



**Comparaison de deux types de conditionnement
préalable à l'allogreffe de cellules souches
hématopoïétiques, basés sur l'utilisation du Busulfan,
chez des patients âgés atteints d'une hémopathie
maligne de haut risque - Quel est l'impact de
l'utilisation du Busulfan à dose adaptée à sa
pharmacocinétique sur le devenir de ces patients**

Margaux Damge

► **To cite this version:**

Margaux Damge. Comparaison de deux types de conditionnement préalable à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, basés sur l'utilisation du Busulfan, chez des patients âgés atteints d'une hémopathie maligne de haut risque - Quel est l'impact de l'utilisation du Busulfan à dose adaptée à sa pharmacocinétique sur le devenir de ces patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02401893

HAL Id: dumas-02401893

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02401893>

Submitted on 10 Dec 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.

Comparaison de deux types de conditionnement préalable à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, basés sur l'utilisation du Busulfan, chez des patients âgés atteints d'une hémopathie maligne de haut risque – Quel est l'impact de l'utilisation du Busulfan à dose adaptée à sa pharmacocinétique sur le devenir de ces patients ?

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 29 Octobre 2019

Par Madame Margaux DAMGE

Née le 7 décembre 1989 à Martigues (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' HÉMATOLOGIE Option ONCO-HÉMATOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BLAISE Didier	Président
Monsieur le Professeur VEY Norbert	Assesseur
Monsieur le Professeur SALAS Sébastien	Assesseur
Madame le Docteur FÜRST Sabine	Directeur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) DEVILLIER Raynier	Assesseur

Comparaison de deux types de conditionnement préalable à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, basés sur l'utilisation du Busulfan, chez des patients âgés atteints d'une hémopathie maligne de haut risque – Quel est l'impact de l'utilisation du Busulfan à dose adaptée à sa pharmacocinétique sur le devenir de ces patients ?

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 29 Octobre 2019

Par Madame Margaux DAMGE

Née le 7 décembre 1989 à Martigues (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' HÉMATOLOGIE Option ONCO-HÉMATOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BLAISE Didier	Président
Monsieur le Professeur VEY Norbert	Assesseur
Monsieur le Professeur SALAS Sébastien	Assesseur
Madame le Docteur FÜRST Sabine	Directeur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) DEVILLIER Raynier	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseeurs :

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

Chargés de mission :

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

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

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

PROFESSEURS HONORAIRES

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

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

1967

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

1974

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

1975

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

1976

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

1977

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

1978

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

1980

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

1981

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

1982

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

1985

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

1986

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

1987

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

1988

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

1989

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

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

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

2009

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

2010

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

2011

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

2012

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

2013

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

2014

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

2015

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

2016

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

2017

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

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERTER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikael	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMONOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

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

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

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

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

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

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

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

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

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

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

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

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

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

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

**BIostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication 4604**

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

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

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

CARDIOLOGIE 5102

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

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002		GUERIN Carole (MCU PH)	
ARGENSON Jean-Noël (PU-PH) BLONDEL Benjamin (PU-PH) CURVALE Georges (PU-PH) FLECHER Xavier (PU PH) <i>PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité</i> ROCHWERGER Richard (PU-PH) TROPIANO Patrick (PU-PH)		CHIRURGIE INFANTILE 5402	
OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)		GUYS Jean-Michel (PU-PH) JOUVE Jean-Luc (PU-PH) LAUNAY Franck (PU-PH) MERROT Thierry (PU-PH) VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) FAURE Alice (MCU PH) PESENTI Sébastien (MCU-PH)	
CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702		CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503	
BERTUCCI François (PU-PH) CHINOT Olivier (PU-PH) COWEN Didier (PU-PH) DUFFAUD Florence (PU-PH) GONCALVES Anthony PU-PH) HOUVENAEGHES Gilles (PU-PH) LAMBAUDIE Eric (PU-PH) SALAS Sébastien (PU-PH) VIENS Patrice (PU-PH)		CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH) GUYOT Laurent (PU-PH)	
SABATIER Renaud (MCU-PH) TABOURET Emeline (MCU-PH)		FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)	
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103		CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004	
COLLART Frédéric (PU-PH) D'JOURNO Xavier (PU-PH) DODDOLI Christophe (PU-PH) GARIBOLDI Vlad (PU-PH) MACE Loïc (PU-PH) THOMAS Pascal (PU-PH)		CASANOVA Dominique (PU-PH) LEGRE Régis (PU-PH)	
FOUILLOUX Virginie (MCU-PH) GRISOLI Dominique (MCU-PH) TROUSSE Delphine (MCU-PH)		BERTRAND Baptiste (MCU-PH) HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)	
CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104		GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201	
ALIMI Yves (PU-PH) AMABILE Philippe (PU-PH) BARTOLI Michel (PU-PH) BOUFI Mourad (PU-PH) MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH) PIQUET Philippe (PU-PH) SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)		BARTHET Marc (PU-PH) BERNARD Jean-Paul (PU-PH) <i>BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre</i> DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH) GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH) GRANDVAL Philippe (PU-PH) GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH) SEITZ Jean-François (PU-PH) VITTON Véronique (PU-PH)	
HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202		GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)	
LEPIDI Hubert (PU-PH)		GENETIQUE 4704	
<i>ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité</i> PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)		BEROUD Christophe (PU-PH) KRAHN Martin (PU-PH) LEVY Nicolas (PU-PH) MONCLA Anne (PU-PH) SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)	
DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003		NGYUEN Karine (MCU-PH) TOGA Caroline (MCU-PH) ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)	
BERBIS Philippe (PU-PH) GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH) GROB Jean-Jacques (PU-PH) RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)		DUSI	
COLSON Sébastien (MCF)		ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404	
BRUE Thierry (PU-PH) CASTINETTI Frédéric (PU-PH) CUNY Thomas (MCU PH)		GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403	
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601		AGOSTINI Aubert (PU-PH) BOUBLI Léon (PU-PH) BRETTELLE Florence (PU-PH) CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH) COURBIERE Blandine (PU-PH) CRAVELLO Ludovic (PU-PH) D'ERCOLE Claude (PU-PH)	
AUQUIER Pascal (PU-PH) BOYER Laurent (PU-PH) GENTILE Stéphanie (PU-PH) <i>SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre</i> THIRION Xavier (PU-PH)			
BERBIS Julie (MCU-PH) LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH) RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)			
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section) TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)			

IMMUNOLOGIE 4703		HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701	
KAPLANSKI Gilles (PU-PH) MEGE Jean-Louis (PU-PH) OLIVE Daniel (PU-PH) VIVIER Eric (PU-PH)		BLAISE Didier (PU-PH) COSTELLO Régis (PU-PH) CHIARONI Jacques (PU-PH) GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH) MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH) VEY Norbert (PU-PH)	
FERON François (PR) (69ème section)			
BOUCRAUT Joseph (MCU-PH) CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH) DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH) DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH) ROBERT Philippe (MCU-PH) VELY Frédéric (MCU-PH)		DEVILLIER Raynier (MCU PH) GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH) LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH) LOOSVELD Marie (MCU-PH) SUCHON Pierre (MCU-PH)	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)		POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)	
		MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603	
MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503		BARTOLI Christophe (PU-PH) LEONETTI Georges (PU-PH) PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH) PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)	
BROUQUI Philippe (PU-PH) LAGIER Jean-Christophe (PU-PH) PAROLA Philippe (PU-PH) STEIN Andréas (PU-PH)		TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)	
MILLION Matthieu (MCU-PH)		BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)	
MEDECINE D'URGENCE 4805			
KERBAUL François (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH)		MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905	
MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301		BENSOUSSAN Laurent (PU-PH) VITON Jean-Michel (PU-PH)	
BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) DISDIER Patrick (PU-PH) DURAND Jean-Marc (PU-PH) FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre GRANEL/REY Brigitte (PU-PH) HARLE Jean-Robert (PU-PH) ROSSI Pascal (PU-PH) SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)		MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602	
EBBO Mikael (MCU-PH)		LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)	
GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)		NEPHROLOGIE 5203	
ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)		BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre BRUNET Philippe (PU-PH) BURTEY Stéphanne (PU-PH) DUSSOL Bertrand (PU-PH) JOURDE CHICHE Noémie (PU PH) MOAL Valérie (PU-PH)	
BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps) CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein) GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)			
NUTRITION 4404		NEUROCHIRURGIE 4902	
DARMON Patrice (PU-PH) RACCAH Denis (PU-PH) VALERO René (PU-PH)		DUFOUR Henry (PU-PH) FUENTES Stéphane (PU-PH) REGIS Jean (PU-PH) ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH) SCAVARDA Didier (PU-PH)	
ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité BELIARD Sophie (MCU-PH)		CARRON Romain (MCU PH) GRAILLON Thomas (MCU PH)	
MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)		NEUROLOGIE 4901	
ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)			
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)		ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH)	

OPHTALMOLOGIE 5502		PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904	
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) <i>Disponibilité</i> MATONTI Frédéric (PU-PH) <i>Disponibilité</i>		DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)	
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501		PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803	
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) MICHEL Justin (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) <i>DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité</i> REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)		BLIN Olivier (PU-PH) <i>FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre</i> MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH)	
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502		PHILOSOPHIE 17	
RANQUE Stéphane (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)		LE COZ Pierre (PR) (17ème section) MATHIEU Marion (MAST)	
PEDIATRIE 5401		PHYSIOLOGIE 4402	
ANDRE Nicolas (PU-PH) CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) COZE Carole (MCU-PH) FABRE Alexandre (MCU-PH) OVAERT Caroline (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)		BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGÉON Fabienne (PU-PH) GABORIT Bénédicte (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BONINI Francesca (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) <i>DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)</i> DELLIAUX Stéphane (MCU-PH) REY Marc (MCU-PH) RUEL Jérôme (MCF) (69ème section) THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)	
PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903			
BAILLY Daniel (PU-PH) LANCON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH)			
PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16			
AGHABABIAN Valérie (PR)		PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101	
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302		ASTOUL Philippe (PU-PH) BARLESI Fabrice (PU-PH) CHANEZ Pascal (PU-PH) <i>CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre</i> GREILLIER Laurent (PU PH) REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH) MASCAUX Céline (MCU-PH) TOMASINI Pascale (MCU-PH)	
BARTOLI Jean-Michel (PU-PH) CHAGNAUD Christophe (PU-PH) CHAUMOITRE Kathia (PU-PH) GIRARD Nadine (PU-PH) GORINCOUR Guillaume (PU-PH) JACQUIER Alexis (PU-PH) MOULIN Guy (PU-PH) PANUEL Michel (PU-PH) PETIT Philippe (PU-PH) VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH) VIDAL Vincent (PU-PH)			
REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802		THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804	
GAINNIER Marc (PU-PH) GERBEAUX Patrick (PU-PH) PAPAZIAN Laurent (PU-PH) ROCH Antoine (PU-PH) HRAIECH Sami (MCU-PH)		AMBROSI Pierre (PU-PH) VILLANI Patrick (PU-PH) DAUMAS Aurélie (MCU-PH)	
RHUMATOLOGIE 5001		UROLOGIE 5204	
GUIS Sandrine (PU-PH) LAFFORGUE Pierre (PU-PH) PHAM Thao (PU-PH) ROUDIER Jean (PU-PH)		BASTIDE Cyrille (PU-PH) KARSENTY Gilles (PU-PH) LECHEVALLIER Eric (PU-PH) ROSSI Dominique (PU-PH)	

Table des matières

REMERCIEMENTS	3
LISTE DES ABREVIATIONS	5
L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES	7
PREAMBULE	7
1. Définition	7
2. Historique	9
2.1. Les premiers essais chez l'Homme	9
2.2. Les premières séries	10
2.3. Développement des greffes non apparentées	10
3. Indications :	12
4. Principe et étapes de l'allo-CSH	14
5. Aspects immunologiques de l'allogreffe	15
5.1. Le système HLA ou CMH	15
5.2. Allo réactivité et effet « GvL » ou « GvT »	19
6. Complications les plus fréquentes de l'Allo-CSH	20
6.1. Déficit immunitaire induit et infections	20
6.2. Les conflits immunologiques post-greffe (Cf. Annexe 4)	21
6.2.1. Le rejet	22
6.2.2. La maladie du greffon contre l'hôte	22
6.2.2.1. La GvHD aigüe	23
6.2.2.2. La GvHD chronique	25
6.3. Autres complications	25
6.3.1. La microangiopathie thrombotique (MAT)	26
6.3.2. La maladie veino-occlusive (MVO) du foie	27
6.4. Les complications tardives	27
7. Choix du donneur :	28
8. Sources de greffon de CSH	31
8.1. Moelle osseuse	31
8.2. Cellules souches périphériques	31
8.3. Sang de cordon ombilical ou unité de sang placentaire	32
9. Evolution des différents types de conditionnements :	33
9.1. Conditionnement myéloablatif standard	35
9.2. Conditionnement non myélo-ablatif	36

9.3.	Conditionnement à intensité réduite	37
9.4.	Conditionnement Myéloablatif à toxicité réduite.....	39
10.	Le Busulfan et pharmacocinétique (PK)	41
10.1.	Structure chimique et mécanisme d'action	41
10.2.	Effets indésirables et Toxicité.....	41
10.3.	Utilisation du Busulfan en clinique.....	42
10.4.	Pharmacocinétique	43
10.4.1.	Absorption digestive.....	43
10.4.2.	Distribution.....	43
10.4.3.	Métabolisme et Elimination	44
10.4.4.	Variabilité pharmacocinétique inter-individuelle	44
11.	La fludarabine.....	46
12.	Le Sérum anti-lymphocytaire	47
PROBLEMATIQUE DE NOTRE ETUDE :		48
RESULTATS		51
DISCUSSION et PERSPECTIVES		61
CONCLUSION		64
BIBLIOGRAPHIE		65
ANNEXES		83
❖	ANNEXE 1. Différence entre l'hématopoïèse normale et pathologique.....	83
❖	ANNEXE 2. Distinction de l'Effet GVL et GVH	83
❖	ANNEXE 3. Les KIR inhibiteurs dans le contrôle antitumoral.	84
❖	ANNEXE 4. Illustration des complications immunitaires.....	84
❖	ANNEXE 5. Score de sévérité de la GvHD aigüe selon Glucksberg.....	85
	Glucksberg, H. et al. Transplantation. 1974 ⁴³	85
❖	ANNEXE 6. Classification de Glucksberg (Grades).....	85
❖	ANNEXE 7. Score global de sévérité de la GvHD chronique selon NIH	86
❖	ANNEXE 8. Illustration histologique de La MAT	86
❖	ANNEXE 9. Critères de l'EBMT pour le diagnostic de la MVO	87
❖	ANNEXE 10. Critères de l'EBMT de la sévérité de la MVO	87
❖	ANNEXE 11. Effets indésirables du Busulfan	88
❖	ANNEXE 12. Métabolisme du Busulfan	89
RESUME EN ANGLAIS/ABSTRACT		90
RESUME EN FRANÇAIS		92

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Didier BLAISE, Président du jury, merci d'avoir participé à ma formation d'hématologue et de m'avoir proposé ce sujet de thèse, qui m'a beaucoup intéressé. Je vous remercie également de m'avoir laissé une porte ouverte aux soins palliatifs.

Monsieur le Professeur Norbert VEY, merci pour ces 6 mois passés dans votre unité, pour lesquels je garde un souvenir très cher. Merci d'avoir accepté d'évaluer ce travail final de thèse.

Monsieur le Professeur Sébastien SALAS, merci de m'avoir fait découvrir les soins palliatifs et merci de m'intégrer très bientôt dans votre équipe.

Au Docteur Sabine FURST, merci pour votre aide, votre confiance et votre soutien au cours de la préparation de travail. Sachez que j'ai adoré travailler à vos côtés pendant mes 6 mois à l'U2T.

Au Docteur Raynier DEVILLIER, merci pour ton soutien et ton aide précieuse pour ce travail de thèse. Je te remercie sincèrement de m'avoir consacré tout ce temps.

A mon entourage professionnel et amical :

A tous les médecins, infirmier(e)s, Cadres, IDEP, aides-soignants et secrétaires médicales que j'ai pu rencontrer, croiser et recroiser au cours de mon internat et avec lesquels j'ai toujours eu le plaisir d'apprendre, mais aussi de partager des moments de fous rires... et de larmes ! Vous avez toujours été un soutien précieux dans ce quotidien bien souvent difficile. Alors tout simplement MERCI !

A la Team « Aime Ato », avec qui nous avons partagé des semestres, des cours, des soirées, des apéros ... et des congrès ... haha que de souvenirs à Madrid !! Vous êtes au Top !

A tous mes co-internes que j'ai pu rencontrer tout au long de cet internat. Sachez que vous avez TOUS été de belles et grandes rencontres professionnelles mais surtout amicales. Merci de nous avoir supporté au quotidien, mon stress et moi !

A Evelyne ou notre chère « maman Eve » ! Tu es et tu resteras pour moi un modèle de Médecin et de générosité sans égal ! Merci pour la confiance que tu nous donnes, tous les jours. Merci d'être simplement là. MERCI...du fond du cœur.

A tous mes amis, que je n'ai pas cités mais que j'aime +++++, pour votre folie festive ou artistique, votre folie tout court, votre bonne humeur et votre soutien. Je sais que je peux et je pourrai toujours compter sur vous. Merci pour tout.

A Damien, à ma famille, pour votre éternel soutien, vos encouragements et votre amour inconditionnel.

LISTE DES ABREVIATIONS

Allo-CSH	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
ATG	Antithymoglobulines
aGVHD	Acute Graft versus host Disease
Bu	Busulfan
cGVHD	Chronic Graft versus host Disease
CIR	Cumulative incidence of relapse
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CNT	Cellules nucléées totales
CPA	Cellules présentatrices d'antigènes
CsA	Ciclosporine A
Cy	Cyclophosphamide
Cla	Cladribine
Clo	Clofarabine
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSP	Cellules souches issues de sang périphérique
DLI	Donor lymphocyte Infusion
DRI	Disease Risk Index
EBMT	European society for Blood Marrow Transplantation
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
FLU	Fludarabine
GvL	Graft versus leukemia
GvT	Graft versus Tumor
HCT-CI	Hematopoietic cell transplantation – comorbidity index
HLA	Human leukocyte antigen
ICT	Irradiation corporelle totale
KIR	Killer immunoglobulin-like receptor
LAM	Leucémie aigüe myéloïde
LAL	Leucémie aigüe lymphoïde
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LMC	Leucémie myéloïde chronique

LNH	Lymphome non hodgkinien
MAC	Myeloablative conditioning
MA-RTC	Myeloablative Reduced-toxicity Conditioning
MMF	Mycophénolate mofétil
MH	Maladie de Hodgkin
MO	Moelle osseuse
MTX	Methotrexate
NIH	National Institutes of Health
NK	Natural Killer
NMAC	Non myeloablative conditioning
NMP	Néoplasies myéloprolifératives
NRM	Non-relapse mortality
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
PK	Pharmacocinétique
PMO	Prélèvement de moelle osseuse
PT-Cy	Post-transplantation Cyclophosphamide
RIC	Reduced-intensity conditioning
SAL	Sérum anti-lymphocytaire
SMD/SMP	Syndrome myélodysplasique/ Syndrome myéloprolifératif
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TRM	Transplantation-related mortality
USP	Unité de sang placentaire

L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

PREAMBULE

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétique (allo-CSH) représente aujourd'hui le traitement le plus efficace et potentiellement curatif de certaines hémopathies malignes de haut risque, généralement associées à un pronostic sombre¹. Historiquement, dans le cadre de la leucémie, elle était indiquée et réalisée à un stade très avancé², à partir de cellules souches issues de la moelle osseuse (MO) et de donneurs apparentés, HLA identiques.

Depuis ses débuts, les objectifs de cette approche dite d'« immunothérapie adoptive », sont d'assurer une activité anti-tumorale (effet *Graft versus leukemia*, ou effet GVL)³ optimale afin d'éradiquer la maladie sous-jacente, et une immunosuppression suffisante pour une prise de greffe durable et la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease*, GvHD)². A ce jour, environ 20 000 allogreffes sont réalisées chaque année en Europe. Ses indications sont nombreuses et évoluent en permanence (LAM, LAL, SMD, Lymphome, aplasie médullaire, hémopathies bénignes...).

1. Définition

L'allogreffe est définie comme étant une transplantation, à partir d'un donneur différent mais de la même espèce, de cellule souches hématopoïétiques (CSH). La CSH est une cellule indifférenciée, multipotente, dotée d'une capacité de différenciation en cellules dites « spécialisées », d'auto-renouvellement et de « homing ».

L'hématopoïèse est définie comme le « processus physiologique assurant le renouvellement continu et régulé des cellules du sang » (**Annexe 1**).

Elle est constituée de 3 compartiments à savoir (**figure 1**) :

- 1- Les cellules souches hématopoïétiques
- 2- Les progéniteurs
- 3- Le compartiment de maturation comprenant les précurseurs, et les cellules matures, ces dernières passant par la suite dans la circulation sanguine

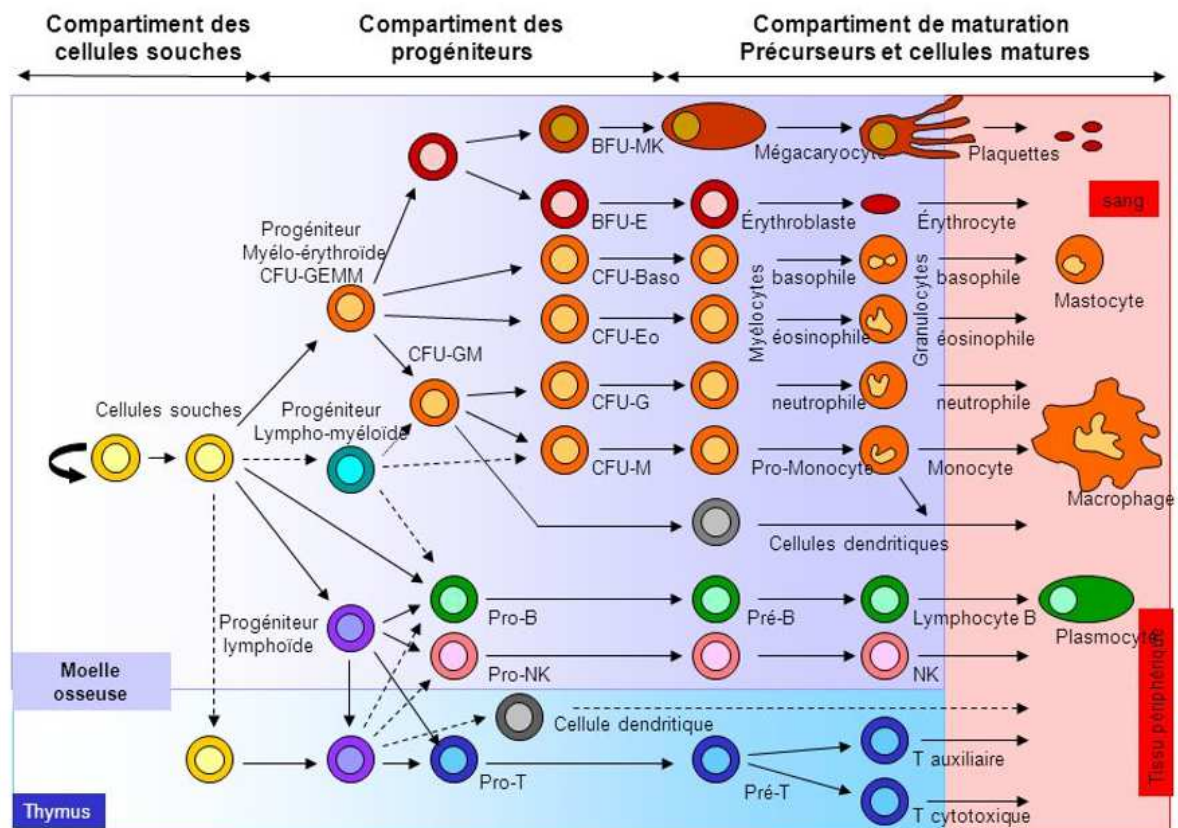


Figure 1. Représentation schématique des différents compartiments du système hématopoïétique

2. Historique

2.1. Les premiers essais chez l'Homme

Les premiers travaux décrivant l'allo-CSH chez l'Homme ont été menés par le Dr Thomas et son équipe, en 1957, basés sur les résultats encourageants d'expériences murines. Dans son étude, il rapporte l'expérience de six patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle. Un seul patient a eu une prise de greffe « transitoire » mais aucun d'entre eux n'a survécu au-delà de 100 jours ⁴.

