	**HR***	**95CI**	**p-value**
Acute GVHD						
Grade II-IV	0.42	(0.24-0.73)	0.002	0.39	(0.22-0.70)	0.002
Grade III-IV	0.21	(0.06-0.73)	0.014	0.24	(0.07-0.86)	0.029
Chronic GVHD						
All grades	0.50	(0.27-0.96)	0.037	0.43	(0.22-0.83)	0.012
Extensive	0.09	(0.02-0.39)	0.001	0.09	(0.02-0.37)	0.001
NRM	0.55	(0.29-1.06)	0.077	0.55	(0.27-1.12)	0.169
CIR	0.58	(0.31-1.10)	0.096	0.78	(0.38-1.59)	0.493
PFS	0.56	(0.36-0.89)	0.015	0.66	(0.40-1.07)	0.097
OS	0.60	(0.36-1.02)	0.063	0.62	(0.35-1.09)	0.098
GRFS	0.43	(0.28-0.66)	<0.001	0.47	(0.30-0.74)	0.001

*HR were adjusted by age, disease status before allo-HSCT, disease type and conditioning regimen. GVHD: graft versus host disease; NRM: non relapse mortality; CIR: cumulative incidence of relapse; OS: overall survival; PFS: progression free survival; GRFS: graft versus host disease and relapse free survival. ** Baseline was UD. *** Baseline was 10/10 UD matched.