En 1958, la découverte du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et son rôle dans la transplantation chez l'homme par le Professeur Jean Dausset ^{5,6} a permis d'améliorer la procédure d'allogreffe en introduisant la notion de compatibilité HLA entre donneur et receveur.

C'est entre 1959 et 1965 que G. Mathé et son équipe décriront les premiers succès de l'allo-CSH avec notamment l'obtention des premières chimères hématopoïétiques humaines en France ^{7,8}. Ils introduiront également la notion de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD). Mathé a ainsi rapporté l'expérience d'une greffe de moelle osseuse (MO) non HLA-identique chez 6 patients yougoslaves irradiés lors d'un accident nucléaire à Belgrade ayant permis la reconstitution hématopoïétique et la survie de 4 d'entre eux ⁷.

En 1970, Bortin présente les résultats des allo-CSH réalisées chez 203 patients entre 1959 et 1969. Seulement 3 patients étaient survivants à la date de la publication, les autres étaient décédés de GVHD, infections, échec de prise de greffe, récurrence ou progression de la leucémie ⁹. Suite à ces résultats décevants, l'allo-CSH a été pendant quelques temps abandonnée chez l'homme jusqu'à la fin des années 1960 et de nouvelles études animales ont été menées (chiens, primates et rat) ^{10,11}. Celles-ci ont permis une meilleure compréhension du système

HLA et de la GvHD, et ont ainsi participé à l'amélioration de la procédure d'allo-CSH dans le cadre des hémopathies malignes ou non (aplasies médullaires) notamment en termes de conditionnements pré-greffe, jusqu'alors insuffisants.

2.2. Les premières séries

En 1969, l'équipe de Seattle commence à réaliser des greffes de MO dans le cadre d'aplasies médullaires mais aussi de leucémies aigües à des stades avancés et réfractaires^{1,2} avec des taux de guérison de l'ordre de 20% dans ces leucémies.

A la fin des années 1970, les résultats encouragent ainsi la réalisation des greffes dans les LAM en 1ère rémission complète¹² et les LMC¹³.

2.3. Développement des greffes non apparentées

Seulement 30% des patients ont des donneurs HLA identiques. C'est pourquoi dans les années 80 se sont développées les allogreffes à partir de donneurs dits « alternatifs ».

Tout d'abord les greffes HLA identiques non apparentées (ou phéno-identiques), dont le premier succès a été décrit en 1979 chez une jeune patiente atteinte de leucémie aigüe.

Plus tard, en 1987, seront créés le registre américain de donneurs non apparentés, le *National Bone Marrow Donor Registry*, et le registre français, à l'initiative de Jean Dausset et Jean Bernard.

Par la suite, toujours dans la perspective d'identifier un donneur pour la quasi-totalité des patients, des tentatives d'allo-CSH HLA mis-match apparentées (greffes haplo-identiques) ont été réalisées dans les années 1980. Ce type de greffe était alors associé à une incidence élevée de rejet de greffe (20-30%) et de GVHD (70-80%), et donc d'un taux de mortalité non liée à la rechute inacceptable ¹⁴⁻¹⁶.

Ainsi, les avancées réalisées en parallèle dans la compréhension des mécanismes immunologiques de l'allogreffe ont participé au développement de médicaments immunosuppresseurs dans le but de prévenir et/ou traiter la maladie du greffon contre l'hôte notamment le méthotrexate (MTX) en association avec la ciclosporine A (CsA)¹⁷.

La **Figure 2** résume l'évolution et les progrès de l'allogreffe depuis 1955.

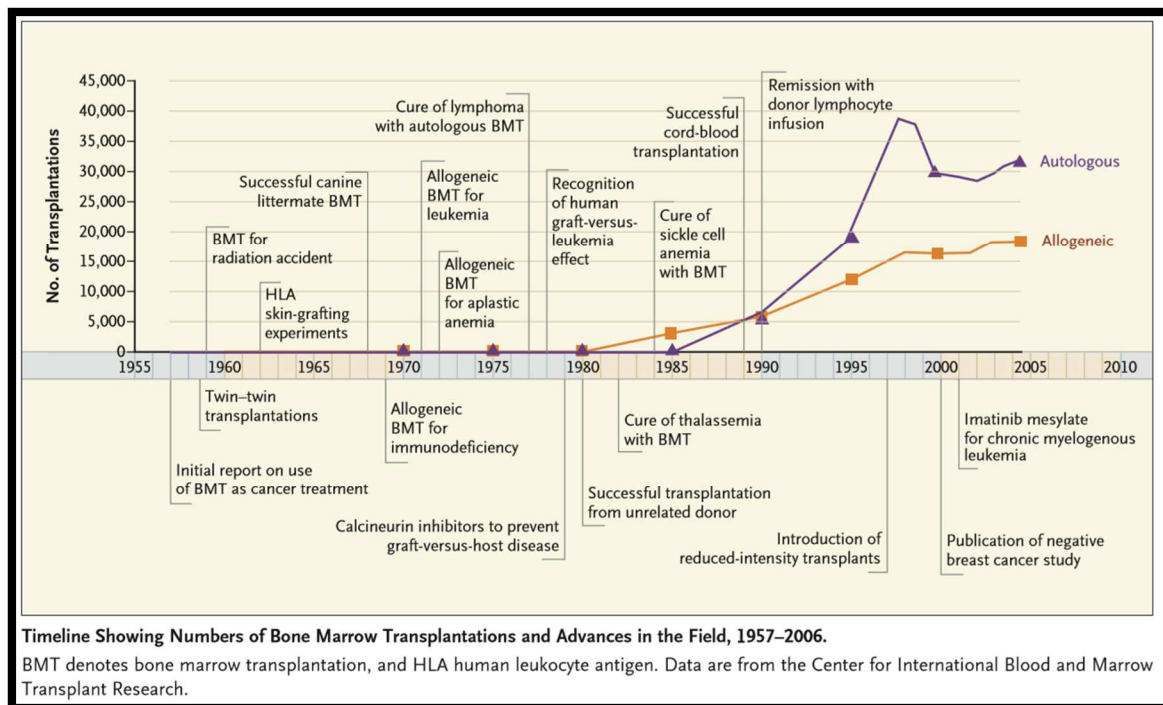


Figure 2. Evolution et avancées de l'allogreffe de CSH
*Hematopoietic-Cell Transplantation at 50 Appelbaum 2007 NEJM*¹⁸

3. Indications :

Les progrès réalisés au cours de ces dernières décennies ont permis d'élargir progressivement les indications de l'allo-CSH, initialement réservée aux hémopathies malignes de type leucémie aigüe myéloïde (LAM) ou lymphoïde (LAL), les syndromes myélodysplasiques (SMD) mais aussi à des pathologies bénignes (déficit immunitaires sévères, aplasie médullaire...).

Ainsi, l'allogreffe est actuellement indiquée dans le cadre d'autres hémopathies malignes telles que le lymphome, certaines tumeurs solides mais également dans le cadre d'hémopathies bénignes/hémoglobinopathies telle que la drépanocytose.

Dans le cadre des hémopathies malignes et les tumeurs solides, l'allogreffe a pour objectif d'éradiquer le clone malin par la myéloablation induite par le conditionnement et une réaction immunologique entre les lymphocytes T du greffon et les cellules tumorales.

Dans le cadre des hémopathies non malignes, l'objectif de l'allo-CSH est avant tout le remplacement d'une moelle/hématopoïèse déficiente par une autre, fonctionnelle.

Selon le rapport de l'EBMT (*European Society for Blood Marrow Transplantation*), 18 281 allogreffes ont été rapportées en 2017 en Europe¹⁹.

L'indication d'une allogreffe doit être discutée en tenant compte :

- (1) Des caractéristiques du patient receveur : son âge, ses comorbidités,
- (2) Des caractéristiques de l'hémopathie : pronostic, statut au moment de la greffe,
- (3) De l'existence ou non d'un donneur intra-familial
- (4) Et enfin de l'existence ou non d'éventuelles alternatives thérapeutiques.

Les principales indications sont indiquées dans la **figure 3**.

Au premier plan, les LAM qui représentent 39% des indications d'allogreffes, suivie de 16% pour les LAL, 12% pour les syndromes myélodysplasiques (SMD), 7.5% pour les lymphomes non hodgkiniens (LNH), 4% pour les néoplasies myéloprolifératives (NMP) et 2% pour les

leucémies myéloïdes chroniques (LMC), 1% pour les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) et 3% pour la maladie de Hodgkin (MH).

Les hémopathies non malignes sont principalement représentées par les aplasies médullaires (5%), les déficits immuns congénitaux (3%) et les hémoglobinopathies (thalassémies/drépanocytose) (3%).

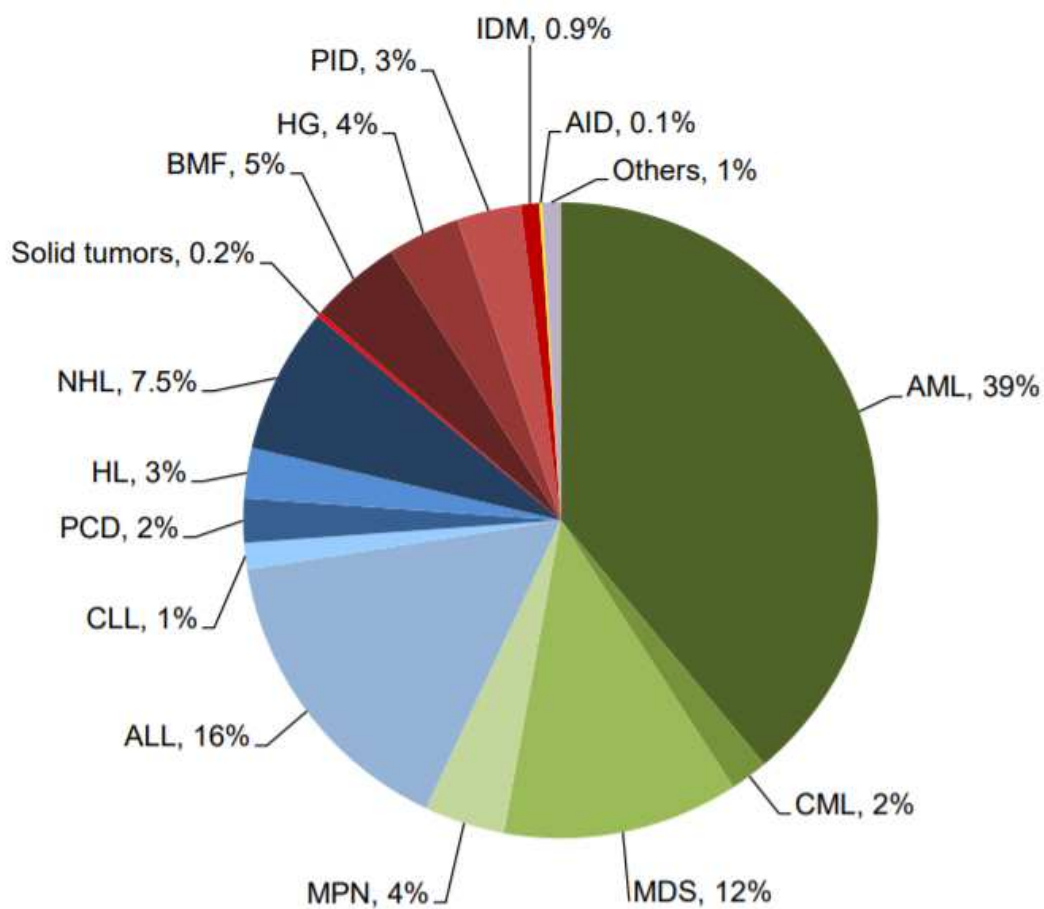


Figure 3. Principales indications des 1ères allo-CSH en 2017 en Europe
From Annual report 2019 EBMT¹⁹

4. Principe et étapes de l'allo-CSH

L'allo-CSH consiste en une chimiothérapie dite de « conditionnement » qui précède la réinjection de CSH d'un donneur compatible, dont l'origine peut être triple : moelle osseuse (MO), cellules souches issues du sang périphérique (CSP), sang de cordon ombilical. Le principe est d'assurer une immunosuppression importante (grâce au conditionnement) puis de restaurer l'hématopoïèse en injectant des CSH.

La procédure d'allogreffe comporte plusieurs étapes, résumées dans la **figure 4**.

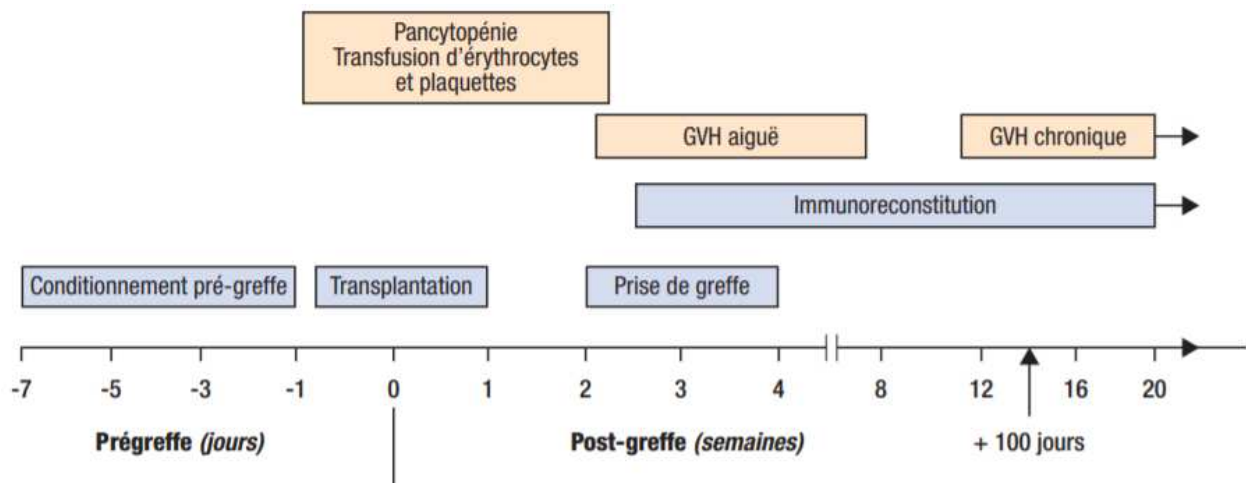


Figure 4. Les étapes de l'allogreffe, tiré de Martin 2009. ²⁰

Ainsi, après réalisation d'un bilan de faisabilité tenant compte de l'état général du patient, de l'âge et/ou de l'existence de comorbidités (Score de Sorrow ou HCT-CI « *hematopoietic cell transplantation comorbidity index* »)^{21,22}, et de l'identification d'un donneur, vient l'étape du conditionnement précédant l'infusion du greffon, à J0. S'en suit une période d'aplasie (environ 3 à 5 semaines) puis la phase de prise de greffe. Cette dernière s'objective généralement dès

J30, par la réalisation d'un chimérisme lymphocytaire, l'objectif étant l'obtention d'un chimérisme total donneur.

La dernière phase correspond à la reconstitution immunitaire post-greffe, qui peut également durer de quelques mois à plusieurs années en fonction du type de greffe et de donneur.

5. Aspects immunologiques de l'allogreffe

5.1. Le système HLA ou CMH

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ou système HLA (en anglais : « *Human Leukocyte Antigen* ») chez l'homme, est le système de reconnaissance du « soi » et du « non soi ». Il a été découvert par le Pr Jean Dausset en 1958 ⁶, qui a permis d'introduire la notion de « compatibilité HLA » entre donneur et receveur, cette dernière étant indispensable au succès d'une allogreffe ²³.

Le système HLA est contrôlé par un ensemble de gènes situés sur le bras court du chromosome 6 ^{24,25}, codant pour des molécules de surface impliquées dans la présentation des antigènes peptidiques aux lymphocytes T, via le récepteur de surface de ces derniers, le TCR.

La région génique HLA contient environ 260 gènes, divisés en 3 groupes distincts :

- Les gènes de Classe I : classiques (HLA-A, HLA-B, HLA-C), non classiques (HLA-E, -F, -G)
- Les gènes de classe II : HLA- DRB1, 3, 4, 5, HLA-DQA1 et HLA-DP
- Les gènes de classe III codant pour des protéines du complément et autres facteurs impliqués dans les mécanismes de l'inflammation (Facteur B, TNF...) **(figure 5)**.

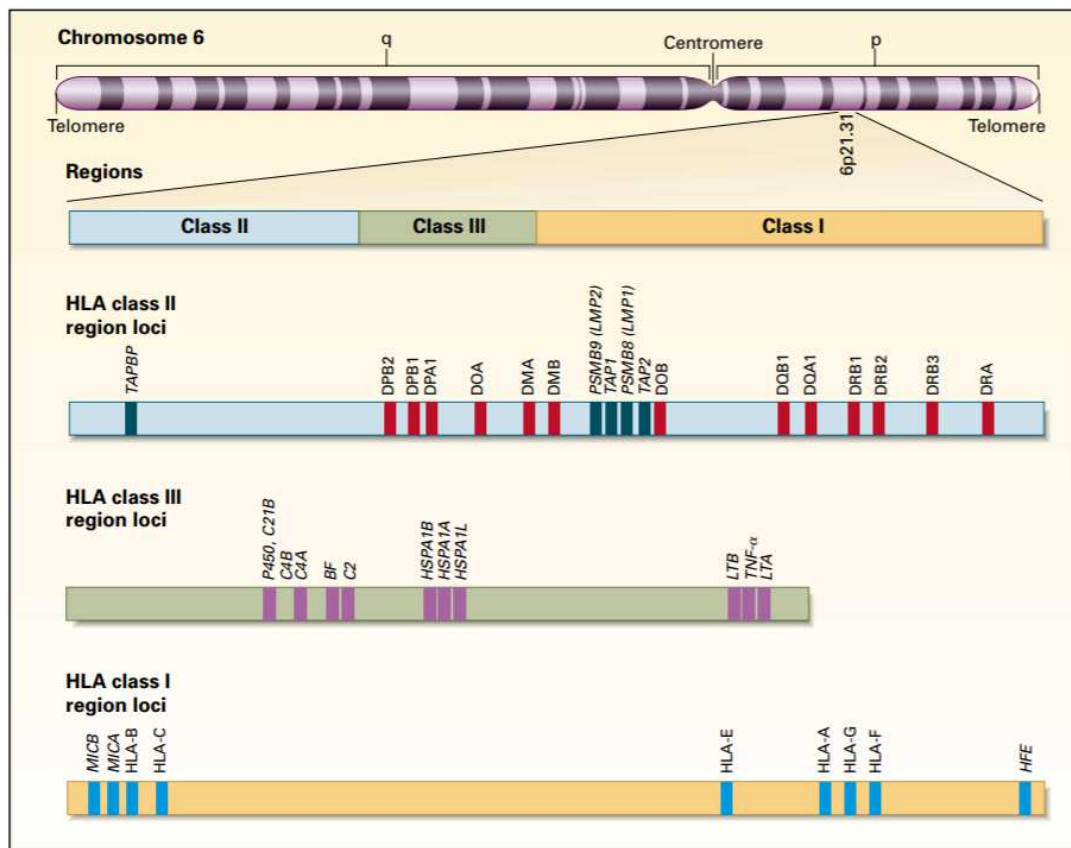


Figure 5. Organisation du système HLA au niveau du chromosome 6,
Klein et Sato, NEJM 2000^{24,25}

Le système HLA est donc un système hautement polymorphe et poly allélique avec plus de 11 000 allèles répertoriés^{26,27}. Les gènes sont exprimés de façon codominante et transmis par haplotype complet à la descendance²⁸.

Ainsi, la probabilité pour un patient d'avoir un donneur HLA identique est de 25% pour chaque membre de sa fratrie (**figure 6**).

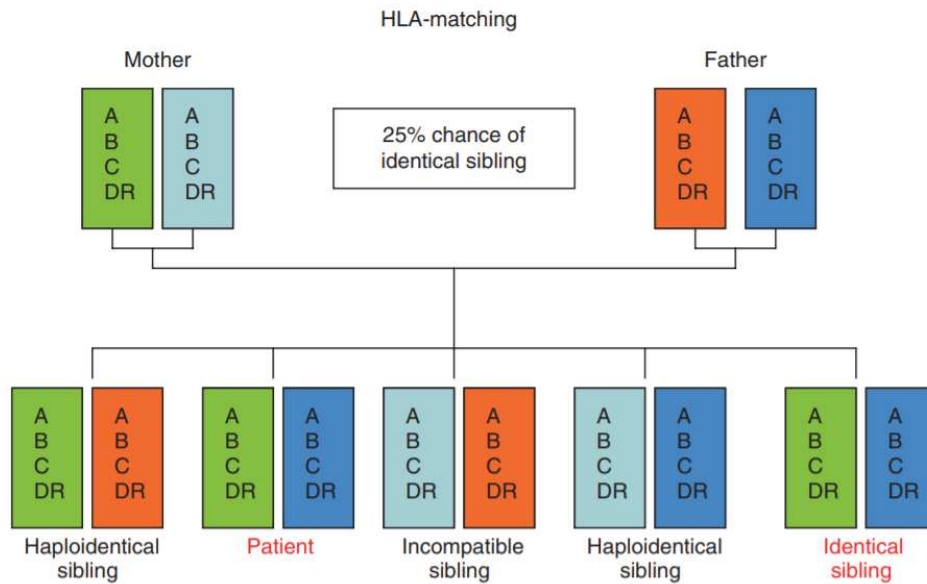


Figure 6. Transmission HLA par haplo-type

adapté de *Soiffer RJ, editor. Haematopoietic stem cell transplantation. 2nd ed: Humana Press; 2008. p. 19–23.*

Les molécules HLA intervenant dans la régulation de la réponse immunitaire sont les molécules de classe I et II (**figure 7**) :

- **Les molécules HLA de classe I** sont exprimées à la surface des cellules nucléées et des plaquettes en tant que glycoprotéines transmembranaires présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T CD8+. Ce sont des hétérodimères comprenant une chaîne lourde α , polypeptidique et polymorphe, et une chaîne légère représentée par une protéine codée par le chromosome 15, la $\beta 2$ microglobuline.
- ❖ **Les molécules HLA de classe II** sont généralement exprimées par les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes B. Ce sont des hétérodimères se composant de 2 chaînes polypeptidiques polymorphes, α et β , formant alors un « complexe » transmembranaire présentant des peptides antigéniques aux lymphocytes T CD4+.

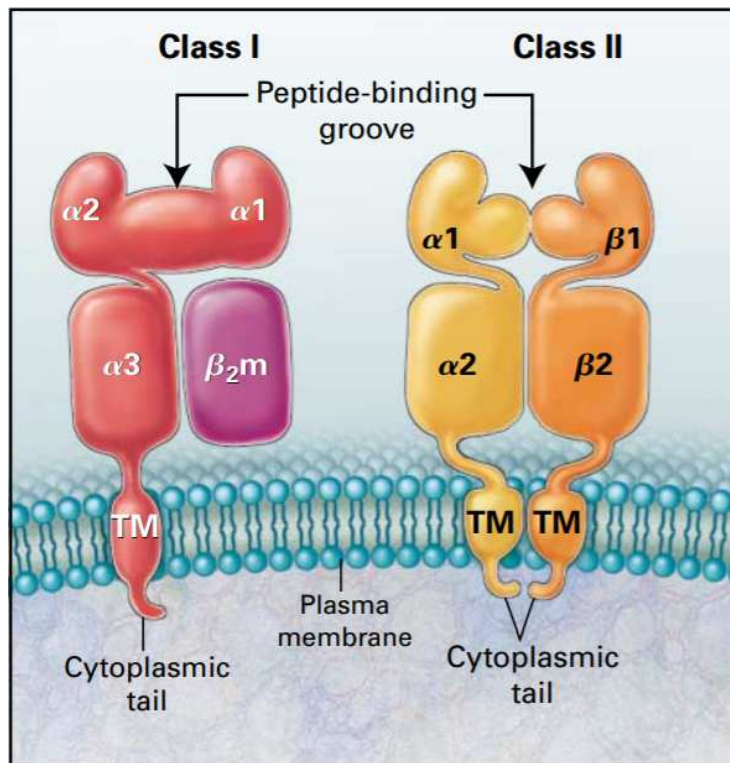


Figure 7. Structure des molécules HLA de classe I et II,
tiré de Klein et Soto, *NEJM* 2000 ^{24,25}

Même si le rôle des antigènes du CMH est primordial, le rejet peut toutefois survenir au décours d'une transplantation HLA-identique. Ceci est dû à l'existence d'antigènes « mineurs » d'histocompatibilité, qui sont reconnus par les lymphocytes T.