FIGURE 1

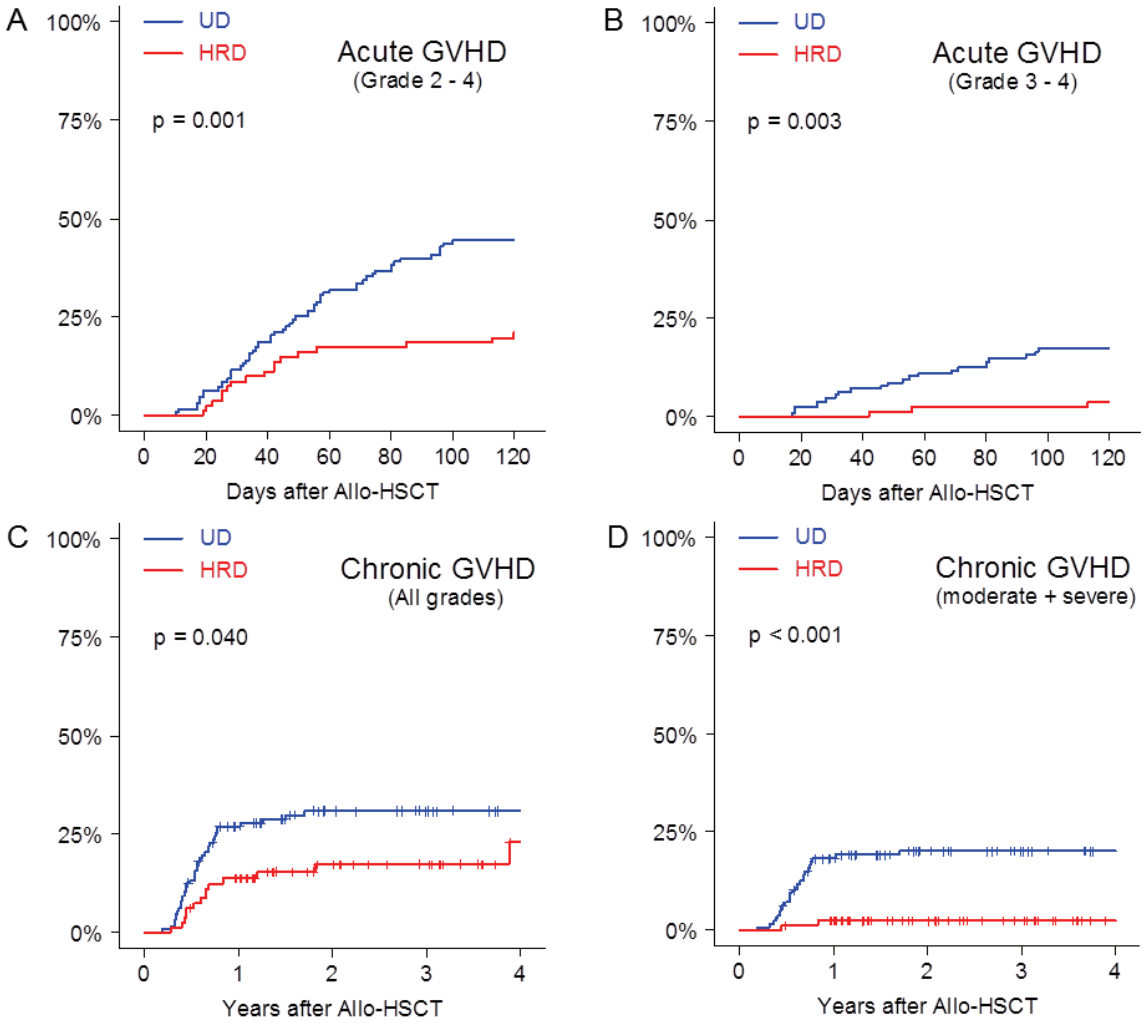


Figure 1: Cumulative incidence of grade 2-4 (A) and grade 3-4 (B) acute GVHD; and all grades (C) and moderate or severe (D) chronic GVHD in the whole cohort according to the donor group.

FIGURE 2

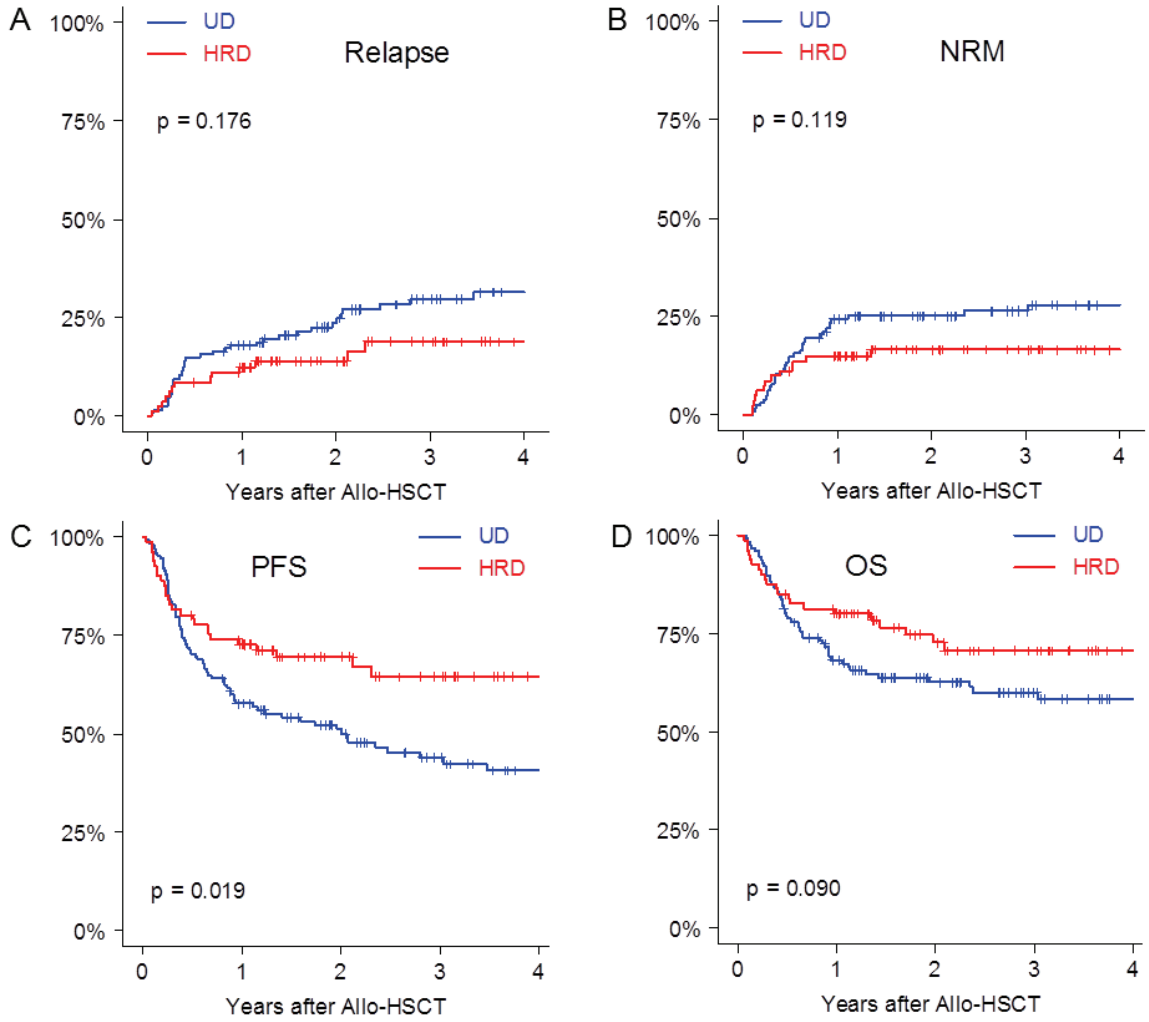


Figure 2: CIR (A), NRM (B), PFS (C) and OS (D) in the whole cohort according to the donor group.