Le principe dans le cadre d'une allogreffe est de trouver, au mieux, un donneur avec une compatibilité HLA 10/10 c'est-à-dire compatible avec le receveur pour les 2 allèles des cinq gènes HLA-A, -B, -C et DRB1 et DQB1.

En pratique, le typage HLA est réalisé selon une technique de séquençage de haute résolution (NGS) permettant alors de déterminer la molécule HLA par 4 chiffres (exemple : HLA-A * 24 : 02)²⁹.

5.2. Allo réactivité et effet « GvL » ou « GvT »

La capacité des lymphocytes T à reconnaître spécifiquement le « non-soi » est appelé le phénomène d'allo réactivité. L'effet du greffon contre la maladie, effet GvL, est l'objectif ultime de l'allo-CSH⁹. Il repose sur l'éradication des cellules leucémiques résiduelles du receveur par le système immunitaire du donneur médié par les lymphocytes T dits alloréactifs³⁰. Ces derniers sont connus pour être aussi les principaux effecteurs de la GvHD. En effet, il a été démontré que l'inactivation ou la déplétion des lymphocytes T du greffon ou les greffes syngéniques³¹ s'accompagnait d'une diminution du taux de GvHD, mais aussi d'une diminution de la prise de greffe et d'une augmentation importante du taux de rechute³².

A l'inverse, la réinjection de lymphocytes du donneur (*Donor Lymphocyte Infusion*, DLI) chez des patients en rechute post-greffe a démontré un effet allogénique anti-leucémique en amplifiant ou déclenchant cet effet GvL, avec l'obtention de rémissions durables³³.

Ainsi, les patients développant une GvH après une allogreffe de CSH présentent moins de rechute^{31,32}. Néanmoins, l'effet GvL et la GvHD, bien qu'intimement liés, restent deux entités distinctes. En effet, la survenue de l'effet GvL n'est pas toujours corrélée à une GvHD, et des rémissions complètes ont pu être observées en l'absence de GvH^{31,34}. Cela laisse supposer l'existence de cibles antigéniques spécifiques des cellules tumorales non partagées avec les cellules saines ciblées par la GvHD³⁵. Toutefois, cette distinction GvT/GvL- GvH reste encore débattue³⁶ (**Cf. Annexe 2**).

Par ailleurs, certaines études ont porté leur intérêt sur le rôle des cellules NK (*Natural killer*) et le système KIR (*Killer immunoglobulin-like receptor*)³⁷, notamment en situation d'histocompatibilité partielle³⁸. A la différence des cellules T, l'alloréactivité médiée par les cellules NK repose sur la présence d'une incompatibilité *mismatch* entre les KIR du donneur et ses

ligands, les molécules du CMH-I du receveur. Ces études ont ainsi montré que les lymphocytes NK du donneur, qui émergent après la prise de greffe, permettraient de délivrer un effet anti tumoral alloréactif puissant, notamment dans le cadre des LAM, de promouvoir la prise de greffe, tout en prévenant la survenue d'une GvHD^{38,39} (**Cf. Annexe 3**).

6. Complications les plus fréquentes de l'Allo-CSH

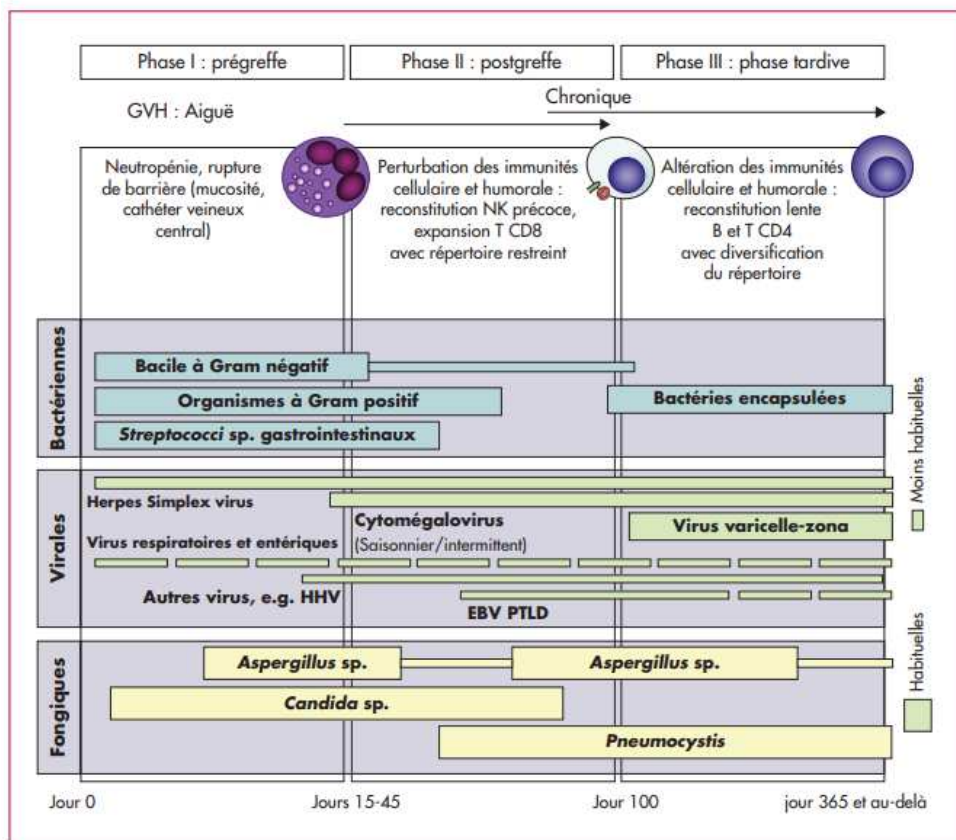
La greffe allogénique est à l'origine de nombreuses complications, précoces et tardives, associées à une morbi-mortalité importante.

6.1. Déficit immunitaire induit et infections

Le conditionnement induit chez le receveur un déficit immunitaire cellulaire et humoral transitoire (quelques mois) pouvant être responsable de complications infectieuses opportunistes (virales, fongiques, bactériennes multi-résistantes), suivant généralement 3 phases, décrites dans la **figure 8**. La reconstitution immunitaire, à partir des cellules souches du donneur peut être longue et se réaliser sur plusieurs années, exposant de manière prolongée le receveur à ce type de complications.

Des méthodes de prévention sont ainsi appliquées de manière systématique et peuvent dépendre des pratiques hospitalières locales (e.g antiviraux de type acyclovir, prévention de l'infection à *pneumocystis* par BACTRIM, perfusion d'ig polyvalentes...). De nouvelles approches de thérapie cellulaires sont en cours de développement.

Figure 8. Les complications infectieuses après allogreffe de CSH
d'après Tomblyn M, Chiller 2009⁴⁰



6.2. Les conflits immunologiques post-greffe (Cf. Annexe 4)

Le principe de la greffe allogénique, en dehors des greffes syngéniques, est basé sur une réaction immunologique, ou allo réactivité, entre certains effecteurs du greffon et les cellules ou tissus du receveur, même en situation de compatibilité HLA. Le degré d'allo réactivité varie principalement en fonction du degré d'histocompatibilité entre le receveur et le donneur. Cette interaction immunologique entre donneur et receveur peut se traduire par : (1) le rejet de greffe ou réaction de l'hôte contre le greffon, (2) la GvHD, et enfin par (3) l'effet « GvL » (décrit ci-dessus). L'objectif étant d'optimiser au maximum l'effet GvL, en limitant la GvHD.

6.2.1. Le rejet

Le rejet de greffe est rare (incidence entre 1 et 10%) en raison d'une importante immunosuppression induite par le conditionnement. Il survient lorsqu'il persiste des lymphocytes T du receveur après le conditionnement, capables de s'activer contre les cellules du donneur/greffon. Il se traduit par une absence de prise de greffe c'est-à-dire l'absence d'une reconstitution hématologique après allogreffe. Cet échec de prise de greffe peut être alors *primaire* (non prise de greffe initiale) ou *secondaire* (perte du greffon, initialement fonctionnel). Les facteurs de risque du rejet de greffe sont multiples, comprenant principalement le degré d'incompatibilités HLA, les greffes à partir d'USP (surtout si le nombre de cellules injectées est insuffisant) ou après conditionnement d'intensité réduite, les greffes T-déplétées, une infection virale intercurrente (par exemple, le CMV) et l'utilisation de traitements hémato-toxiques.

6.2.2. La maladie du greffon contre l'hôte

La GvHD (aigüe/chronique) est une complication majeure, responsable en grande partie de la morbi-mortalité associée à l'allogreffe de CSH. Elle survient chez environ 70% des patients. La GvHD résulte d'une réaction immunitaire allogénique médiée par les lymphocytes T alloréactifs du donneur qui sont dirigés contre les antigènes exprimés par les tissus et cellules du receveur. Selon Billingham⁴¹, plusieurs critères sont requis pour que survienne une GvHD et cela pour tout type de greffe :

- (1) Le greffon doit contenir des cellules immunocompétentes,
- (2) Le receveur doit exprimer des ag tissulaires non retrouvés chez le donneur et
- (3) Le receveur doit être dans l'impossibilité de produire une réponse immunitaire capable d'éliminer les cellules du donneur.

Le facteur de risque majeur de la GvHD est le degré d'incompatibilités HLA. Il existe 2 types de GvHD décrites en fonction de leurs manifestations cliniques : la GvHD aigüe (aGvHD) et la GvHD chronique (cGvHD).

6.2.2.1. La GvHD aigüe

Elle survient classiquement dans les 100 premiers jours mais peut survenir plus tard après la greffe. Les organes cibles sont principalement la peau, le tube digestif, le foie.

Elle survient dans près de 30 à 40% des cas après une allogreffe HLA-identique intrafamiliale et dans environ 80% des cas après une allogreffe à partir d'un donneur non apparenté et avec une incompatibilité HLA. Elle est responsable d'environ 15 à 20% des décès après allogreffe⁴².

La GvHD aigüe est la conséquence d'une réaction immunitaire allogénique dirigée contre les antigènes du receveur. Le conditionnement induit des dommages tissulaires non spécifiques entraînant la sécrétion de cytokines pro inflammatoires. Cela favorise alors la libération des antigènes du receveur et leur présentation par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) dans les tissus périphériques, activant les lymphocytes T allo réactifs du Donneur.

Ces derniers vont alors proliférer et se différencier avant de migrer et détruire les tissus sains du receveur (**Figure 9**). La sévérité de l'aGvHD est évaluée selon les critères modifiés de Seattle Glucksberg et classée du grade I à IV (légère à très sévère)⁴³⁻⁴⁵ (**Cf. Annexe 5 et 6**).

La prophylaxie de la GvHD aiguë est primordiale et repose sur l'association de plusieurs immunosuppresseurs comme par exemple l'association d'un inhibiteur de la calcineurine au methotrexate (MTX), reconnue comme le Gold standard⁴⁶. D'autres molécules sont actuellement en cours d'évaluation (maraviroc, cyclophosphamide post-tranplantation...).

En cas de aGvHD de grade supérieur à 1, le traitement spécifique repose en 1^{ère} ligne sur l'administration d'une corticothérapie systémique entre 1 et 2mg/kg^{47,48} +/- associée à une

photothérapie extracorporelle. En cas de aGVHD cortico résistante, plusieurs options ont été étudiées (SAL, MTX faible dose, Mycophénolate Mofétil (MMF), anticorps anti-TNF alpha...), mais aucune n'a encore montré sa supériorité.

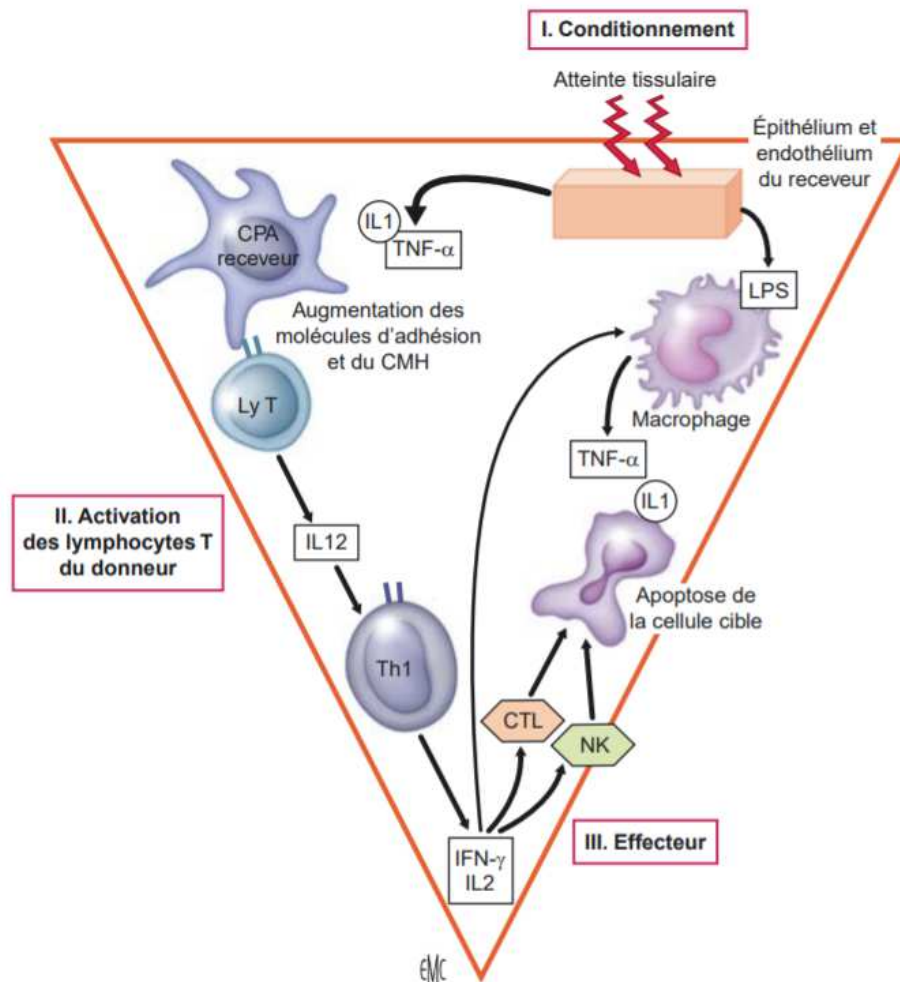


Figure 9. Physiopathologie de la GvHD aiguë
Tiré de Dhédin et Vernant, EMC⁴⁹

6.2.2.2. La GvHD chronique

La cGvHD survient classiquement au-delà des 100 premiers jours après la greffe et peut être précédée ou non par une aGvHD. Elle concerne 30-70% des survivants à long terme des allogreffes de CSH. La cGvHD est la principale cause de morbi-mortalité dans le suivi à long terme des allogreffés et peut affecter de manière très importante leur qualité de vie.

Elle se complique souvent de manifestations infectieuses.

Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés⁵⁰ notamment : l'âge avancé du receveur, le type de donneur (HLA-non identique et donneur féminin pour un receveur masculin) et la source de CSH (CSP principalement).

La physiopathologie de la cGvHD est complexe, impliquant différents effecteurs immunologiques et des mécanismes d'inflammation chronique⁵¹.

Les manifestations cliniques sont très variables et peuvent rappeler celles observées au cours de certaines maladies auto-immunes (comme la sclérodermie, le syndrome de Goujerot-Sjögren, la cirrhose biliaire primitive...). Elle peut toucher tous les organes mais principalement la peau et la muqueuse buccale puis les yeux, le foie et le tractus gastro-intestinal et plus rarement, le poumon.

La sévérité de la cGvHD est évaluée selon les critères de consensus du National Institutes of Health (NIH) et classée comme légère, modérée ou grave⁵²⁻⁵⁴ **(Cf. Annexe 7)**.

Le principe du traitement est basé sur l'immunosuppression (corticothérapie en 1^{ère} ligne) et les traitements ciblés sur les atteintes d'organiques spécifiques avec des soins de support.

6.3. Autres complications

En dehors même des complications liées au déficit ou conflits immunitaires, la réalisation d'une greffe allogénique induit très fréquemment des complications liées à la « toxicité »

propre à la procédure notamment au niveau des muqueuses orales (mucite), du foie (cytolyse et MVO) et du rein (Insuffisance rénale aigüe toxique et SHU). Nous développerons ici deux types de complications aigües, rares et potentiellement graves.

6.3.1. La microangiopathie thrombotique (MAT)

La MAT est une complication grave de l'allogreffe de CSH associé à un pronostic sombre dans les formes sévères (mortalité supérieure à 80%).

Elle est définie par la présence d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie périphérique et d'une atteinte d'organe(s) : rein, cerveau, cœur, tube digestif ou encore surrénale. Son incidence post greffe varie entre 0.5% et 64%⁵⁵.

Dans le cadre de l'allogreffe, les MAT observées s'apparentent généralement à un syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique avec donc, une souffrance rénale (**cf. Annexe 8**).

La MAT est liée à l'activation de la voie alterne du complément mais la physiopathologie reste encore mal connue⁵⁶.

Les principaux facteurs de risque sont : le type de conditionnement, l'utilisation de l'ICT et des inhibiteurs de calcineurine ou de mTOR, les infections intercurrentes virales (notamment le CMV, Adénovirus, parvovirus et la grippe) mais aussi fongiques⁵⁷. Il faudra noter que l'incidence d'une MAT post-allogreffe est clairement majorée par la présence d'une GVH aigüe⁵⁸.

Le principe du traitement repose sur le traitement du facteur déclenchant (GVHD, Infections) ou l'arrêt de ou des traitements en cause. D'autres traitements plus spécifiques peuvent être utilisés : les échanges plasmatiques et l'Eculizumab, un anticorps monoclonal, anti-C5.

6.3.2. La maladie veino-occlusive (MVO) du foie

La MVO ou Le syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS) est une complication généralement précoce et grave de l'allogreffe, survenant généralement au cours du premier mois après la greffe. Son incidence est de l'ordre de 10 à 15% mais peut être majorée en cas de la présence de facteurs de risque⁵⁹.

Les facteurs de risque associés à la MVO les plus fréquemment retrouvés sont : le type de greffe (risque majoré en cas de greffe « génoidentique »), l'utilisation de chimiothérapie dont le métabolisme passe par la voie de conjugaison du glutathion (Busulfan seul ou associé au Cy), des antécédents d'atteinte hépatique ou pancréatique, une infection par le CMV mais également l'utilisation d'une nutrition parentérale⁶⁰.

La MVO est liée à une atteinte au niveau des cellules endothéliales sinusoïdales hépatiques puis au niveau centro-lobulaire, entraînant une obstruction des sinusoïdes, une hypotension de la veine porte et une réduction du débit veineux hépatique.

Son diagnostic est essentiellement clinique. Le pronostic est généralement sombre dans les formes sévères, avec une mortalité de l'ordre de 80%⁵⁹. **(Cf Annexe 9 et 10).**

Le Défibrotide^{61,62} est actuellement le seul traitement spécifique approuvé dans le cas des formes sévères.

6.4. Les complications tardives

Les complications tardives sont généralement liées à l'intrication de plusieurs facteurs notamment la GVHD chronique, les défauts de reconstitution immunitaire post greffe et les effets à long terme des différents traitements utilisés au cours de l'allogreffe (chimiothérapies cytotoxiques et traitements immunosuppresseurs).

Ces complications sont diverses et peuvent avoir un impact majeur sur la qualité de vie du patient :

- (1) le syndrome métabolique et les complications cardio-vasculaires,**
- (2) les complications pulmonaires non infectieuses** de type bronchiolite oblitérante ou pneumopathie interstitielle diffuse,
- (3) les complications hépatiques multifactorielles,**
- (4) les complications endocriniennes** avec notamment l'hypothyroïdie tardive ou l'insuffisance surrénalienne,
- (5) l'hypogonadisme et infertilité,**
- (6) les complications osseuses** comme l'ostéopénie et la nécrose avasculaire, et enfin
- (7) les cancers solides secondaires.**

Au total, les progrès réalisés au cours de ces dernières décennies ont permis d'élargir l'accès et la faisabilité de l'allogreffe. Les patients ont donc une espérance de vie prolongée. Il est donc primordial d'optimiser le suivi post-greffe afin de leur assurer une qualité de vie acceptable, notamment par la prévention et la prise en charge spécifique et précoce de ces complications survenant à distance de la greffe.

7. Choix du donneur :

Le choix du donneur est primordial dans le bon déroulement d'une greffe allogénique de CSH. Il est basé sur la notion d'histocompatibilité entre le système HLA du receveur et du donneur. Le donneur « idéal » reste donc, en théorie, HLA compatible apparenté (frère ou sœur), communément appelé donneur « génoidentique ». Malheureusement, moins de 30% des patients ont un donneur HLA identique apparenté disponible. Depuis ces dernières décennies,

des progrès ont été réalisés afin d'élargir l'accès à l'allogreffe et les greffes à partir de donneurs « alternatifs » ont été développées.

- (1) **Les greffes à partir de donneurs volontaires, sains, non apparentés, inscrits sur les registres internationaux**, idéalement HLA identiques (10/10) [greffe phénodentique] ou avec une incompatibilité (9/10). La probabilité de trouver un donneur HLA identique non apparentés est de l'ordre de 70%⁶³. Bien que les taux de survie (survie globale, survie sans rechute et mortalité non liée à la rechute) apparaissent comparables entre donneurs HLA identiques apparentés et non apparentés^{64,65}, il faut noter que l'utilisation de donneurs HLA identiques non apparentés est associée à une morbidité et une incidence de GvHD aigüe et chronique plus élevée⁶⁵.
- (2) **Les greffes à partir des unités de sang placentaire (USP)**, qui seront développées dans le paragraphe 7.3
- (3) **Et enfin, les greffes dites « haplo-identiques »** à partir de donneurs HLA partiellement compatibles (5/10) apparentés (frères et sœurs, parents, enfants...). Ces donneurs ne partagent avec le patient qu'un haplotype et sont disponibles pour presque tous les patients. Cependant, l'utilisation de tels donneurs est associée à une allo réactivité bidirectionnelle importante (risque de rejet et GvHD). Pour éviter cela, de nouvelles stratégies se sont développées rendant possible la réalisation de ce type de greffe : l'utilisation de greffons T-déplétés *ex vivo*, le protocole GIAC comprenant notamment un traitement immunosuppresseur intense et enfin, l'utilisation du Cyclophosphamide post-greffe (Cy-PT)⁶⁶.

Il est important de souligner que chaque incompatibilité est associée à une diminution de la survie des patients après allo-CSH⁶⁷.

La **figure 10** résume l'évolution des greffes à partir des différents types de donneurs et la **figure 11** représente l'algorithme de recherche d'un donneur.