FIGURE 3

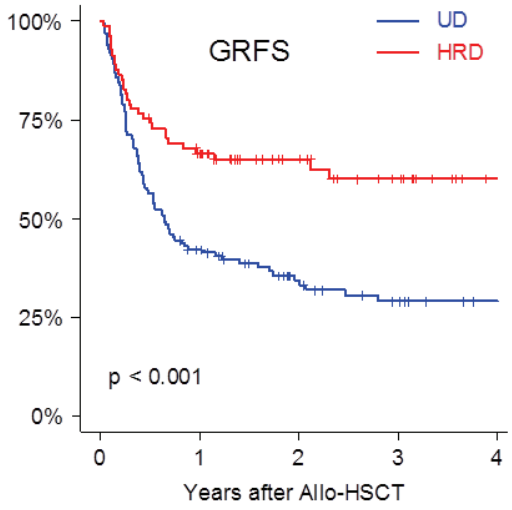


Figure 3: GRFS in the whole cohort according to donor group.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

RESUME

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) est limitée par la disponibilité d'un donneur HLA identique apparenté (MSD). L'utilisation alternative de donneurs non apparentés (UD) est actuellement contestée par le recours à des donneurs apparentés partiellement compatibles dit haploidentiques (HRD). Nous avons analysé rétrospectivement 209 patients consécutifs de moins de 60 ans traités par allo-CSH à partir de UDs (n=128) ou de HRDs (n=81). Les incidences cumulées à 2 ans de maladie aigüe du greffon contre l'hôte (GVHD) de grade 3-4 (17% vs 2%, p = 0,003) et de GVHD chroniques modérées et sévères (20% vs 2%, p <0,001) étaient significativement plus élevées dans le groupe UD. La survie sans progression (PFS) était significativement meilleure dans le groupe HRD (51% vs 69%, p=0,019). Aucune différence significative n'a été observée concernant les incidences cumulées de rechute (CIR), la mortalité non liée à la rechute (NRM) et la survie globale (OS). L'analyse multivariée a confirmé le risque plus faible de GVHD aigüe et chronique (GVHD aigüe : grade 2-4, HR=0,33, p<0,001; grade 3-4, HR=0,18, p=0,025 ; GVHD chronique : tous grades, HR=0,52, p=0,043; modéré et sévère, HR=0,06, p=0,008), une meilleure PFS (HR=0,56, p=0,015) ainsi qu'une meilleure survie sans GVHD et sans rechute (HR=0,43, p<0,001) dans le groupe HRD. L'ensemble des résultats a été confirmé dans une analyse appariée. Au total, en l'absence de (MSD), l'utilisation d'un HRD pourrait être considérée comme une alternative appropriée pour des patients de moins de 60 ans atteints d'hémopathies malignes.
Mots clefs : Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ; Donneurs haploidentiques vs donneurs non apparentés.

ABSTRACT

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is limited by availability of HLA matched sibling donors (MSDs). The alternative use of unrelated donors (UDs) is currently challenged by haploidentical-related donors (HRDs). We retrospectively analyzed 209 consecutive patients younger than 60 years undergoing allo-HSCT from UDs (n=128) or HRDs (n=81). Cumulative incidences of grade 3–4 acute (17% vs. 2%, $p = 0.003$) and 2-year moderate and severe chronic (20% vs. 2%, $p < 0.001$) GVHD were significantly higher with UD. Progression free survival (PFS) was significantly better with HRD (51% vs. 69%, $p = 0.019$), without significant difference in the cumulative incidence of relapse (CIR), non-relapse mortality (NRM), and overall survival (OS). Multivariate analyses confirmed the lower risk of acute and chronic GVHD (grade 2–4, HR = 0.33, $p < 0.001$; grade 3–4, HR = 0.18, $p = 0.025$; all grades, HR = 0.52, $p = 0.043$; moderate and severe, HR = 0.06, $p = 0.008$), better PFS (HR = 0.56, $p = 0.015$) and GRFS (HR = 0.43, $p < 0.001$) with HRD. This was confirmed in match-paired analysis. In the absence of MSDs, HRD could be considered as a suitable alternative for patients younger than 60 years

Short title: HRD-SCT with PT-Cy vs UD-SCT with ATG for patients under 60