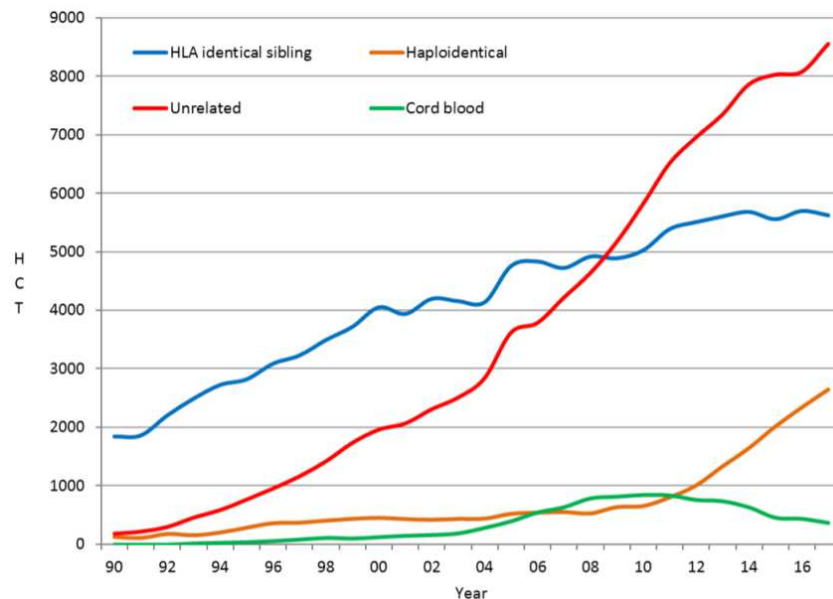


Figure 10. Rapport EBMT sur l'activité de l'allo-CSH en Europe entre 1990-2017 : Evolution de l'origine des donneurs¹⁹

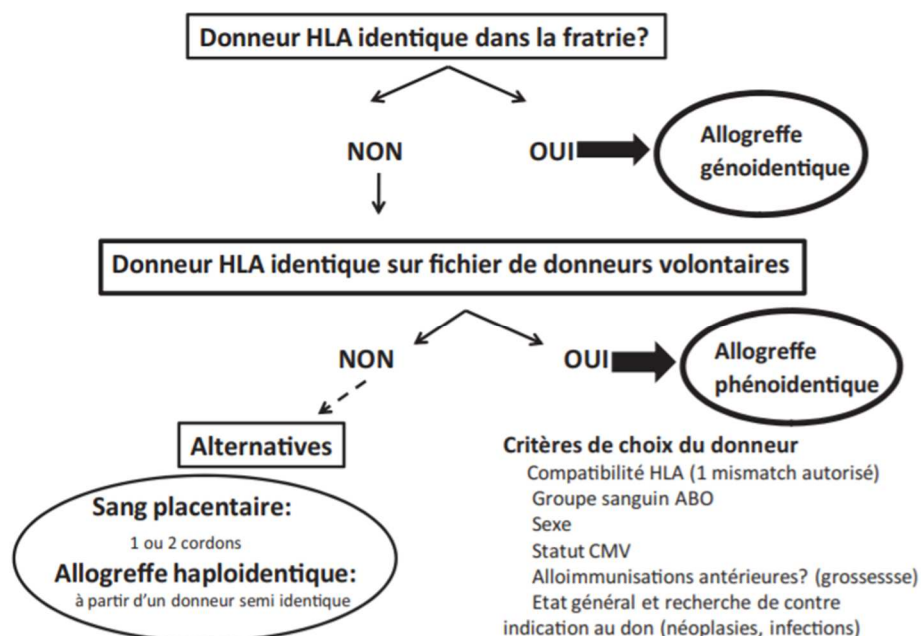


Figure 11. Algorithme pour le choix du donneur
tiré de Michallet, 2011⁶⁸

8. Sources de greffon de CSH

Jusqu'à la fin des années 1980, la moelle osseuse était la principale source de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre des allogreffes. Depuis, les progrès réalisés ont permis d'élargir l'accès à l'allogreffe grâce à de nouvelles sources de greffons, les cellules souches issues du sang périphérique et le sang de cordon ombilical, qui pallient le manque de donneurs intra-familiaux géno-identiques.

8.1. Moelle osseuse

Le prélèvement de moelle osseuse (PMO) est réglementé par un arrêté du 16 décembre 1998 du Code de la Santé Publique. Le PMO nécessite de multiples ponctions/aspirations à l'aide d'un trocard au niveau des crêtes iliaques postérieures. Il est réalisé sous anesthésie générale au bloc opératoire, nécessitant une hospitalisation de 48h. La qualité du prélèvement s'estime par la quantité de cellules nucléées totales (CNT) rapportée au poids du receveur (CNT/Kg), qui doit être entre 2 et 4 x 10⁸ CNT/kg correspondant à 2.5-5 x 10⁶ cellules CD34+/kg. Le volume de MO prélevé est limité à 20ml/kg du poids du donneur⁶⁹. En raison des contraintes techniques de la procédure et des nombreuses limites du prélèvement (qualité parfois insuffisante du greffon, limitation de l'accès au bloc opératoire dans de nombreux centres et du volume de recueil) le PMO a progressivement été remplacé par le prélèvement de cellules souches périphériques par aphérèse.

8.2. Cellules souches périphériques

Les cellules souches issues du sang périphérique (CSP) par la technique d'aphérèse représentent à ce jour la source cellulaire la plus utilisée⁷⁰. Pour cela, le donneur doit bénéficier au préalable d'un traitement de mobilisation par des facteurs de croissance. Ces

derniers, comme le G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*), permettent en effet de mobiliser les cellules souches résidant dans les « niches » hématopoïétiques de la moelle osseuse vers la circulation périphérique⁷¹. Les CSP peuvent ainsi être recueillies par une technique de cytophérèse sur un appareil de tri cellulaire. Cette procédure permet une séparation des différents éléments figurés du sang sur la base de leurs propriétés physiques (taille, densité) dans un circuit extra-corporel⁷². Tout cela permet alors de collecter, chez la majorité des donneurs, une quantité de cellules CD34+ suffisante pour une allogreffe c'est-à-dire $4-8 \times 10^6$ CD34+/kg à l'issue d'une ou deux aphérèses.

8.3. Sang de cordon ombilical ou unité de sang placentaire

Plus récemment, les unités de sang placentaire (USP) ont été utilisées comme source de CSH. Le sang placentaire circule dans les vaisseaux reliant le placenta à l'enfant. Il contient une faible proportion de CSH circulantes. Il peut être prélevé par ponction de la veine ombilicale chez une femme ayant accouché d'un enfant en bonne santé. La quantité minimale requise de CNT prélevée est de 3×10^7 cellules nucléées totales/kg. Le produit est ensuite « qualifié » et inscrit sur le registre national correspondant géré par l'agence de biomédecine.

Les avantages de leur utilisation sont leur disponibilité plus rapide et la possibilité qu'un plus haut degré de *mismatch* HLA soit toléré, avec moins de GVHD, en raison de l'immaturité du système immunitaire à la naissance avec des lymphocytes T moins allo-réactifs.

En revanche, l'utilisation de ces USP est associée à une prise de greffe plus lente et donc, par conséquent, une sortie d'aplasie plus tardive et un risque plus élevé d'infections et de mortalité sans rechute (NRM, non-relapse Mortality)⁷³. Elle contre-indique également la réalisation ultérieure de DLI. Les greffes à partir d'USP sont également associées à un plus haut risque de non-prise de greffe voire de rejet. Les deux facteurs prédictifs du succès d'une

allogreffe de sang placentaire sont le nombre de cellules nucléées et le degré de compatibilité HLA (au minimum, $\geq 4/6$ HLA-A, -B et -DRB1) ^{74,75}.

La **figure 12** résume l'évolution de la répartition des sources de greffons entre 2008 et 2017.

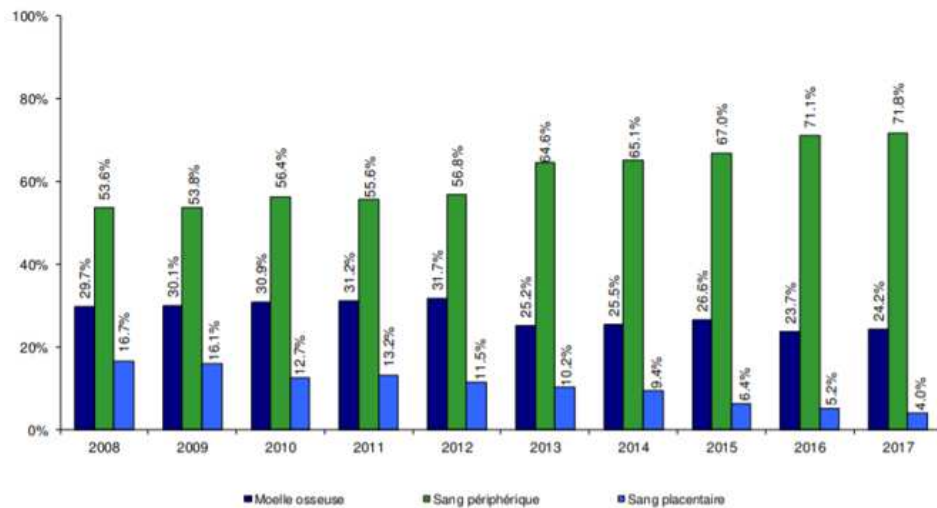


Figure 12. Evolution de la répartition des sources de greffons
Rapport EBMT 2019¹⁹

9. Evolution des différents types de conditionnements :

Le conditionnement est une étape indispensable dans le cadre de la procédure d'allogreffe et précède l'injection des cellules souches du donneur.

Depuis toujours, les principaux objectifs du conditionnement sont :

- (1) de permettre au greffon de prendre sa place dans la moelle osseuse (MO) par son action myéloablatif,
- (2) d'éradiquer les cellules tumorales résiduelles par son action anti-tumorale et
- (3) d'éviter le rejet de greffe en assurant une immunosuppression profonde chez l'hôte.

Le choix du conditionnement est complexe et primordial.

Il varie en fonction de nombreux critères : tout d'abord des critères liés au patient (âge, comorbidités, HCT-CI^{21,22}), à leur maladie (type et statut de la maladie au moment de la greffe,

nombre et type de traitement reçus antérieurement), et puis des critères liés au type du donneur, le degré de compatibilité entre donneur et receveur, ainsi que le type de source cellulaire utilisé.

L'une des limitations majeures de cette approche reste toutefois sa toxicité.

Au cours de ces dernières décennies de nombreuses avancées ont été réalisées afin d'élargir l'accessibilité à l'allogreffe, notamment aux patients plus âgés et/ou avec de nombreuses comorbidités, en réduisant l'intensité et la toxicité des régimes de conditionnement, préférant ainsi l'immunoablation à la myéloablation. Ainsi, en fonction de leur pouvoir myélotoxique et leurs propriétés immunomodulatrices, plusieurs types de conditionnements sont actuellement décrits⁷⁶. On distingue les conditionnements myéloablatifs (MAC), d'intensité réduite (RIC) et non myéloablatifs (NMA) et plus récemment, les conditionnements MA à toxicité réduite (MA-RTC). **(Figure 13)**

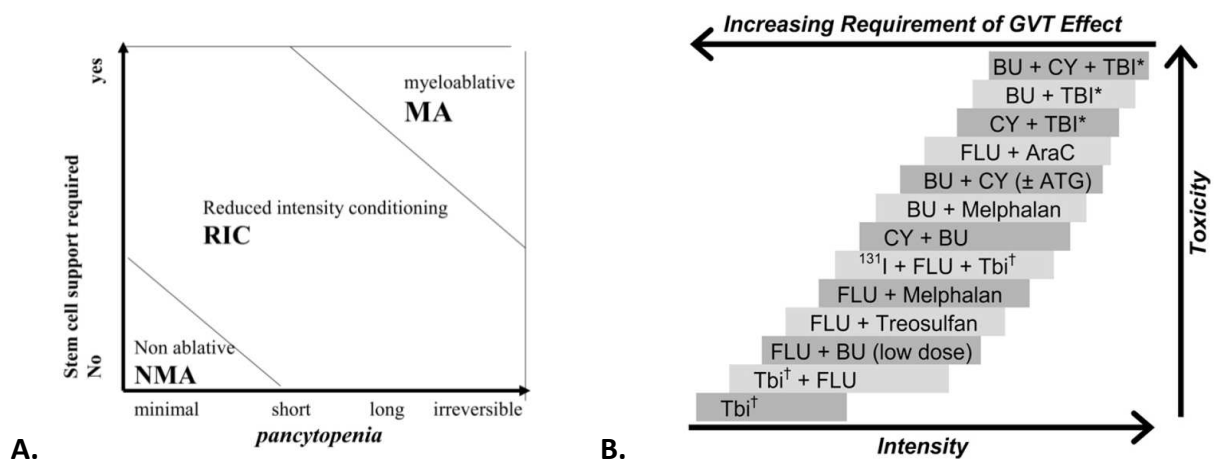


Figure 13. Les différents types de conditionnements

A. Bacigalupo et al.2009.⁷⁶ et B. Deeg and Sandmaier⁷⁷

9.1. Conditionnement myéloablatif standard

Les MAC sont définis comme étant une combinaison d'agents entraînant une aplasie profonde, généralement irréversible, et une myéloablation jusqu'à 1 à 3 semaines après administration, nécessitant un support de CSH pour permettre la reconstitution hématopoïétique⁷⁶. Ils sont à la fois immunosuppresseurs et myélotoxiques.

Depuis les années 70's, les conditionnements précédant l'allogreffe étaient basés sur l'utilisation d'une irradiation corporelle totale (ICT) à dose myéloablatrice associée ou non à un agent alkylant, principalement le cyclophosphamide (Cy)^{1,2,78}.

Les premiers MAC, basés sur l'utilisation de doses élevées d'irradiation corporelle totale (ICT) seule, avaient pour objectifs d'assurer une immunosuppression profonde et d'éradiquer la maladie. Malheureusement, cette approche s'est montrée très toxique voire fatale⁷⁹, contre-indiquant l'allogreffe aux patients âgés de plus de 45-50 ans, ces derniers représentant la population la plus touchée en termes d'hémopathies malignes.

Afin de réduire la masse tumorale avant ICT, un agent alkylant a été ajouté, le Cyclophosphamide (Cy), à la dose de 60mg/kg par jour pendant 2 jours². N'étant toutefois pas dénuée de toxicité, cette association a progressivement laissée sa place à celle du Busulfan⁸⁰, un autre agent alkylant introduit en 1983, et du Cy (BuCy2). Cette dernière, développée par le groupe de John Hopkins en 1983, s'est en effet avérée être une belle alternative à l'utilisation de l'ICT^{81,82} et a longtemps été considérée comme un standard de MAC, notamment dans le cadre du traitement des LAM chez des sujets jeunes^{80,81,83}.

Toutefois, les études originales portaient initialement sur l'utilisation du Busulfan par voie orale, qui, en raison d'une absorption imprévisible et donc doté d'une grande variabilité inter et intra-individuelle, s'est montré toxique ou peu efficace en fonction de son exposition

systémique (ES). Le développement de la formulation intra veineuse du Busulfan (Bu IV) et plus récemment l'utilisation des paramètres pharmacocinétiques pour en adapter les doses⁸⁴⁻⁸⁸, ont permis de diminuer de manière significative la mortalité liée à la procédure de transplantation (TRM, *Transplantation-related mortality*) faisant suite à des conditionnements basés sur l'utilisation du Bu, initialement per os^{89,90}.

De nombreuses études ont montré par la suite l'équivalence du BuIVCy2 avec Cy2/TBI dans le cadre du traitement de la LAM⁹¹ mais aussi de la LAL⁹².

Cependant, les résultats de l'étude prospective de non infériorité de Bredeson et al.⁹³ préconisent l'utilisation de MAC basés sur l'utilisation du Bu IV (survie supérieure sans majoration du risque de rechute ou de TRM) par rapport à ceux basés sur l'ICT pour le traitement des hémopathies malignes myéloïdes.

Malgré cela, les MAC restent associés à une toxicité encore trop importante et incompatible avec une allogreffe chez des sujets plus âgés et/ou avec de nombreuses comorbidités, souvent plus concernés par les hémopathies malignes à haut risque de rechute.

9.2. Conditionnement non myélo-ablatif

A l'inverse des schémas myéloablatifs, les conditionnements non myéloablatifs (NMAC) provoquent des cytopénies minimes compatibles avec une reconstitution hématopoïétique autologue en l'absence de support par CSH allogéniques⁷⁶. Ces NMAC ont été initialement utilisés dans le cadre d'aplasies médullaires sévères dans le but de diminuer la toxicité et la mortalité liées à la greffe⁴² puis dans le cadre d'hémopathies malignes chez des patients jusqu'alors récusés à l'allogreffe en raison de leur âge avancé et/ou de leurs comorbidités.

L'expérience de tels conditionnement au cours de ces 20 dernières années nous a montré que les patients obtenaient des chimérismes complets et persistants, malgré une dynamique

d'installation plus lente qu'avec les MAC⁹⁴. Toutefois, bien que les NMAC s'avèrent être une belle alternative en termes de toxicité précoce chez des patients non éligibles pour un MAC, la première limite à leur utilisation reste la prise de greffe avec des taux de rechute encore trop élevés⁹⁵. Cela souligne l'importante majeure de l'effet antitumoral lié au conditionnement. Les principaux NMAC reposent sur l'association de la fludarabine avec une ICT à 2 Gy et/ou avec le cyclophosphamide.

9.3. Conditionnement à intensité réduite

Les conditionnements à intensité réduite (RIC) ne remplissent pas les critères définissant des régimes de type MAC ou NMAC : ils entraînent des cytopénies de durée variable et doivent être administrés avec un soutien de CSH, bien que l'aplasie puisse être réversible⁷⁶. Ce type de conditionnement associe généralement un analogue des purines, la Fludarabine, à une ICT à dose réduite⁹⁶ ou à un agent alkylant à dose réduite d'au moins 30% par rapport aux MAC : Busulfan⁹⁷, Thiotepa⁹⁸, Melphalan⁹⁹.

Comparativement aux NMAC, les RIC sont associés à un meilleur contrôle de la maladie en raison d'un degré de myéloablation plus important leur conférant un réel effet anti tumoral, mais au prix d'un plus haut degré de toxicité et donc une survie globale comparable à celle des NMAC¹⁰⁰, soulignant l'importance de l'intensité du conditionnement.

Ainsi, Blaise et al.¹⁰⁰ a rapporté les résultats d'une étude française de 139 patients âgés en moyenne de 55 ans atteints d'hémopathies malignes variées, ayant bénéficié d'un RIC associant la fludarabine (30mg/m²/jour pendant 5 jours), du busulfan oral (4mg/kg/j pendant 2 jours) et des antithymoglobulines de lapin (Rabbit (r)-ATG, 2.5mg/kg) ou d'un NMAC associant la fludarabine (30mg/m²/j pendant 3jours) et ICT à 2Gy à J0. Cette étude a montré que l'incidence de GVHD aigüe de grade II-IV était plus élevée pour le RIC (47 vs 27%, p=0.01),

sans différence en termes de GVHD chronique. Le taux de rechute était beaucoup moins important après un RIC (27 vs 54%, $p=0.01$). La NRM était plus élevée après un RIC qu'après un NMAC (38% vs 22%, respectivement, $p=0.027$) alors que la survie globale à 5 ans était comparable dans les 2 cohortes.

Il a par la suite été démontré que l'utilisation de la forme intraveineuse du busulfan et l'augmentation de la dose de r-ATG à 5mg/kg permettaient d'améliorer la tolérance de la plateforme Flu-Bu-rATG, notamment avec un meilleur contrôle de la GvHD¹⁰¹⁻¹⁰³.

Une étude prospective de phase II multicentrique française¹⁰⁴ a ainsi rapporté la faisabilité et l'efficacité d'un RIC à base de BuIV chez 75 patients âgés de plus de 55 ans allogreffés pour hémopathies malignes à partir d'un donneur géno-identique. Ce RIC associait de la fludarabine (150mg/m²), du Bu IV pendant 2 jours (6,4mg/kg) et des r-ATG (5mg/kg). L'incidence de GvHD aiguës de grade III-IV et de GVHD chronique extensive était de 3 % et 27 %, respectivement. La NRM à J100 et à 1 an était seulement de 1 % et 9 %, respectivement. La qualité de vie était conservée pour 75 % des patients. Avec un suivi médian de 49 mois, l'incidence de rechute à 2 ans, la PFS et l'OS étaient respectivement de 36 %, 51 % et 67 %. Ces résultats confirment que l'utilisation de la plateforme Flu-BuIV-rATG chez des patients plus âgés permet un bon contrôle de la maladie tout en étant peu toxique.

Comparativement à un MAC standard, les RIC sont généralement associés à une plus faible NRM mais des taux de rechute plus élevés, témoignant d'une activité antitumorale plus limitée. Cependant, les différentes études réalisées montrent généralement des taux de survie comparables entre RIC et MAC, la meilleure activité antitumorale de ces derniers étant contrebalancée par une NRM plus élevée^{105,106}.

Une étude rétrospective réalisée sur 722 patients âgés de plus de 50 ans atteints de LAM de *novo*, allogreffés après un RIC ou un MAC à partir de donneurs géno-identiques, a montré que

l'incidence de GVHD aigüe de grade II-IV était significativement plus élevée après un MAC qu'un RIC (31 vs 22%, $p=0.003$) sans différence en termes de GVHD chronique. Le taux de rechute était significativement inférieur après un MAC (24 vs 41%, $p<0.0001$). L'incidence cumulée de la TRM à 2 ans était plus élevée après un MAC qu'un RIC (32 vs 18%, $p<0.001$) alors que la survie globale à 2 ans était comparable dans les 2 cohortes.¹⁰⁵

Ainsi, bien que la diminution de l'intensité des conditionnements ait permis d'étendre la faisabilité de l'allogreffe et de réduire la NRM, l'intensité idéale n'est toujours pas clairement définie et le contrôle de la maladie reste encore un enjeu majeur.

Récemment, de nouveaux types de conditionnements ont été développés dans le but de majorer l'efficacité antitumorale tout en maintenant un profil de toxicité comparable aux NMAC/RIC : les conditionnements myéloablatifs à toxicité réduite (MA-RTC).

9.4. Conditionnement Myéloablatif à toxicité réduite

Le concept repose sur l'utilisation de doses myéloablatives d'alkylants (Busulfan le plus souvent, mais aussi le Treosulfan) au sein d'un conditionnement dont la toxicité directe reste inférieure à celle induite par un schéma de type MAC. Ainsi l'association d'un agent alkylant avec un analogue des purines (principalement la fludarabine) permet de délivrer des doses myéloablatives (avec un effet antitumoral puissant) tout en maintenant un profil de tolérance comparable aux RIC, et donc, compatible avec la greffe des sujets âgés et/ou avec des comorbidités^{107,108} notamment grâce à l'utilisation des paramètres pharmacocinétiques du Bu IV¹⁰⁹.

A la différence des MAC, ces MA-RTC sont basés sur l'utilisation de la fludarabine. Cette dernière n'entre pas en compétition au niveau de la conjugaison hépatique avec le Busulfan

comme le cyclophosphamide. Cela peut expliquer en partie la baisse de la NRM par rapport aux MAC standards, représentés par le BuCy2¹¹⁰⁻¹¹².

Le schéma de MA-RTC, Flu/Bu pendant 4 jours (FB4), a été étudié et comparé au BuCy2 chez des patients atteints de LAM et éligibles à un MAC. Les études ont montré qu'il existait une diminution de la NRM avec un effet antitumoral comparable dans le bras MA-RTC^{110,113}.

Ainsi, dans l'étude multicentrique de Rambaldi et al.¹¹⁰, 252 patients âgés de 40 à 65 ans, atteints de LAM en rémission complète, ont été randomisés pour recevoir soit un MAC de type BuCy2 (n=127) soit un MA-RTC de type FB4 (n=125). La NRM à 1 an était de 17% et 8%, respectivement, p=0.026. Les principales toxicités de grade 3 rapportées étaient les troubles digestifs dans 23 et 21% respectivement, et les infections dans 17 et 10%, respectivement. L'incidence de la rechute à 2 ans était comparable dans les deux groupes, respectivement de 30 et 32%. Les MA-RTC de type FB4 semblent donc être aussi efficaces que les MAC standards en étant toutefois moins toxiques.

Chez les patients non éligibles à un MAC, il n'est pas encore clairement démontré qu'un MA-RTC de type FB4 améliore le contrôle de la maladie comparé à un RIC basé sur des doses plus faibles de Busulfan. Par ailleurs, bien que la faisabilité de conditionnements basés sur le Busulfan et la fludarabine ait été étudiée^{109,114}, aucune étude prospective n'a encore permis d'établir une dose de Busulfan optimale.

Une étude française multicentrique randomisée tente actuellement de répondre à la question en comparant trois doses de Busulfan IV (6.4mg/kg, 9.6mg/kg et 12.8mg/kg) en association avec la fludarabine et le Sérum anti lymphocytaire (SAL) chez des patients atteints de LAM/SMD âgés de plus de 50 ans et/ou présentant des comorbidités (n° ClinicalTrial.gov NCT 01985061).

10. Le Busulfan et pharmacocinétique (PK)

10.1. Structure chimique et mécanisme d'action

Le Busulfan (Bu) est un agent alkylant bifonctionnel : diméthyl-sulfonyl-1,4-diméthane :

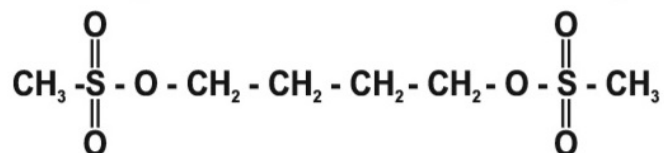


Figure 14. Formule chimique du Busulfan

Le busulfan est lipophile et peu soluble dans l'eau. Comme tout agent alkylant, le Bu est capable de se fixer à de nombreux substrats nucléotidiques qui se fixent sur l'ADN en formant des ponts intra ou intercaténaux entre deux guanines et des pontages ADN-protéines^{115,116}. Cela bloque alors la réplication de l'ADN et la transcription de l'ARN, entraînant une apoptose des cellules tumorales. Le Busulfan est un agent hautement myélotoxique. A faible dose, il agit en particulier sur les cellules de la lignée granulocytaire alors qu'à forte dose il agit sur l'ensemble des lignées hématopoïétiques avec un très bon passage au niveau du liquide céphalo-rachidien.

10.2. Effets indésirables et Toxicité

Les effets indésirables liés au Busulfan sont nombreux (**Cf. Annexe 11**). A fortes doses, le Busulfan est myélotoxique, responsable d'une aplasie médullaire. Les principales toxicités du Busulfan sont digestives (mucite, nausées et vomissements), hépatiques (Maladie veino-occlusive)^{86,87}, neurologiques (crises convulsives)¹¹⁷, vésicales (Cystite hémorragiques)^{118,119}, et plus tardivement, pulmonaires (fibrose interstitielle diffuse et bronchiolite oblitérante)¹²⁰.

10.3. Utilisation du Busulfan en clinique

Depuis les années 1950, le Busulfan par voie orale était utilisé dans le cadre du traitement palliatif de la leucémie myéloïde chronique (LMC)^{121,122} mais aussi d'autres syndromes myéloprolifératifs. Plus tardivement, à partir de 1983, l'utilisation du Busulfan par voie orale s'est élargie aux conditionnements myéloablatifs précédant l'allogreffe de CSH^{80,81}. Ainsi, l'association du Bu PO avec le Cyclophosphamide, BuCy2, a longtemps été considérée comme un standard de conditionnement MA chez des patients atteints de leucémie aigüe myéloïde et a remplacé progressivement l'utilisation de l'ICT (Cf. le paragraphe sur les conditionnements).

Cependant, l'utilisation de la forme orale du Busulfan a rapidement été limitée en raison d'une absorption digestive imprévisible, associée à une toxicité précoce élevée.

Deeg *et al.* ont montré que le devenir des patients traités par BuCy2 pouvait être amélioré en adaptant les posologies de Busulfan à ses taux plasmatiques⁸⁵. En 1999, la forme parentérale du Bu a été développée et intégrée dans le cadre de nouveaux conditionnements pré-allogreffe, notamment les RIC puis MA-RTC, avec une diminution significative des MVO et de la TRM⁸⁹. En effet, de nouvelles plateformes de conditionnement se sont progressivement développées depuis ces dernières décennies laissant la place à des régimes basés sur le Busulfan intra veineux associé à un analogue nucléosidique tel que la fludarabine (FluBu) ou plus récemment, la clofarabine (CloBu). Ces derniers sont de puissants immunosuppresseurs qui ont peu à peu remplacé l'utilisation du Cy (i.e. BuCy ou CyTBI). (Cf. paragraphe dédié)

10.4. Pharmacocinétique

10.4.1. Absorption digestive

Chez l'adulte, la biodisponibilité du Busulfan par voie orale est soumise à une grande variation inter et intra-individuelle¹²³, cependant moins marquée que chez les enfants. Dans une série de 16 patients, il a été démontré que la biodisponibilité du Bu per os à la dose de 2mg varie de 47 à 103% chez des patients âgés de 13 à 60 ans ¹²⁴.

L'aire sous la courbe (AUC) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du Busulfan sont dose-dépendantes et ce de manière linéaire. La forme orale est rapidement absorbée avec un pic de concentration plasmatique obtenu entre 1.5 et 2h après son administration. La biodisponibilité de la forme IV du Busulfan est, elle, immédiate et complète. Elle a ainsi permis de diminuer la variabilité PK interindividuelle, et de résoudre les problèmes de biodisponibilité et de variabilité dans la phase d'absorption.

10.4.2. Distribution

Le Busulfan se lie faiblement aux protéines plasmatiques^{123,125}. Environ 32% du Busulfan se lie de manière irréversible aux protéines plasmatiques¹²⁶ et 47% aux érythrocytes¹²⁷. La distribution du Bu suit un modèle mono-compartmental. Le volume de distribution est de $0,64 \pm 0,12$ l/kg chez l'adulte, plus faible que chez l'enfant ¹²⁵.

Lorsque le Busulfan est administré à fortes doses, il passe la barrière hémato encéphalique, ce qui explique sa toxicité au niveau du système nerveux central, nécessitant un traitement prophylactique (comme la phénitoïne ¹¹⁷ ou le diazépam).

10.4.3. Métabolisme et Elimination

Le Busulfan est métabolisé au niveau du foie, principalement par conjugaison au glutathion endogène, et ce de manière spontanée ou par catalyse via la glutathion-S-transférase hépatique (GST) (**Cf. Annexe 12**). La principale isoforme de la GST est la GST alpha (A1), qui facilite le métabolisme du Busulfan. D'autres isoformes mineures ont été identifiées : GST mu (M1) et GST pi (P1), dont l'activité représente respectivement 36% et 18% de celle de la GST A1¹²⁸.

Certaines études ont montré que le polymorphisme de ces isoformes pouvait avoir un impact sur la clairance et la pharmacocinétique du Busulfan oral ou IV, chez des enfants^{129,130} mais aussi chez les adultes^{131,132}. Par contre, il n'a pas été démontré d'association significative entre leur polymorphisme et la toxicité hépatique du Busulfan^{129,133,134}.

Au moins 10 métabolites ont été identifiés dont les 3 principaux sont le sulfolane¹³⁵, 3-hydroxysulfolane et le tétra-hydrothiophène 1-oxide^{136,137}, identiques à ceux retrouvés chez les rats¹³⁸. Les métabolites du Busulfan sont importants car ils pourraient contribuer à la toxicité propre du Busulfan.

Leur élimination se fait par voie rénale et seulement 2% de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée dans les urines¹³⁶. La demi-vie d'élimination du Bu est comprise entre 2.3 heures et 2.8 heures. La clairance est comprise entre 2,4 à 2,6 ml/min/kg chez des sujets adultes.

10.4.4. Variabilité pharmacocinétique inter-individuelle

La biodisponibilité et la pharmacocinétique du Busulfan oral sont soumises à une grande variabilité inter et intra individuelle, cela en raison d'une absorption digestive imprévisible et variable et de la toxicité digestive propre du busulfan¹³⁹. D'autres facteurs ont été mis en

évidence, pouvant expliquer cette variabilité de la PK, notamment l'âge^{124,140,141} et le type de pathologie mais aussi la fonction hépatique, la corpulence ou encore le rythme circadien^{142,143}. Ainsi, en pédiatrie, il a été démontré que la variabilité inter individuelle de la PK était beaucoup plus importante que chez les adultes, et donc responsable d'un risque plus élevé de toxicité induite et de diminution de la survie¹²⁴.

Par ailleurs, il a été mis en évidence une corrélation entre les taux plasmatiques de Busulfan et toxicité, en particulier hépatique (MVO) et neurologique. En effet, lorsque le busulfan était administré oralement 4 fois par jour associé au cyclophosphamide, il a été montré qu'une faible exposition systémique (ES) du Bu, représentée par une aire sous la courbe (AUC), est associée à un plus haut risque de rechute, d'échec de prise de greffe voire de décès^{87,123,144–147} alors qu'une ES importante (environ 1500 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{l}$ ⁸⁷) est associée à un plus haut risque de toxicité, notamment hépatique (SOS/VOD)^{86,87,90}, neurologique¹¹⁷, et de GVHD aigüe^{144,145,148}.

Cela a rapidement souligné l'existence d'un indice thérapeutique étroit du Busulfan, ce dernier ayant participé à l'élaboration d'une utilisation adaptée et personnalisée du busulfan : *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM).

Ainsi, il a été montré qu'adapter les doses de Busulfan oral à une cible thérapeutique fixée, permettait une meilleure prise de greffe et offrait un meilleur devenir aux patients^{85,149,150}.

Une formulation intraveineuse du Busulfan a donc été par la suite développée¹⁵¹ et approuvée par la FDA en 1999. Comme attendu, elle a permis de réduire la variabilité inter individuelle de la PK et a progressivement transformé l'approche des conditionnements basés sur l'utilisation du Busulfan, grâce à une administration unique quotidienne^{152,153} et l'utilisation des paramètres pharmacocinétiques du Busulfan, permettant de monitorer et d'adapter plus précisément les doses de Bu^{85,154–156}.

L'étude de Grochow et al.¹⁵⁶, a montré que l'utilisation de doses fixes de Busulfan chez les enfants et les adultes était associée à une incidence plus élevée de MVO par rapport à l'utilisation d'une adaptation de doses en fonction de la PK.

Andersson et al.¹⁵⁴ a montré lui aussi que l'adaptation de la dose de Bu en fonction de la PK dans un régime de type Flu + Bu IV est supérieure à des doses fixes en terme de contrôle de la maladie, de survie globale et de survie sans progression chez des patients atteints de LAM ou SMD.

Ainsi le suivi thérapeutique de l'exposition systémique des patients au Busulfan associé à un ajustement de dose a permis une amélioration du contrôle de la maladie et une diminution de la toxicité liée au traitement.

Par ailleurs, afin de réduire encore la toxicité du Busulfan, le cyclophosphamide a été remplacé par la fludarabine, ayant une activité immunosuppressive équivalente.

11. La fludarabine

La fludarabine (ou *9β-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadénine*) est un analogue des purines inhibant la prolifération lymphocytaire, et un puissant immunosuppresseur, qui a progressivement remplacé le Cyclophosphamide, longtemps utilisé dans le cadre de MAC chez les sujets jeunes^{113,149,152,153,157}.

Son introduction dans les conditionnements d'allogreffe a permis de diminuer la toxicité liée à la procédure¹⁰⁸, notamment en raison de son métabolisme indépendant de la voie du glutathion.

En raison d'une longue demi-vie plasmatique, la Fludarabine peut être administrée une fois par jour¹⁵⁸ et il a été souligné l'importance de l'administrer avant le Busulfan, en raison de ses mécanismes d'action intra-cellulaires. L'association de la Fludarabine avec le Busulfan exerce

un effet synergique. En effet, les travaux de *Gandhi et Plunkett*¹⁵⁸ ont montré que la fludarabine potentialisait la destruction cellulaire induite par les agents alkylants en inhibant la réparation des dommages de l'ADN.

12. Le Sérum anti-lymphocytaire

Le sérum anti lymphocytaire (SAL ou *Anti-thymoglobulin*, ATG), utilisé depuis 1967, est une gamma-immunoglobulines obtenue par hyper-immunisation animale des thymocytes humains.

Il existe deux sources de SAL : les lapins, utilisés pour la production de Thymoglobulin[®] et d'ATG-F, et les chevaux, utilisé pour la production d'ATGAM, non utilisés dans l'allogreffe de CSH en raison de leur inefficacité sur la GvHD. Le SAL de lapin contient des anticorps dirigés spécifiquement contre les lymphocytes T, mais aussi les lymphocytes B, les plasmocytes et les antigènes HLA de classe I et II¹⁵⁹. Le SAL est un puissant immunosuppresseur administré avant la greffe. Par son action T-déplétive *in vivo* au niveau du greffon, le SAL joue donc un rôle important dans la prévention et la diminution du risque de GvHD¹⁵⁹, et plus particulièrement dans le cadre de la GVHD chronique¹⁶⁰⁻¹⁶³. Son utilisation est généralement recommandée dans le cadre de greffes phéno-identiques, de greffes mismatch et dans quelques RIC. Concernant le risque de rechute, l'utilisation du SAL n'a pas montré de majoration du risque après un conditionnement MAC suivie de l'infusion d'un greffon de type PBSC^{161,164}.

Les principaux inconvénients du SAL sont le risque de syndrome de relargage cytokinique lors de la perfusion et l'augmentation du risque d'infections opportunistes notamment virales (comme l'EBV)¹⁶¹.

La posologie d'ATG utilisée actuellement est de 5mg/kg répartie sur 2 jours (J-3 et J-2) avant l'allogreffe^{102,165}.

PROBLEMATIQUE DE NOTRE ETUDE :

Les dernières décennies ont vu se réaliser des avancées majeures notamment dans le cadre des conditionnements précédant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, ayant permis une diminution importante de la toxicité et de la mortalité liées à la procédure.

Cela a donc contribué à l'amélioration de la faisabilité de l'allogreffe, notamment chez les patients jusqu'alors non éligibles pour recevoir un conditionnement myéloablatif, en raison de leur âge avancé ou de leurs comorbidités.

L'introduction du Busulfan IV et puis, entre autres, de la fludarabine, a participé à l'amélioration des conditionnements. Ces avancées ont permis notamment de diminuer leur intensité puis leur toxicité tout en conservant une activité antitumorale optimale, en partie, grâce à l'utilisation des paramètres pharmacocinétiques du Busulfan, de plus en plus intégrée dans les pratiques actuelles.

La rechute reste malgré tout un problème majeur, encore aujourd'hui.

L'enjeu reste donc de trouver le conditionnement « idéal » susceptible de délivrer un effet GVL optimal avec une faible toxicité, et plus particulièrement chez les sujets non éligibles à un conditionnement myéloablatif, atteints d'hémapathies malignes à haut risque de rechute.

Notre hypothèse de travail était que le Busulfan, adapté à ses paramètres pharmacocinétiques, pouvait être utilisé à des doses myéloablatives sans majoration de la NRM, chez des patients âgés de plus de 55 ans habituellement candidats pour recevoir un RIC. Entre 2014 et 2017, une étude prospective monocentrique (BxPK NCT02483325) a donc été menée à l'Institut Paoli-Calmettes à Marseille, évaluant la faisabilité d'un MA-RTC basé sur l'utilisation du Busulfan adapté à sa pharmacocinétique chez des patients âgés de plus de 55 ans atteints d'hémapathies malignes de haut risque, avant une allogreffe génoidentique ou

phénoïdétique 10/10. Ce MA-RTC était basé sur l'administration de fludarabine à la dose totale de 150 mg/m², chaque dose suivie du Busulfan IV avec une AUC cible médiane de 5300 µmol-min pendant 4 jours et l'administration de rATG à 5 mg/kg [Groupe BxPK]. La **Figure 15** résume le schéma du traitement administré. Au total, 27 patients ont été inclus dans cette étude.

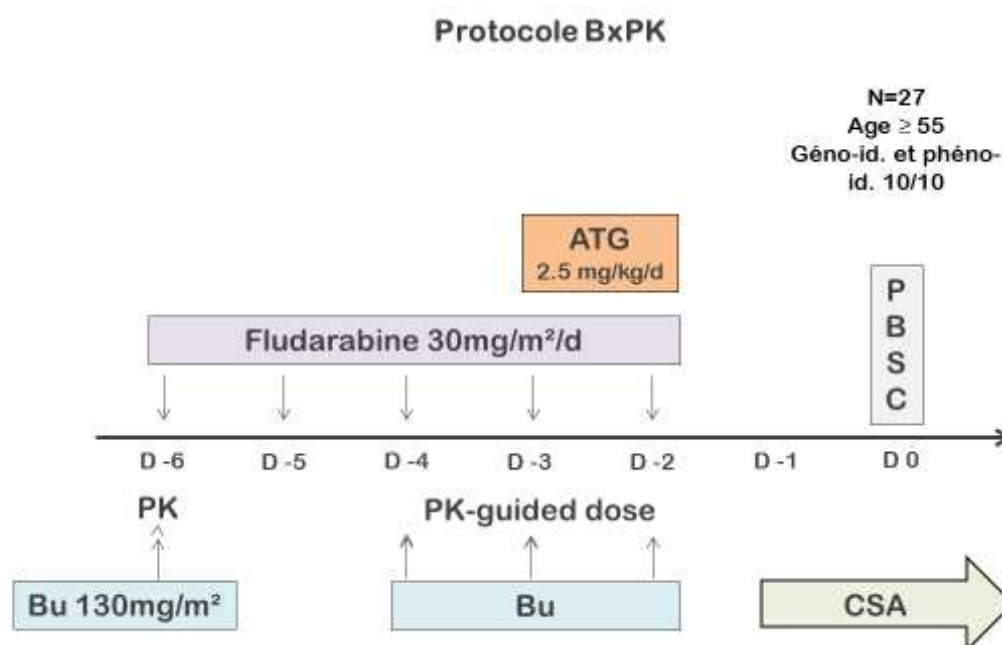


Figure 15. Schéma de traitement du protocole BxPK

Dans notre étude, rétrospective et non randomisée, nous avons comparé le devenir de ces 27 patients avec celui de 56 patients traités durant la même période et avec les mêmes critères d'inclusion, mais ayant reçu un RIC basé sur l'utilisation de la fludarabine 150mg/m², le Busulfan IV à doses fixes pendant 2 jours (260 mg/m²), et les rATG (5 mg/kg) [groupe Bx2], Cf **figure 16.**

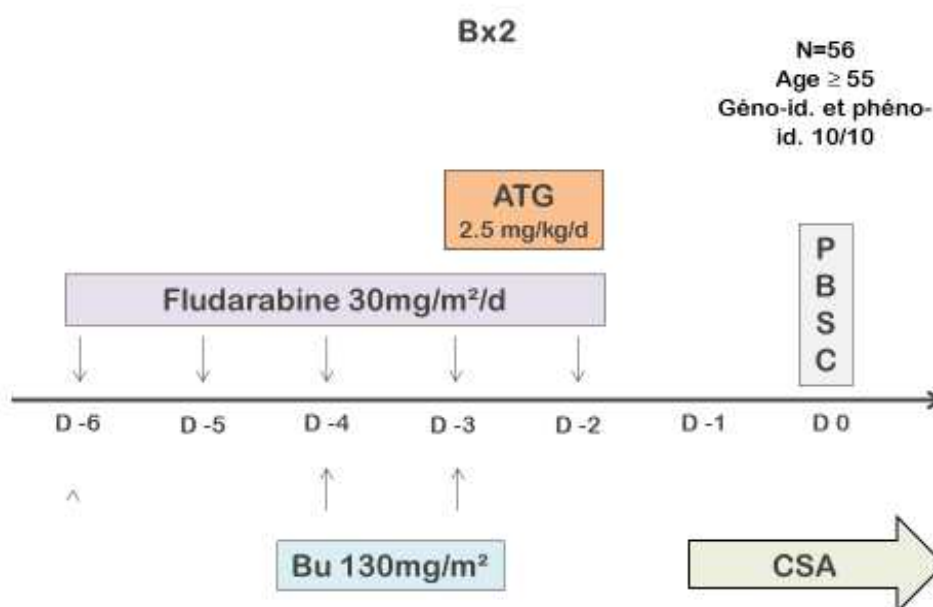


Figure 16. Schéma de traitement du groupe Bx2

RESULTATS

Nous avons analysé les données recueillies chez 83 patients consécutifs dont 27 dans le groupe BxPK et 56 dans le groupe Bx2.

- **Caractéristiques des patients (Tableau 1)**

Dans les groupes BxPK et Bx2 : l'âge médian était de 65 ans [57-70] et 63 ans [55-70] respectivement ($p = 0,552$) ; la majorité des patients (62,9 et 62,5 %, respectivement) présentait des hémopathies d'origine myéloïde (dont 25,9% et 42,86% de LAM) ; 12 patients (44.4 %) et 14 patients (25 %) n'étaient pas en rémission complète au moment de l'allogreffe ; des donneurs phénoïdiques 10/10 ont été utilisés pour 15 (56 %) et 37 (66 %) patients, respectivement ($p = 0,493$) ; le HCT-CI était ≥ 3 chez 18 (67 %) et 28 (50 %) patients, respectivement ($p = 0,232$) ; le DRI était élevé chez 5 (19 %) et 5 (9 %) patients, respectivement ($p = 0,369$).

Les patients ont reçu un nombre moyen de $6,1 \times 10^6$ cellules CD34+/kg de poids corporel [3,2-12,7] et $6,7 \times 10^6$ cellules CD34+/kg de poids corporel [2-18,2] dans le groupe BxPK et Bx2, respectivement.

Le suivi médian était de 31,8 mois [15 à 48,9 mois] et de 38,1 mois [8,6 à 60,3], respectivement.

Il n'y avait aucune différence significative entre les caractéristiques des patients ou de l'allogreffe.

Tableau 1. Caractéristiques des patients, du diagnostic et de l'allogreffe

Type de conditionnement	BxPK (n=27)		Bx2 (n=56)		Valeur de p
Age médian au moment de l'allo-CSH, années	65	57-70	63	55-70	0,552
Diagnostic					NA
LAM	7	25,90	24	42,86	
SMD	3	11,1	10	17,86	
NPM	7	25,9	1	1,786	
MM	2	7,4	8	14,29	
LAL	5	18,5	5	8,93	
LH	0	0	0	0	
LNH	2	7,4	6	10,71	
LLC	1	3,7	2	3,571	
Type d'hémopathie					1
Lymphoïde	10	37	21	37,5	
Myéloïde	17	62,9	35	62,5	
Statut de la maladie au moment de l'allo-CSH					0,1244
RC	15	55,6	42	75	
Non en RC	12	44,4	14	25	
Type de donneur					0,4929
HLA identique apparenté	12	44,4	19	51,79	
HLA identique non apparenté (10/10)	15	55,6	37	66,071	
HCT-comorbidity index (HCT-CI)					0,2319
0-2	9	33,3	28	50	
≥3	18	66,7	28	50	
Disease Risk Index (DRI)					0,4517
Faible	2	7,4	5	8,93	
Intermédiaire	20	74,1	46	82,142	
Elevé	5	18,5	5	8,93	
No. Médian de cellules CD34+ infusées x 10 ⁶ /kg	6,1	3,2-12,7	6,7	2-18,2	0,31663
No. Médian de cellules CD33+ Infusées x 10 ⁶ /kg	258	31-564	270	71,9-561	0,40866
No. De jours d'hospitalisation médian	30	16-78	30	20-77	0,57487
Suivi median (en mois)	31,75	15,01-48,92	38,127	8,575-60,320	0,1855

NA = non applicable

- **Données Pharmacocinétiques et ajustement de dose**

Dans le groupe BxPK, à partir des données de PK obtenues à J-6, 22 patients (81%) ont bénéficié d'un ajustement de dose (majoration de dose pour 12 patients et diminution de la dose pour 10 patients). L'AUC médiane du busulfan à J-2, c'est à dire après ajustement de dose, était de 5287 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}$. 4 patients avaient une AUC > 6000 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}$ à J-2 (**Figure 17**).

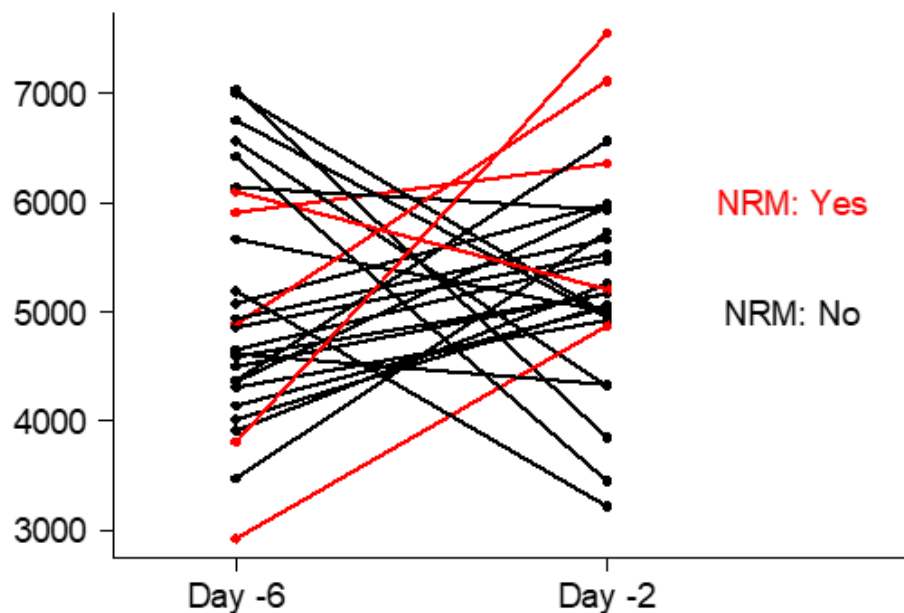


Figure 17. AUC du Busulfan ($\mu\text{mol}/\text{min}$) à J-6 et J-2 (après ajustement de dose)

- **Toxicité précoce**

Les principales toxicités de grade 3-4 étaient les mucites (BxPK vs Bx2: 52% vs. 11%, $p < 0.001$) et les nausées (BxPK vs Bx2: 11% vs 0%, $p = 0.050$), plus fréquentes dans le groupe BxPK. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes en termes de toxicité de grade 3-4 hépatique (BxPK vs Bx2: 15% vs 11%, $p = 0.810$), rénale (BxPK vs Bx2: 0% vs 1.8%, $p = 1$) et gastro-intestinale (BxPK vs Bx2: 11% vs 0%, $p = 0.450$), **cf. Tableau 2**.

Sur les 83 patients, un seul cas de MVO a été relevé, dans le groupe BxPK.

Tableau 2. Différents types et grades de toxicité

	BxPk		Bx2		p value
	n=27		n=56		
	n	%	n	%	
Hépatique					0,1895
Aucune	14	51,85	40	71,43	
Grade 1-4	12	44,44	16	28,57	
Grade 0-2	22	81,48	50	89,29	
Grade 3-4	4	14,81	6	10,71	0.8113
Rénal					1
Aucune	17	62,96	36	64,29	
Grade 1-4	10	37,04	20	35,71	
Grade 0-2	27	100,00	55	98,21	
Grade 3-4	0	0,00	1	1,79	1
Anorexie					0,2012
Aucune	26	96,30	50	89,29	
Grade 1-4	0	0,00	6	10,71	
Grade 0-2	26	96,30	55	98,21	
Grade 3-4	0	0,00	1	1,79	1
Mucite					0,000004975
Aucune	0	0,00	31	55,36	
Grade 1-4	26	96,30	25	44,64	
Grade 0-2	12	44,44	50	89,29	
Grade 3-4	14	51,85	6	10,71	0,00007622
Gastro-intestinale					0,3454
Aucune	18	66,67	47	83,93	
Grade 1-4	7	25,93	9	16,07	
Grade 0-2	22	81,48	56	100,00	
Grade 3-4	3	11,11	0	0,00	0,4498
Nausées					0,0006656
Aucune	13	48,15	49	87,50	
Grade 1-4	13	48,15	7	12,50	
Grade 0-2	23	85,19	56	100,00	
Grade 3-4	3	11,11	0	0,00	0,05026

- **Prise de greffe**

La date de prise de greffe était définie comme le 1er de 3 jours consécutifs avec un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 500/mm³. La durée médiane de prise de greffe était ainsi plus importante dans le groupe Bx2 que dans le groupe BxPK (17 [11-746] jours versus 14 [10-39] jours respectivement, $p=0.004$).

- **GVHD aigüe et chronique**

La prophylaxie de la GvHD était assurée par les r-ATG et la ciclosporine A (CsA) dans les deux groupes. En analyse univariée, l'incidence de GvHD aigüe de grade II-IV à J100 avait tendance à être plus élevée dans le groupe BxPK (BxPk vs. Bx2: 41% vs. 29%, $p=0.058$) et l'incidence de GVHD aigüe de grade III-IV à J100 était significativement plus importante dans le groupe BxPK (BxPK vs. Bx2: 33% vs. 7%, $p=0$), Cf. **Figure 18**.

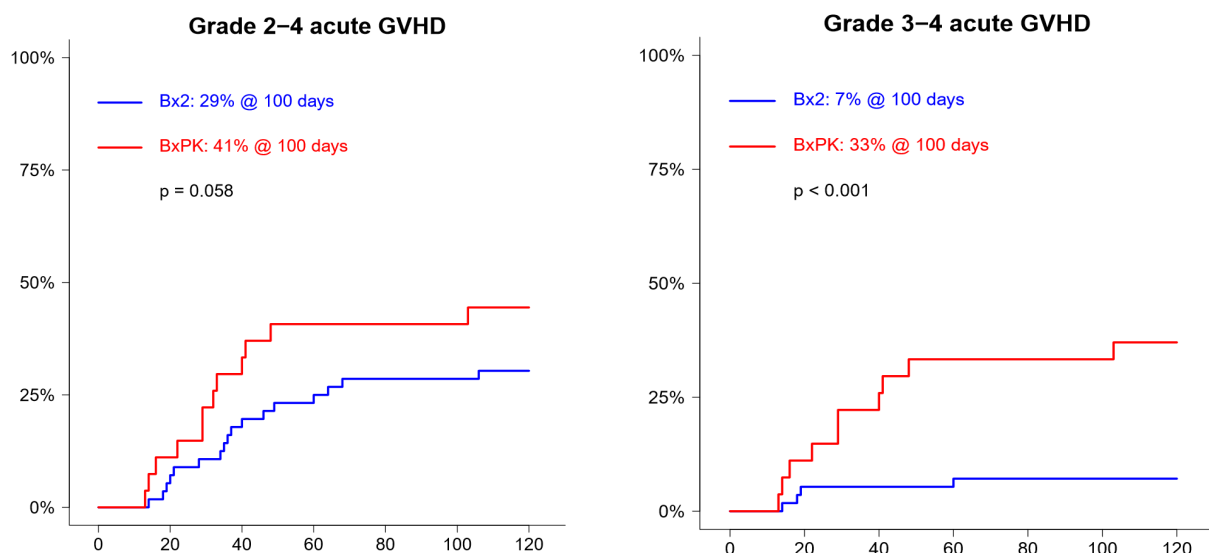


Figure 18. Incidence cumulée de la GvHD aigüe de grade II-IV et de grade III-IV dans les groupes BxPk et Bx2.

Aucune différence n'a été observée concernant l'incidence de la GVHD chronique à 2 ans (BxPK vs. Bx2: 41% vs. 36%, $p=0.55$). La GVHD chronique était modérée ou sévère dans 41% et 30% respectivement, $p=0.203$. Cf. **Figure 19**.

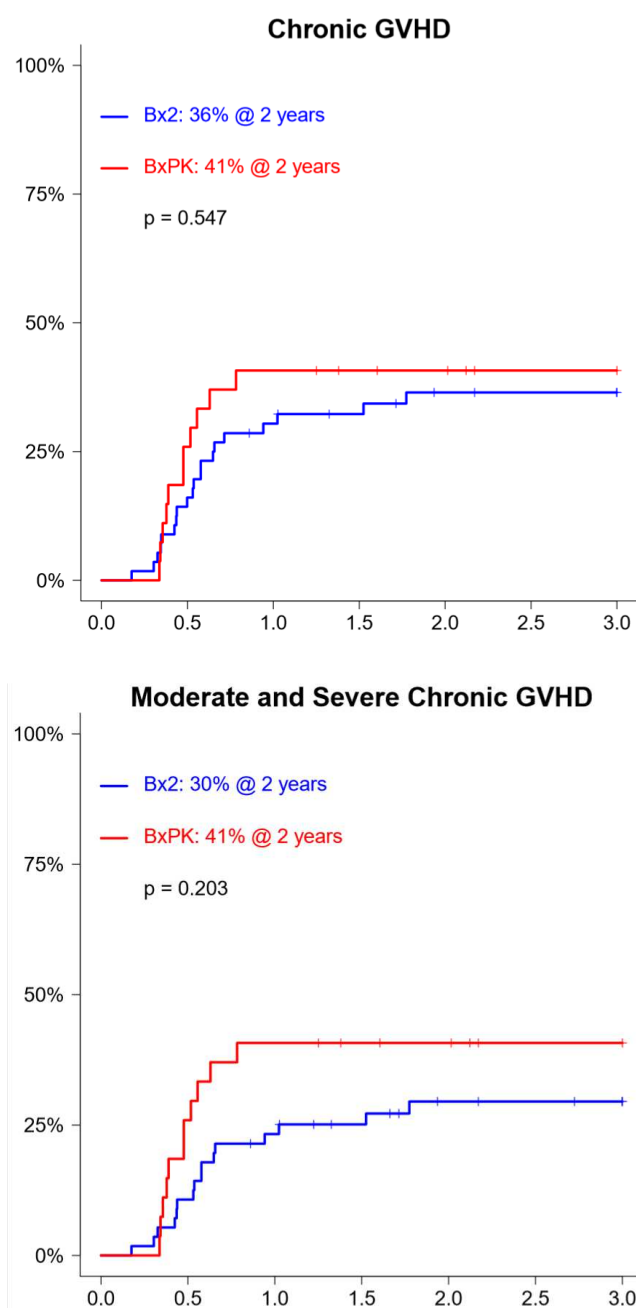


Figure 19. Incidence cumulée de la GvHD chronique et de la GvHD chronique modérée et sévère dans les groupes BxPk et Bx2.

Ces résultats ont été confirmés dans les analyses multivariées, Cf. **Tableau 3**. L'utilisation de donneurs non apparentés 10/10 était associée à un risque plus élevé de GVHD aigüe de grade II-IV (HR=2.51, 95CI [1.11-5.71], p=0.027).

Tableau 3. Analyses multivariées (GvHD aigüe et chronique)

	BxPK			Donor MUD			Age			DRI L/I			HCT-CI<3		
	HR	CI95	p	HR	CI95	p	HR	CI95	p	HR	CI95	p	HR	CI95	p
GVHD aigüe Grade II-IV	2.22	(1.10 - 4.48)	0.026	2.51	(1.11 - 5.71)	0.027	1.05	(0.96 - 1.13)	0.273	1.75	(0.51 - 6.01)	0.375	1.17	(0.57 - 2.40)	0.673
GVHD aigüe Grade III-IV	8.65	(2.94 - 25.41)	0	2.70	(0.92 - 7.95)	0.071	1.08	(0.97 - 1.21)	0.176	1.59	(0.34 - 7.51)	0.557	1.56	(0.58 - 4.24)	0.38
GVHD chronique	1.30	(0.60 - 2.80)	0.502	1.60	(0.72 - 3.56)	0.247	1.04	(0.95 - 1.14)	0.356	0.68	(0.23 - 2.06)	0.5	1.10	(0.51 - 2.34)	0.813
GVHD chronique extensive	1.82	(0.81 - 4.10)	0.145	2.05	(0.86 - 4.91)	0.106	1.05	(0.96 - 1.16)	0.291	0.50	(0.16 - 1.56)	0.235	1.37	(0.60 - 3.11)	0.455

- **Données de survie**

À 2 ans, la NRM était de 19% et 18% dans le groupe BxPK et Bx2, respectivement (p=0.96), Cf. la **figure 20**. Les analyses multivariées ont confirmé l'absence de différence significative entre les 2 groupes (HR 1.11, 95CI [0.36-3.45], p = 0.859), cf. **Tableau 4**.

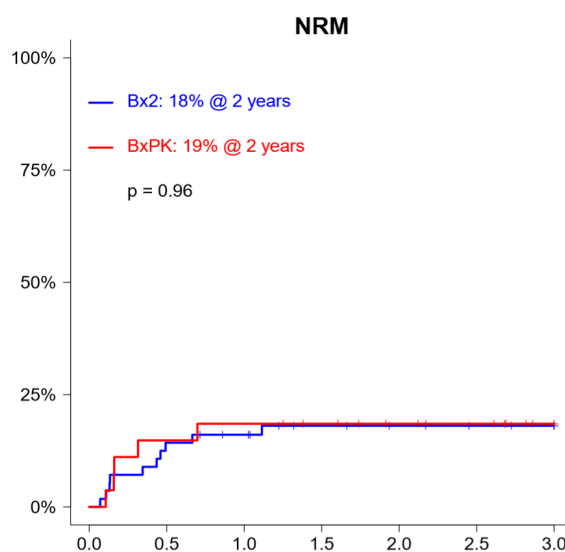


Figure 20. Mortalité sans rechute (Non-relapse mortality ou NRM) dans les groupes BxPK et Bx2.

Dans le groupe BxPK (9 décès au total soit 33.3%) les principales causes de décès étaient la GvHD (5 patients soit 55.6%) suivie de la rechute (4 patients soit 44.4 %), des infections (3 patients soit 33.3%) puis de la MVO (1 patient soit 11.1%).

Dans le groupe Bx2 (25 patients décédés au total soit 44.6%), les principales causes de décès étaient les infections (pour 16 patients soit 64%) suivies de la maladie/rechute (pour 10 patients soit 40%) et la GvHD (pour 4 patients soit 16%).

Même si aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes, nous pouvons toutefois souligner des résultats encourageants dans le bras BxPK – au vue des caractéristiques initiales des patients – avec à 2 ans, une incidence de rechute de 19% (vs. 31% dans le groupe Bx2, $p=0.269$), une PFS de 62% (vs. 51%, $p=0.391$) et une OS de 70% (vs. 61%, $p=0.667$), en analyse univariée (**Figure 21**).

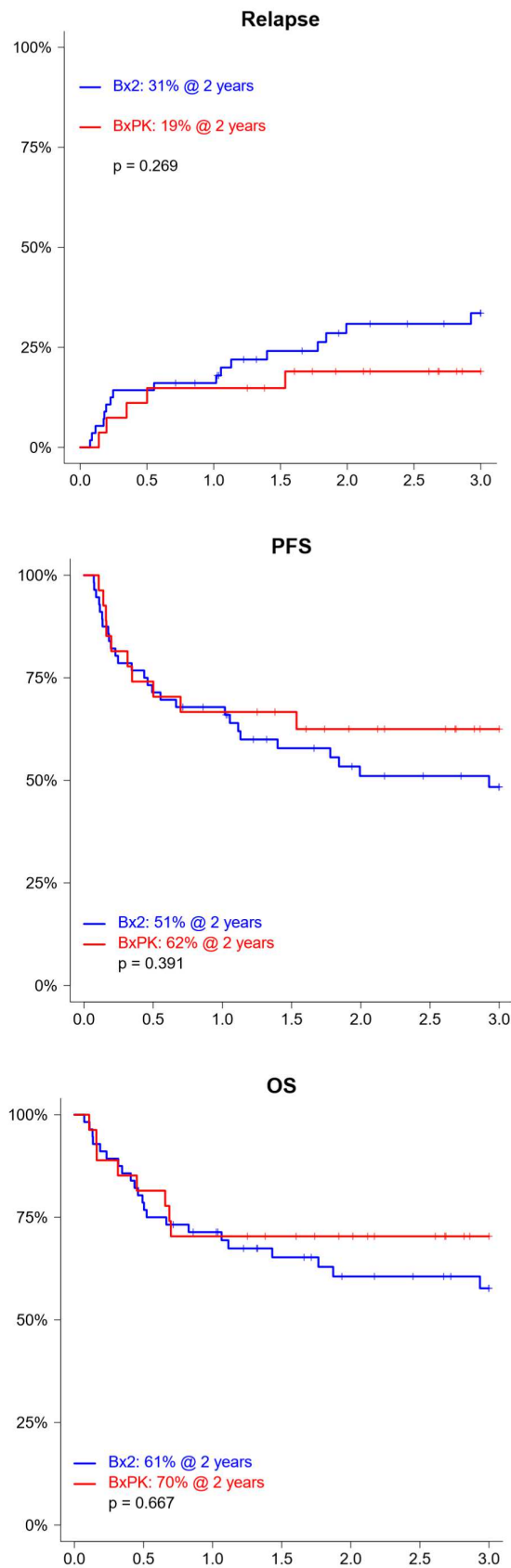


Figure 21. Incidence cumulée de la Rechute, survie globale (*Overall survival* ou OS) et survie sans progression (*Progression-free survival* ou PFS) dans les groupes BxPK et Bx2.

Les analyses multivariées ont confirmé l'absence de diminution significative du risque de rechute (HR 0.55, 95IC [0.20-1.56], $p = 0.264$), l'absence de majoration significative de la PFS (HR=0.78, 95CI [0.37-1.65], $p=0.511$) et de l'OS (HR=0.86, 95CI [0.38-1.94], $p=0.716$) dans le groupe BxPK (**Tableau 4**).

Tableau 4. Analyses multivariées (NRM, CIR, PFS, OS)

	BxPK			Donor MUD			Age			DRI L/I			HCT-CI<3		
	HR	CI95	p	HR	CI95	p	HR	CI95	p	HR	CI95	p	HR	CI95	p
NRM	1.11	(0.36 - 3.45)	0.859	2.55	(0.76 - 8.58)	0.131	1.11	(0.98 - 1.26)	0.114	0.34	(0.08 - 1.35)	0.124	1.96	(0.67 - 5.74)	0.22
CIR	0.55	(0.20 - 1.56)	0.264	0.65	(0.26 - 1.60)	0.345	1.03	(0.93 - 1.15)	0.528	0.91	(0.25 - 3.35)	0.891	2.04	(0.87 - 4.78)	0.099
PFS	0.78	(0.37 - 1.65)	0.511	1.14	(0.56 - 2.34)	0.715	1.06	(0.98 - 1.15)	0.136	0.55	(0.21 - 1.40)	0.209	1.94	(1.00 - 3.75)	0.05
OS	0.86	(0.38 - 1.94)	0.716	1.42	(0.65 - 3.08)	0.38	1.05	(0.97 - 1.15)	0.24	0.43	(0.16 - 1.13)	0.087	1.45	(0.70 - 2.99)	0.317

DISCUSSION et PERSPECTIVES

Notre étude avait pour objectif principal de comparer, en termes de toxicité et de devenir des patients, deux types de conditionnements : un RIC avec des doses fixes de Bu standard (groupe Bx2) et un MA-RTC avec adaptation des doses de Bu à une AUC cible (Groupe BxPK), chez des patients âgés de 55 ans et plus recevant une allogreffe géno- ou phéno-identique 10/10.

Il semblerait que le MA-RTC soit potentiellement plus efficace qu'un RIC standard au vue de la PFS à 2 ans (62%) et de la survie globale (70%) tout en maintenant un profil de toxicité comparable au RIC.

Mais bien que ces résultats soit encourageants, l'incidence de GVHD aigüe après le MA-RTC reste encore trop élevée. Cette dernière pourrait témoigner d'un effet antitumoral puissant mais aussi d'une toxicité aigüe plus importante du MA-RTC. L'existence de mucites sévères pourrait ainsi conduire à une activation en cascade de cytokines, responsable du développement de la GVHD. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature qui ont montré que la GVHD est plus fréquente après un MAC qu'après un RIC^{166,167}.

Néanmoins, l'incidence de GVHD aigüe retrouvée dans notre étude est plus élevée que celle obtenue après un MAC chez des patients plus âgés (63 ans en moyenne), de l'ordre de 20 %¹⁶⁸. Cela peut s'expliquer, d'une part, par la réalisation de greffes non apparentées (phénoidentiques) dans notre étude et d'autre part, par la différence entre les traitements prophylactiques de la GvHD utilisés.

Dans l'étude de Wallen et al., les patients avaient bénéficié de greffes apparentées HLA identiques ou mismatch et la prophylaxie de la GVHD était basée sur la CsA associée ou non au MTX ou au mycophénolate mofétil (MMF), ou sur l'association de MTX avec le tacrolimus. Dans notre étude, la prophylaxie de la GvHD était basée sur l'utilisation de rATG et de CsA

pour tous les patients. L'optimisation du traitement prophylactique de la GvHD semble donc intéressante, notamment dans le cadre de conditionnements myéloablatifs suivis de greffes non apparentées ou mismatch.

Comment améliorer et optimiser les conditionnements?

La prévention de la GvHD reste un enjeu majeur dans le cadre de l'allo-CSH. La GvHD est en effet associée à une importante morbi-mortalité. Le développement d'une GvHD est lié en partie au déficit immunitaire induit par l'allo-CSH, étant lui-même le lit de nombreuses infections. Depuis sa découverte et la compréhension d'une grande partie de sa physiopathologie, de nombreux progrès ont été réalisés, notamment en termes d'immunosuppression et d'immuno-modulation.

Après un conditionnement myéloablatif, le traitement prophylactique de référence repose depuis maintenant 30 ans sur l'association de la CsA, un inhibiteur de la calcineurine, et de faibles doses de MTX en l'absence d'incompatibilités HLA. Depuis maintenant quelques décennies, le SAL a pris également toute sa place dans la prophylaxie de la GvHD, notamment dans le cadre de greffes non apparentées.

Depuis l'avènement des conditionnements à intensité réduite et des greffes avec donneurs "alternatifs", d'autres traitements ont été développés comme le mycophénolate mofétil (MMF) afin de limiter le risque de mucite et le cyclophosphamide en post-greffe (PT-Cy, post-transplantation Cyclophosphamide).

Le PT-Cy est actuellement le traitement prophylactique de référence dans le cadre des greffes "haplo-identiques" en association avec un inhibiteur de la calcineurine ou au MMF.

Il a permis en effet de réduire l'incidence de la GVHD aigüe de grade III-IV (6%) et chronique modéré ou sévère (13%)⁶⁶. Il serait donc intéressant de se demander si le remplacement des

r-ATG par le PT-Cy pourrait améliorer le devenir des patients en diminuant le risque de GVHD aigüe et chronique.

Actuellement, une étude multicentrique randomisée française compare l'utilisation du PT-Cy à la stratégie standard de T déplétion in vivo par r-ATG dans le cadre des greffes HLA identiques familiales et non apparentées après un conditionnement de type RIC (clinicaltrials.gov. NCT02876679).

Une autre étude randomisée de phase II tente actuellement de déterminer quelle serait la meilleure combinaison de traitement prophylactique de la GVHD, en comparant l'ATG ou le cyclophosphamide post-transplantation à l'inhibiteur de la calcineurine-MTX, après transplantation de CSP de donneurs non apparentés après un conditionnement myéloablatif (clinicaltrials.gov. NCT03602898)

Par ailleurs, nous pourrions imaginer qu'une adaptation des doses de la fludarabine à ses paramètres pharmacocinétiques comme pour le busulfan pourrait participer à diminuer encore la toxicité liée au traitement. Une étude récente¹⁶⁹ a montré que l'exposition systémique de la fludarabine était un facteur prédictif de la survie sans événements. Le risque de NRM était majoré en cas d'ES importante et le risque d'échec de prise de greffe majoré en cas de faible ES. Ainsi, l'optimisation de cette ES pourrait avoir un impact significatif sur la survie des patients bénéficiant d'une Allo-CSH.

Enfin, de nouveaux analogues de purine de deuxième génération comme la clofarabine (Clo) et la cladribine ont récemment fait leur apparition. La clofarabine, en particulier, a montré son puissant effet antileucémique avec un profil de toxicité favorable.

Une étude a récemment comparé la plateforme associant Clofarabine, busulfan et SAL (CloB2SAL)¹⁷⁰ utilisé dans le cadre d'un RIC avec un RIC standard de type FluB2SAL¹⁷¹. Les résultats semblent être en faveur de l'utilisation du CloB2SAL en termes de contrôle de la

maladie avec une baisse de la rechute et sans augmentation de la toxicité.

Dans le cadre des MA-RTC, l'association CloBuV pendant 4 jours a montré des résultats encourageants avec une NRM d'environ 25% et une incidence de rechute de l'ordre de 20% avec quelques cas de LA en rechute ou réfractaire au moment de la greffe¹⁷².

Les conditionnements à base de Clofarabine pourraient ainsi réduire la toxicité des MAC standards et améliorer les résultats des RIC, toujours associés à un taux de rechute élevée^{170,171}.

Néanmoins, l'expérience avec la clofarabine (MAC, RIC) reste limitée, et des études prospectives et comparatives sont nécessaires pour clarifier le rôle des conditionnements à base de clofarabine dans la LAM/LAL.

Par ailleurs, une étude de phase II prospective est actuellement en cours afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un MA-RTC basé sur ClaFLuBu chez des patients atteints de LAM/SMD (n°ClinicalTrial.gov NCT02250937).

CONCLUSION

En conclusion, l'utilisation de doses myéloablatives de busulfan guidées par la pharmacocinétique permet de délivrer une activité antitumorale plus importante sans augmenter la NRM chez les patients âgés de plus de 55 ans, habituellement candidats pour recevoir un RIC standard. Cela suggère la possibilité d'un meilleur contrôle de la maladie à long terme, un enjeu majeur dans cette population.

L'utilisation de la pharmacocinétique représente donc une avancée importante dans l'amélioration des conditionnements.

Bien que de plus larges études soient nécessaires, ces résultats nous encouragent à développer cette stratégie et à l'intégrer progressivement dans nos pratiques actuelles et futures.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thomas, E. *et al.* Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N. Engl. J. Med.* **292**, 832–843 (1975).
2. Thomas, E. D. *et al.* One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* **49**, 511–533 (1977).
3. Weiden, P. L. *et al.* Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N. Engl. J. Med.* **300**, 1068–1073 (1979).
4. Thomas, E. D., Lochte, H. L., Lu, W. C. & Ferrebee, J. W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* **257**, 491–496 (1957).
5. Dausset, J. The major histocompatibility complex in man. *Science* **213**, 1469–1474 (1981).
6. Dausset, J. & Brecy, H. Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuco-agglutinins. *Nature* **180**, 1430 (1957).
7. Mathe, G. *et al.* [Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after accidental high dosage irradiation]. *Rev. Fr. Etud. Clin. Biol.* **4**, 226–238 (1959).
8. Mathe, G., Amiel, J. L., Schwarzenberga, L. & Schneider, M. Adoptive Immunotherapy of Acute Leukemia: Experimental and Clinical Results. *Cancer Res.* **7**.
9. Bortin, M. M. A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation* **9**, 571–587 (1970).
10. Storb, R., Epstein, R. B., Graham, T. C. & Thomas, E. D. Methotrexate regimens for control of graft-versus-host disease in dogs with allogeneic marrow grafts. *Transplantation* **9**, 240–246 (1970).
11. Epstein, R. B., Storb, R., Ragde, H. & Thomas, E. D. Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. *Transplantation* **6**, 45–58 (1968).
12. Thomas, E. D. *et al.* Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N. Engl. J. Med.* **301**, 597–599 (1979).

13. Fefer, A. *et al.* Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N. Engl. J. Med.* **300**, 333–337 (1979).
14. Powles, R. L. *et al.* Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia. *Lancet Lond. Engl.* **1**, 612–615 (1983).
15. Beatty, P. G. *et al.* Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N. Engl. J. Med.* **313**, 765–771 (1985).
16. Szydlo, R. *et al.* Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **15**, 1767–1777 (1997).
17. Storb, R. *et al.* Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N. Engl. J. Med.* **314**, 729–735 (1986).
18. Appelbaum, F. R. Hematopoietic-Cell Transplantation at 50. *N. Engl. J. Med.* **357**, 1472–1475 (2007).
19. for the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) *et al.* The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant.* (2019) doi:10.1038/s41409-019-0465-9.
20. Martin, P. Greffe de cellules souches hématopoïétiques et prévention de la maladie du greffon contre l'hôte. *Actual. Pharm. Hosp.* **5**, 15 (2009).
21. Sorror, M. L. *et al.* Comorbidity-Age Index: A Clinical Measure of Biologic Age Before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J. Clin. Oncol.* **32**, 3249–3256 (2014).
22. Sorror, M. L. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood* **121**, 2854–2863 (2013).
23. Loiseau, P. *et al.* HLA Association with Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcome: The Number of Mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 Is Strongly Associated with Overall Survival. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **13**, 965–974 (2007).

24. Klein, J. & Sato, A. The HLA system. First of two parts. *N. Engl. J. Med.* **343**, 702–709 (2000).
25. Klein, J. & Sato, A. The HLA system. Second of two parts. *N. Engl. J. Med.* **343**, 782–786 (2000).
26. Marsh, S. G. E. *et al.* Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens* **75**, 291–455 (2010).
27. Marsh, S. G. E. & for the WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. Nomenclature for factors of the HLA system, update March 2016: Nomenclature for factors of the HLA system, update March 2016. *HLA* **88**, 70–73 (2016).
28. Choo, S. Y. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med. J.* **48**, 11–23 (2007).
29. Lind, C. *et al.* Next-generation sequencing: the solution for high-resolution, unambiguous human leukocyte antigen typing. *Hum. Immunol.* **71**, 1033–1042 (2010).
30. Weiden, P. L. *et al.* Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* **304**, 1529–1533 (1981).
31. Horowitz, M. M. *et al.* Graft-Versus-Leukemia Reactions After Bone Marrow Transplantation. 8.
32. Maraninchi, D. *et al.* IMPACT OF T-CELL DEPLETION ON OUTCOME OF ALLOGENEIC BONE-MARROW TRANSPLANTATION FOR STANDARD-RISK LEUKAEMIAS. *The Lancet* **330**, 175–178 (1987).
33. Kolb, H.-J. *et al.* Graft-Versus-Leukemia Effect of Donor Lymphocyte Transfusions in Marrow Grafted Patients. 11.
34. Falkenburg, J. H. F. *et al.* Complete Remission of Accelerated Phase Chronic Myeloid Leukemia by Treatment With Leukemia-Reactive Cytotoxic T Lymphocytes. 9.
35. Michalek, J. *et al.* Definitive separation of graft-versus-leukemia- and graft-versus-host-specific CD4⁺ T cells by virtue of their receptor loci sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **100**, 1180–1184 (2003).

36. Mohty, M. & Olive, D. Peut-on séparer GVH et GVT après greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ? *médecine/sciences* **19**, 540–541 (2003).
37. Cooley, S. *et al.* Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood* **116**, 2411–2419 (2010).
38. Ruggeri, L. *et al.* Role of Natural Killer Cell Alloreactivity in HLA-Mismatched Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 8.
39. Ruggeri, L. Effectiveness of Donor Natural Killer Cell Alloreactivity in Mismatched Hematopoietic Transplants. *Science* **295**, 2097–2100 (2002).
40. Tomblyn, M. *et al.* Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant.* **44**, 453–455 (2009).
41. Billingham, R. E. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect.* **62**, 21–78 (1966).
42. Gooley, T. A. *et al.* Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *N. Engl. J. Med.* **363**, 2091–2101 (2010).
43. 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).
44. Rowlings, P. A. *et al.* IBMTR Severity INDEX FOR GRADING ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE: RETROSPECTIVE COMPARISON WITH GLUCKSBERG GRADE. *Br. J. Haematol.* **97**, 855–864 (1997).
45. Cahn, J.-Y. *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* **106**, 1495–1500 (2005).
46. Ziakas, P. D., Zervou, F. N., Zacharioudakis, I. M. & Mylonakis, E. Graft-versus-host disease prophylaxis after transplantation: a network meta-analysis. *PloS One* **9**, e114735 (2014).
47. Van Lint, M. T. *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* **92**, 2288–2293 (1998).

48. Mielcarek, M. *et al.* Effectiveness and safety of lower dose prednisone for initial treatment of acute graft-versus-host disease: a randomized controlled trial. *Haematologica* **100**, 842–848 (2015).
49. Dhédin, N. & Vernant, J.-P. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications. *EMC - Hématologie* **5**, 1–19 (2010).
50. Flowers, M. E. D. *et al.* Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* **117**, 3214–3219 (2011).
51. Socié, G. & Ritz, J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood* **124**, 374–384 (2014).
52. 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).
53. Jagasia, M. H. *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **21**, 389-401.e1 (2015).
54. Schoemans, H. M. *et al.* EBMT–NIH–CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant.* **53**, 1401–1415 (2018).
55. Obut, F., Kasinath, V. & Abdi, R. Post-bone marrow transplant thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant.* **51**, 891–897 (2016).
56. Jodele, S. *et al.* Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* **122**, 2003–2007 (2013).
57. Labrador, J. *et al.* Risk factors for thrombotic microangiopathy in allogeneic hematopoietic stem cell recipients receiving GVHD prophylaxis with tacrolimus plus MTX or sirolimus. *Bone Marrow Transplant.* **49**, 684–690 (2014).

58. Changsirikulchai, S. *et al.* Renal Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Cell Transplant: Role of GVHD in Pathogenesis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **4**, 345–353 (2009).
59. Coppel, J. A. *et al.* Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **16**, 157–168 (2010).
60. Barker, C. C., Butzner, J. D., Anderson, R. A., Brant, R. & Sauve, R. S. Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* **32**, 79–87 (2003).
61. Corbacioglu, S. *et al.* Defibrotide for the Treatment of Hepatic Veno-Occlusive Disease: Final Results From the International Compassionate-Use Program. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **22**, 1874–1882 (2016).
62. Richardson, P., Aggarwal, S., Topaloglu, O., Villa, K. F. & Corbacioglu, S. Systematic review of defibrotide studies in the treatment of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS). *Bone Marrow Transplant.* (2019) doi:10.1038/s41409-019-0474-8.
63. 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).
64. 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. *J. Clin. Oncol.* **24**, 5695–5702 (2006).
65. Gupta, V. *et al.* Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable cytogenetics at diagnosis. *Blood* **116**, 1839–1848 (2010).

66. 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).
67. 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).
68. Michallet, M. Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. *Transfus. Clin. Biol.* **18**, 235–245 (2011).
69. Pulsipher, M. A. *et al.* Acute toxicities of unrelated bone marrow versus peripheral blood stem cell donation: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. *Blood* **121**, 197–206 (2013).
70. for the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant.* **51**, 786–792 (2016).
71. Bonig, H. & Papayannopoulou, T. Hematopoietic stem cell mobilization: updated conceptual renditions. *Leukemia* **27**, 24–31 (2013).
72. Okafor, C. *et al.* Introduction and overview of therapeutic apheresis. *J. Clin. Apheresis* **25**, 240–249 (2010).
73. Ruggeri, A., Paviglianiti, A., Gluckman, E. & Rocha, V. Impact of HLA in cord blood transplantation outcomes. *HLA* **87**, 413–421 (2016).
74. Barker, J. N., Scaradavou, A. & Stevens, C. E. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. *Blood* **115**, 1843–1849 (2010).
75. 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.* **147**, 262–274 (2009).

76. Bacigalupo, A. *et al.* DEFINING THE INTENSITY OF CONDITIONING REGIMENS : working definitions. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **15**, 1628–1633 (2009).
77. Deeg, H. J. & Sandmaier, B. M. Who is fit for allogeneic transplantation? *Blood* **116**, 4762–4770 (2010).
78. Thomas, E. D. Stem cell transplantation: Past, present and future. *Stem Cells* **12**, 539–544 (1994).
79. Deeg, H. J. Acute and delayed toxicities of total body irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.* **9**, 1933–1939 (1983).
80. Santos, G. W. *et al.* Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N. Engl. J. Med.* **309**, 1347–1353 (1983).
81. Tutschka, P. J., Copelan, E. A. & Klein, J. P. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* **70**, 1382–1388 (1987).
82. Socie, G. 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* **98**, 3569–3574 (2001).
83. Copelan, E. A. *et al.* Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood* **122**, 3863–3870 (2013).
84. Kharfan-Dabaja, M. A. *et al.* Comparing i.v. BU dose intensity between two regimens (FB2 vs FB4) for allogeneic HCT for AML in CR1: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Bone Marrow Transplant.* **49**, 1170–1175 (2014).
85. Deeg, H. J. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* **100**, 1201–1207 (2002).
86. Grochow, L. B. *et al.* Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **25**, 55–61 (1989).

87. Dix, S. P. *et al.* Association of busulfan area under the curve with veno-occlusive disease following BMT. *Bone Marrow Transplant.* **17**, 225–230 (1996).
88. Bhagwatwar, H. P., Phadungpojna, S., Chow, D. S. & Andersson, B. S. Formulation and stability of busulfan for intravenous administration in high-dose chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **37**, 401–408 (1996).
89. Nagler, A. *et al.* Allogeneic hematopoietic SCT for adults AML using i.v. BU in the conditioning regimen: outcomes and risk factors for the occurrence of hepatic sinusoidal obstructive syndrome. *Bone Marrow Transplant.* **49**, 628–633 (2014).
90. Kashyap, A. *et al.* Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **8**, 493–500 (2002).
91. Nagler, A. *et al.* Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen--a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **31**, 3549–3556 (2013).
92. Mohty, M. *et al.* Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* **116**, 4439–4443 (2010).
93. Bredeson, C. *et al.* Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood* **122**, 3871–3878 (2013).
94. Mohty, M. *et al.* Predictive factors and impact of full donor T-cell chimerism after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* **92**, 1004–1006 (2007).
95. Gyurkocza, B. *et al.* Nonmyeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* **28**, 2859–2867 (2010).

96. Schmid, C. *et al.* Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **108**, 1092–1099 (2006).
97. Slavin, S. *et al.* Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* **91**, 756–763 (1998).
98. Corradini, P. *et al.* Effect of age and previous autologous transplantation on nonrelapse mortality and survival in patients treated with reduced-intensity conditioning and allografting for advanced hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 6690–6698 (2005).
99. Tauro, S. *et al.* Allogeneic Stem-Cell Transplantation Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen Has the Capacity to Produce Durable Remissions and Long-Term Disease-Free Survival in Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplasia. *J. Clin. Oncol.* **23**, 9387–9393 (2005).
100. Blaise, D. *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* **119**, 602–611 (2013).
101. Kim, T. *et al.* Clinical impact of anti-thymocyte globulin on survival and graft-versus-host disease in patients undergoing human leukocyte antigen mismatched allogeneic stem cell transplantation. *Korean J. Intern. Med.* (2019) doi:10.3904/kjim.2018.317.
102. Devillier, R. *et al.* 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 Transplant.* **47**, 639–645 (2012).
103. Ciurea, S. O. & Andersson, B. S. Busulfan in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **15**, 523–536 (2009).

104. Blaise, D. *et al.* Low non-relapse mortality and long-term preserved quality of life in older patients undergoing matched related donor allogeneic stem cell transplantation: a prospective multicenter phase II trial. *Haematologica* **100**, 269–274 (2015).
105. Aoudjhane, 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). **9**.
106. Luger, S. M. *et al.* Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant.* **47**, 203–211 (2012).
107. Shimoni, A. *et al.* Intravenous Busulfan Compared with Treosulfan-Based Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia: A Study on Behalf of the Acute Leukemia Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **24**, 751–757 (2018).
108. Andersson, B. S. *et al.* Once Daily i.v. Busulfan and Fludarabine (i.v. Bu-Flu) Compares Favorably with i.v. Busulfan and Cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as Pretransplant Conditioning Therapy in AML/MDS. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **14**, 672–684 (2008).
109. Alatrash, G. *et al.* Myeloablative reduced-toxicity i.v. busulfan-fludarabine and allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in the sixth through eighth decades of life. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **17**, 1490–1496 (2011).
110. Rambaldi, A. *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. *Lancet Oncol.* **16**, 1525–1536 (2015).

111. Terenzi, A. *et al.* Efficacy of fludarabine as an immunosuppressor for bone marrow transplantation conditioning: preliminary results. *Transplant. Proc.* **28**, 3101 (1996).
112. McDonald, G. B. *et al.* Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **101**, 2043–2048 (2003).
113. Liu, H. *et al.* Busulfan plus fludarabine as a myeloablative conditioning regimen compared with busulfan plus cyclophosphamide for acute myeloid leukemia in first complete remission undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective and multicenter study. *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol* **6**, 15 (2013).
114. Mohty, M. *et al.* Reduced-toxicity conditioning with fludarabine, once-daily intravenous busulfan, and antithymocyte globulins prior to allogeneic stem cell transplantation: Results of a multicenter prospective phase 2 trial: Reduced-Toxicity Conditioning Allo-SCT. *Cancer* **121**, 562–569 (2015).
115. Galaup, A. & Paci, A. Pharmacology of dimethanesulfonate alkylating agents: busulfan and treosulfan. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **9**, 333–347 (2013).
116. Hartley, J. A. & Fox, B. W. Cross-linking between histones and DNA following treatment with a series of dimethane sulphonate esters. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **17**, 56–62 (1986).
117. Vassal, G. *et al.* Dose-dependent Neurotoxicity of High-Dose Busulfan in Children: A Clinical and Pharmacological Study. **6**.
118. Seber, A., Shu, X. O., Defor, T., Sencer, S. & Ramsay, N. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. *Bone Marrow Transplant.* **23**, 35–40 (1999).
119. Kondo, M., Kojima, S., Kato, K. & Matsuyama, T. Late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant.* **22**, 995–998 (1998).
120. Ringdén, O. *et al.* Increased risk of chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Blood* **93**, 2196–2201 (1999).

121. Haddow, A. & Timmis, G. M. Myleran in chronic myeloid leukaemia; chemical constitution and biological action. *Lancet Lond. Engl.* **264**, 207–208 (1953).
122. Galton, D. A. & Till, M. Myleran in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Lond. Engl.* **268**, 425–430 (1955).
123. Hassan, M., Ehrsson, H. & Ljungman, P. Aspects Concerning Busulfan Pharmacokinetics and Bioavailability. *Leuk. Lymphoma* **22**, 395–407 (1996).
124. Hassan, M. *et al.* Busulfan bioavailability. *Blood* **84**, 2144–2150 (1994).
125. McCune, J. S., Gibbs, J. P. & Slattery, J. T. Plasma Concentration Monitoring of Busulfan: Does It Improve Clinical Outcome? *Clin. Pharmacokinet.* **39**, 155–165 (2000).
126. Hassan, M. *et al.* Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of busulfan during high-dose therapy. *Bone Marrow Transplant.* **4**, 113–114 (1989).
127. Ehrsson, H. & Hassan, M. Binding of busulfan to plasma proteins and blood cells. *J. Pharm. Pharmacol.* **36**, 694–696 (1984).
128. Czerwinski, M., Gibbs, J. P. & Slattery, J. T. Busulfan conjugation by glutathione S-transferases alpha, mu, and pi. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* **24**, 1015–1019 (1996).
129. Johnson, L. *et al.* Glutathione S-transferase A1 genetic variants reduce busulfan clearance in children undergoing hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Pharmacol.* **48**, 1052–1062 (2008).
130. Elhasid, R. *et al.* Influence of glutathione S-transferase A1, P1, M1, T1 polymorphisms on oral busulfan pharmacokinetics in children with congenital hemoglobinopathies undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr. Blood Cancer* **55**, 1172–1179 (2010).
131. Kim, S.-D. *et al.* Influence of GST gene polymorphisms on the clearance of intravenous busulfan in adult patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **17**, 1222–1230 (2011).
132. Michaud, V. *et al.* Impact of GSTA1 Polymorphisms on Busulfan Oral Clearance in Adult Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pharmaceutics* **11**, (2019).

133. Zwaveling, J. *et al.* Glutathione S-transferase polymorphisms are not associated with population pharmacokinetic parameters of busulfan in pediatric patients. *Ther. Drug Monit.* **30**, 504–510 (2008).
134. Goekkurt, E. *et al.* Pharmacogenetic analysis of liver toxicity after busulfan/cyclophosphamide-based allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Anticancer Res.* **27**, 4377–4380 (2007).
135. Versace, F. *et al.* A novel method for quantification of sulfolane (a metabolite of busulfan) in plasma by gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* **404**, 1831–1838 (2012).
136. Hassan, M. *et al.* Pharmacokinetic and metabolic studies of high-dose busulphan in adults. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **36**, 525–530 (1989).
137. El-Serafi, I. *et al.* Gas chromatographic-mass spectrometry method for the detection of busulphan and its metabolites in plasma and urine. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* **913–914**, 98–105 (2013).
138. Hassan, M. & Ehrsson, H. Urinary metabolites of busulfan in the rat. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* **15**, 399–402 (1987).
139. Krivoy, N., Hoffer, E., Lurie, Y., Bentur, Y. & Rowe, J. Busulfan Use in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Pharmacology, Dose Adjustment, Safety and Efficacy in Adults and Children. *Curr. Drug Saf.* **3**, 60–66 (2008).
140. Regazzi, M. B. *et al.* Disposition of high-dose busulfan in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation. *Clin. Pharmacol. Ther.* **54**, 45–52 (1993).
141. Baker, K. S. *et al.* Busulfan pharmacokinetics do not predict relapse in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* **26**, 607–614 (2000).
142. Hassan, M. *et al.* Pharmacokinetics of high-dose busulphan in relation to age and chronopharmacology. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **28**, 130–134 (1991).
143. Ehrsson, H., Hassan, M., Ehrnebo, M. & Beran, M. Busulfan kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* **34**, 86–89 (1983).

144. Hassan, M. The role of busulfan in bone marrow transplantation. *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* **16**, 166–176 (1999).
145. Andersson, B. S. *et al.* Busulfan systemic exposure relative to regimen-related toxicity and acute graft-versus-host disease: Defining a therapeutic window for i.v. BuCy2 in chronic myelogenous leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **8**, 477–485 (2002).
146. Slattery, J. T. *et al.* Marrow Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia: The Influence of Plasma Busulfan Levels on the Outcome of Transplantation. **7**.
147. Slattery, J. T. *et al.* Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant.* **16**, 31–42 (1995).
148. Geddes, M. *et al.* High Busulfan Exposure Is Associated with Worse Outcomes in a Daily i.v. Busulfan and Fludarabine Allogeneic Transplant Regimen. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **14**, 220–228 (2008).
149. Bornhauser, M. Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood* **102**, 820–826 (2003).
150. Bolinger, A. M. *et al.* Target dose adjustment of busulfan in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **28**, 1013–1018 (2001).
151. Bhagwatwar, H. P., Phadungpojna, S., Chow, D. S.-L. & Andersson, B. S. Formulation and stability of busulfan for intravenous administration in high-dose chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **37**, 401–408 (1996).
152. Russell, J. A. *et al.* Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: Study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **8**, 468–476 (2002).
153. de Lima, M. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood* **104**, 857–864 (2004).

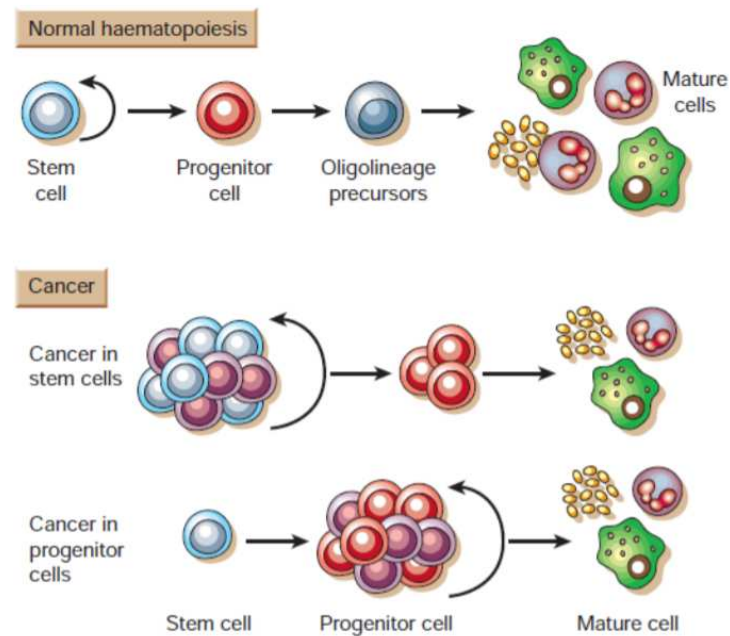
154. Andersson, B. S. *et al.* Fludarabine with pharmacokinetically guided IV busulfan is superior to fixed-dose delivery in pretransplant conditioning of AML/MDS patients. *Bone Marrow Transplant.* **52**, 580–587 (2017).
155. Bartelink, I. H. *et al.* Once-daily intravenous busulfan with therapeutic drug monitoring compared to conventional oral busulfan improves survival and engraftment in children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **14**, 88–98 (2008).
156. Grochow, L. B. Busulfan disposition: the role of therapeutic monitoring in bone marrow transplantation induction regimens. *Semin. Oncol.* **20**, 18–25; quiz 26 (1993).
157. Chunduri, S. *et al.* Comparable kinetics of myeloablation between fludarabine/full-dose busulfan and fludarabine/melphalan conditioning regimens in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **38**, 477–482 (2006).
158. Gandhi, V. & Plunkett, W. Cellular and Clinical Pharmacology of Fludarabine: *Clin. Pharmacokinet.* **41**, 93–103 (2002).
159. Mohty, M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia* **21**, 1387–1394 (2007).
160. Bacigalupo, A. *et al.* Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood* **98**, 2942–2947 (2001).
161. Storek, J., Mohty, M. & Boelens, J. J. Rabbit anti-T cell globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **21**, 959–970 (2015).
162. Mohty, M. *et al.* Antithymocyte globulins and chronic graft-vs-host disease after myeloablative allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donors: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Leukemia* **24**, 1867–1874 (2010).

163. Socié, G. *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* **117**, 6375–6382 (2011).
164. Ravinet, A. *et al.* Impact of Thymoglobulin by Stem Cell Source (Peripheral Blood Stem Cell or Bone Marrow) After Myeloablative Stem Cell Transplantation From HLA 10/10-Matched Unrelated Donors: A Report From the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Transplantation* **100**, 1732–1739 (2016).
165. Crocchiolo, R. *et al.* 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* **119**, 986–992 (2013).
166. Ferrara, J. L., Levy, R. & Chao, N. J. Pathophysiologic mechanisms of acute graft-vs.-host disease. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **5**, 347–356 (1999).
167. Couriel, D., Caldera, H., Champlin, R. & Komanduri, K. Acute graft-versus-host disease: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* **101**, 1936–1946 (2004).
168. Wallen, H. *et al.* Ablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults 60 years of age and older. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 3439–3446 (2005).
169. Langenhorst, J. B. *et al.* Fludarabine exposure in the conditioning prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts outcomes. *Blood Adv.* **3**, 2179–2187 (2019).
170. Chevallier, P. *et al.* Results from a clofarabine-busulfan-containing, reduced-toxicity conditioning regimen prior to allogeneic stem cell transplantation: the phase 2 prospective CLORIC trial. *Haematologica* **99**, 1486–1491 (2014).
171. Chevallier, P. *et al.* Clofarabine versus fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen prior to allogeneic transplantation in adults with AML/MDS. *Cancer Med.* **5**, 3068–3076 (2016).
172. El-Jawahri, A. *et al.* Phase II Trial of Reduced-Intensity Busulfan/Clofarabine Conditioning with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Acute Myeloid Leukemia,

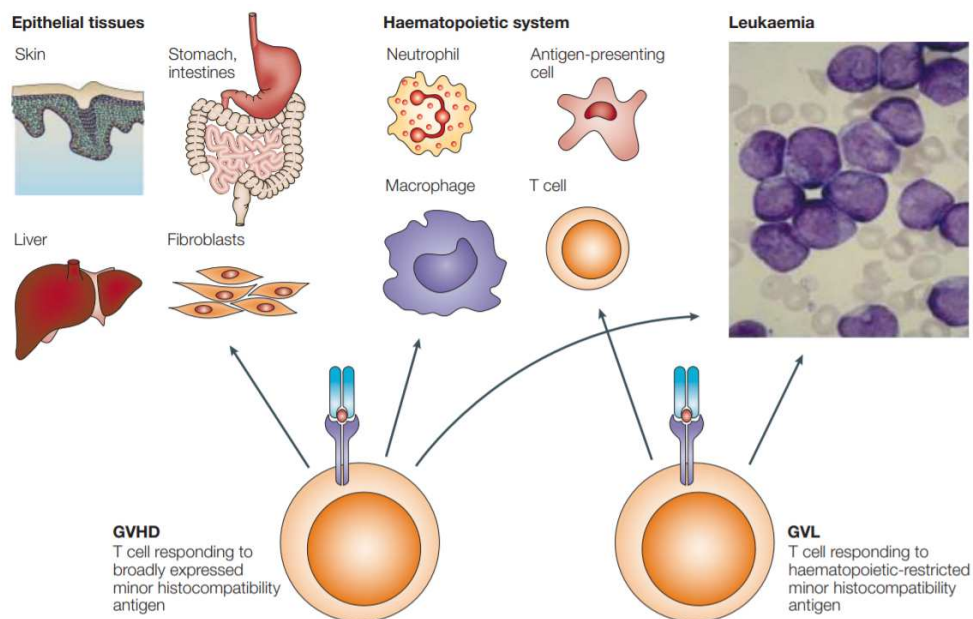
- Myelodysplastic Syndromes, and Acute Lymphoid Leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **22**, 80–85 (2016).
173. Vey, N. & Blaise, D. Cellules NK et hémopathies malignes. 4 (2012).
174. Mohty, M. *et al.* Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **51**, 906–912 (2016).
175. Myers, A. L. *et al.* Clarifying busulfan metabolism and drug interactions to support new therapeutic drug monitoring strategies: a comprehensive review. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **13**, 901–923 (2017).

ANNEXES

❖ ANNEXE 1. Différence entre l'hématopoïèse normale et pathologique



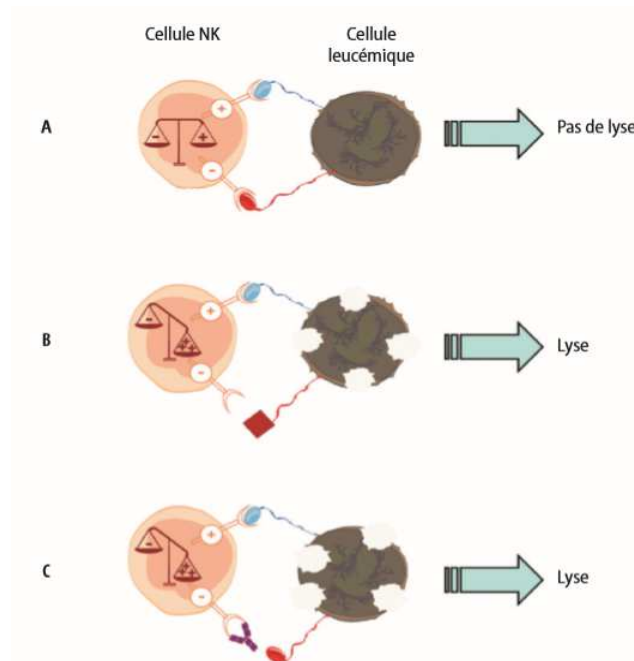
❖ ANNEXE 2. Distinction de l'Effet GVL et GVH



Marie Bleakley and Stanley R. Riddell, *Nat. Rev. Cancer*. 2004. 4 :371-38

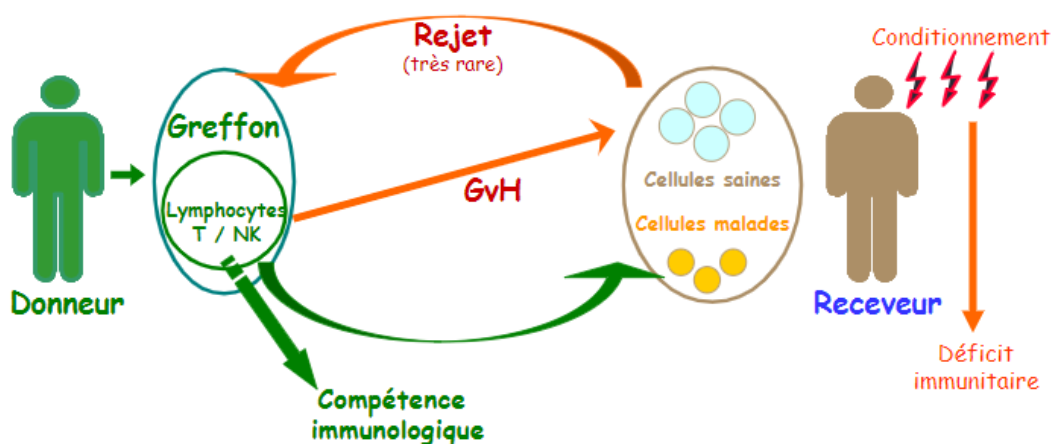
❖ ANNEXE 3. Les KIR inhibiteurs dans le contrôle antitumoral.

Vey N et Blaise D ¹⁷³



- En physiologie: l'engagement des KIR inhibiteurs lors de la reconnaissance des molécules de classe I (HLA-C) présentées par la cellule tumorale conduit à une prédominance des signaux inhibiteurs sur les signaux activateurs. La cellule NK n'est pas activée et ne lyse pas la cible.
- En situation de greffe à partir de donneurs haplo-identiques avec mismatch KIR-ligand (HLA-C), les KIR exprimés par les NK du donneur ne reconnaissent pas les molécules HLA-C exprimées par les blastes du receveur, les signaux d'activation prédominent, les NK sont activés et lysent la cible.
- L'administration d'anticorps anti-KIR bloque l'interaction entre KIR et HLA-C et reproduit ainsi la situation de mismatch KIR-ligand.

❖ ANNEXE 4. Illustration des complications immunitaires



❖ ANNEXE 5. Score de sévérité de la GvHD aigüe selon Glucksberg

Glucksberg, H. et al. Transplantation. 1974⁴³

Stade	Peau	Foie	Intestin
1	Éruption maculopapuleuse touchant moins de 25 % de la surface corporelle	Bilirubine 2-3 mg/dl (34-50 µm/l)	Diarrhée > 500 ml/j ou nausée, anorexie ou vomissement avec confirmation d'une GVHD dans le tractus gastro-intestinal haut par biopsie
2	Éruption maculopapuleuse touchant 25 % à 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 3,1-6 mg/dl (51-102 µm/l)	Diarrhée > 1 000 ml/j
3	Éruption maculopapuleuse touchant plus de 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 6,1-15 mg/dl (103-255 µm/l)	Diarrhée > 1 500 ml/j
4	Érythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation	Bilirubine >15 mg/dl (> 255 µm/l)	Diarrhée > 1 500 ml/j + douleurs abdominales ± iléus

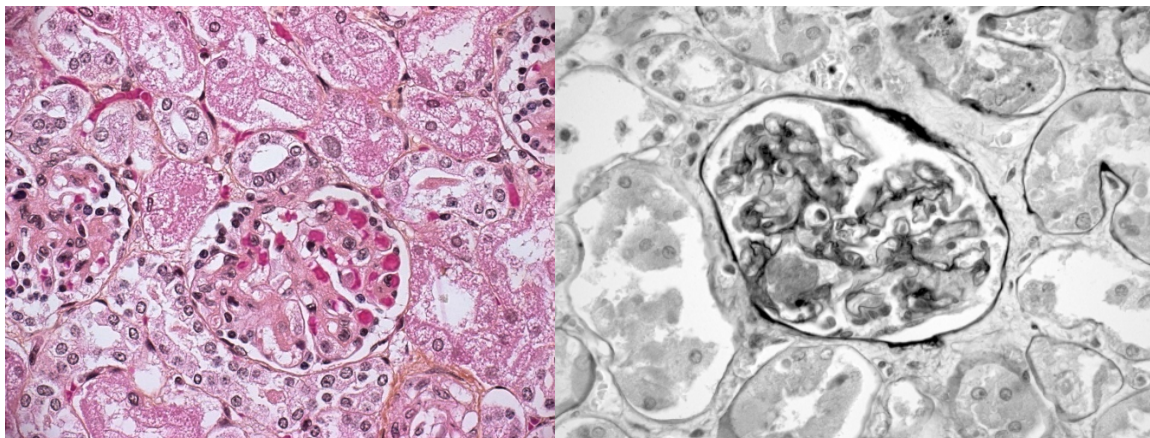
❖ ANNEXE 6. Classification de Glucksberg (Grades)

Grade	Atteinte par organe
I	Peau : 1 à 2
II	Peau : 1 à 3 Intestin et/ou foie : 1 Altération modérée de l'état général
III	Peau : 2 à 3 Intestin et/ou foie : 2 à 3 Altération marquée de l'état général
IV	Peau : 2 à 4 Intestin et/ou foie : 2 à 4 Altération majeure de l'état général

❖ ANNEXE 7. Score global de sévérité de la GvHD chronique selon NIH

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 $\leq$ 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)

❖ ANNEXE 8. Illustration histologique de La MAT



isolated intracapillary thrombus but with otherwise normal glomerular tuft architecture. Periodic-acid Schiff stain at 40× magnification.

❖ ANNEXE 9. Critères de l'EBMT pour le diagnostic de la MVO

Mohty et al., EBMT 2016 ¹⁷⁴

Classical SOS/VOD In the first 21 days after HSCT	Late onset SOS/VOD >21 Days after HSCT
Bilirubin ≥ 2 mg/dL and two of the following criteria must be present:	Classical VOD/SOS beyond day 21
	OR
Painful hepatomegaly	Histologically proven SOS/VOD
Weight gain $>5\%$	OR
Ascites	Two or more of the following criteria must be present:
	Bilirubin ≥ 2 mg/dL (or $34 \mu\text{mol/L}$)
	Painful hepatomegaly
	Weight gain $>5\%$
	Ascites
	AND Hemodynamical or/and ultrasound evidence of SOS/VOD

❖ ANNEXE 10. Critères de l'EBMT de la sévérité de la MVO

Mohty et al., EBMT 2016 ¹⁷⁴

	Mild^a	Moderate^a	Severe	Very severe - MOD/MOF^b
Time since first clinical symptoms of SOS/VOD ^c	>7 Days	$5-7$ Days	≤ 4 Days	Any time
Bilirubin (mg/dL)	≥ 2 and <3	≥ 3 and <5	≥ 5 and <8	≥ 8
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	≥ 34 and <51	≥ 51 and <85	≥ 85 and <136	≥ 136
Bilirubin kinetics			Doubling within 48 h	
Transaminases	$\leq 2 \times$ normal	> 2 and $\leq 5 \times$ normal	>5 and $\leq 8 \times$ normal	$>8 \times$ Normal
Weight increase	$< 5\%$	$\geq 5\%$ and $<10\%$	$\geq 5\%$ and $<10\%$	$\geq 10\%$
Renal function	$<1.2 \times$ baseline at transplant	≥ 1.2 and $<1.5 \times$ baseline at transplant	≥ 1.5 and $<2 \times$ baseline at transplant	$\geq 2 \times$ baseline at transplant or others signs of MOD/MOF

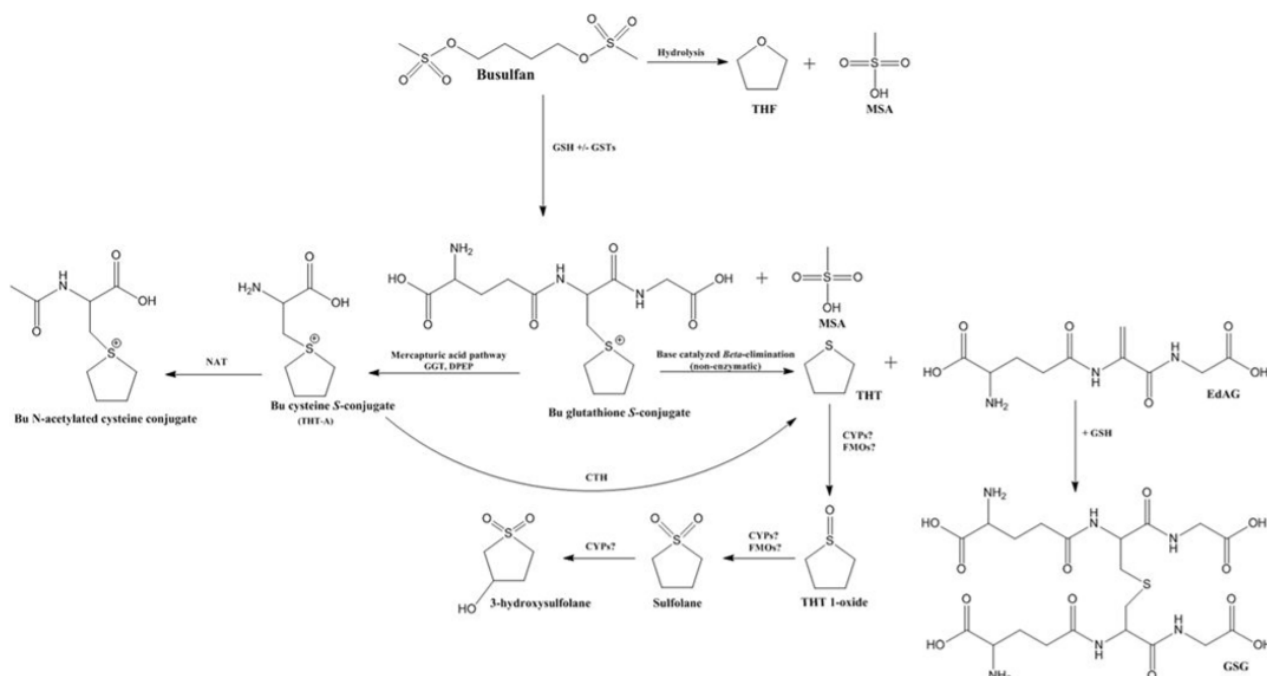
❖ ANNEXE 11. Effets indésirables du Busulfan

Dossiers du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament Médicaments utilisés en cancérologie (4ème édition). 2001 ; XXII, 1-2.

Toxicité	Importance	Caractères - Surveillance - Prévention
Hématologique - <i>Pancytopénie</i> - <i>Thrombocytopénie</i>	G2 - G3 G2 - G3	Surveillance NFS - Nadir J11-J17, réversible en 42 à 56 jours Avec la forme injectable, nadir à J4.
Hypersensibilité	G1	
Digestive - <i>Nausées, vomissements</i> - <i>Stomatite</i>	G2 G2	Uniquement à forte dose dans la greffe de moelle - Préventif.
Alopécie	G1	Parfois totale. Réversible.
Pulmonaire		Cf infra.
Hyperpigmentation		Ressemble à une maladie d'Addison après un traitement prolongé (cou, thorax, mamelons, plis).
Varices œsophagiennes		En cas d'association avec la thioguanine à fortes doses (greffe de moelle).
Convulsions		À forte dose (> 16 mg/kg). Prévention par anticonvulsivants (benzodiazépines uniquement), notamment avec l'injectable.
Cataracte		Après utilisation à long terme (2 ans).
Hépatotoxicité		À forte dose, maladie veino-occlusive (ascite, hyperbilirubinémie)
Cardiaque		Tachycardie, troubles du rythme, hyper ou hypotension. À relier à l'association au cyclophosphamide.
Cutanées		Urticaire, sécheresse
Gonades		Stérilité (80-100 %) - Aménorrhée.
Leucémogène (587)		

❖ ANNEXE 12. Métabolisme du Busulfan

Myers and Andersson 2017¹⁷⁵



La formation des métabolites de Bu est décrite ci-dessus. Le Bu est largement métabolisé dans le foie et environ 2 % du médicament inchangé est excrété dans l'urine. Le métabolisme initial se produit principalement par conjugaison avec le GSH endogène (à la fois spontanément et par catalyse de la GST), et dans une moindre mesure par hydrolyse. Le métabolisme du Bu-GSH se poursuit par la voie de l'acide mercapturique ou par dissociation en THT et EdAG. Le THT est ensuite métabolisé par une séquence d'étapes d'oxydation, tandis que l'EdAG se lie au GSH pour former le GSG. Les enzymes responsables des transformations oxydatives sont moins bien connues.

Abréviations :

Busulfan; CTH: Cystathionine gamma-lyase; DPEP: Dipeptidase; EdAG: γglutamyldehydroalanylglycine; GGT: Gamma-glutamyl transferase; GSG: EdAG glutathione conjugate; FMO: Flavin-containing monooxygenase; GSH: Glutathione; GST: Glutathione S -transferase; MSA: Methane sulfonic acid; THF: Tetrahydrofuran; THT: Tetrahydrothiophene; THT-A: Cysteine S -conjugate of Busulfan

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RESUME EN ANGLAIS/ABSTRACT

BACKGROUND Reduced intensity conditioning (RIC) combining fludarabine, busulfan and ATG is commonly used in patients with advanced age and/or comorbid conditions, thus deemed unfit for standard myeloablative conditioning (MAC) regimens (i.e. BuCy or CyTBI12). Although non-relapse mortality (NRM) is dramatically reduced with RIC, relapse remains a major concern. In younger patients, myeloablative doses of busulfan in combination with fludarabine (i.e. myeloablative reduced toxicity conditioning (MA-RTC) regimen) are shown to produce similar antitumor effect compared with standard MAC while keeping low NRM. The feasibility of such an approach for older patients is not known. We hypothesized that a pharmacokinetics (PK) guided strategy could improve the safety of busulfan administration, allowing the use of myeloablative doses in older patients.

STUDY DESIGN AND METHODS We compared the outcome of patients older than 55 years with hematological malignancies included in a prospective monocentric single arm trial (BxPK: NCT02483325) evaluating the feasibility of PK-guided busulfan doses in a myeloablative conditioning regimen [BxPK group] consisting of fludarabine 150 mg/m² + IV busulfan targeted AUC 5300 x 4 days + ATG 5 mg/kg, before a matched sibling (MSD) or unrelated (URD) donor AlloSCT, with a retrospectively enrolled control cohort of patients with the same inclusion criteria, treated during the same time period but receiving a RIC regimen with a fixed IV busulfan dose (260 mg/m²) including fludarabine (150 mg/m²) and ATG (5 mg/kg) [Bx2 group]. Primary objective was the 2-year progression-free survival (PFS). Hazard ratio of BxPK vs. Bx2 were adjusted by age, disease risk index (DRI), donor type and hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI). **RESULTS** We analyzed 83 consecutive patients (BxPK: n=27; Bx2: n=56) without significant difference in baseline characteristics between both groups. Median age was 65 (range: 57-70) and 63 (range: 55-70) years, respectively (p = 0.552); matched 10/10 URDs were used for 15 (56%) and 37 (66%) patients, respectively (p = 0.493); HCT-CI was ≥ 3 in 18 (67%) and 28 (50%) patients, respectively (p = 0.232); and DRI was high in 5 (19%) and 5 (9%) patients, respectively (p = 0.369). Based on PK data from day-6 busulfan administration, 22 (81%) patients had dose adjustment (increased and decreased dose in 12 and 10 patients, respectively) in the BxPK group. Median busulfan AUC on day-2 (post adjustment) was 5287 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}$ (range: 3326-7556). Four patients had AUC > 6000 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}$ on day-2.

Grade 3-4 mucositis (BxPK vs Bx2: 52% vs. 11%, $p < 0.001$) and nausea (BxPK vs Bx2: 11% vs 0%, $p = 0.050$) were more frequently observed in the BxPK group. No difference was observed between BxPK and Bx2 patients in grade 3-4 liver (BxPK vs Bx2: 15% vs 11%, $p = 0.810$), renal (BxPK vs Bx2: 0% vs 1.8%, $p = 1$) and gastrointestinal tract (BxPK vs Bx2: 11% vs 0%, $p = 0.450$) toxicities.

There was a trend to higher cumulative incidence of grades 2–4 acute graft-versus-host disease (GVHD) at 100 days in the BxPK group (BxPK vs Bx2: 41% vs 29%, $p = 0.058$) while no difference was observed in 2-year chronic GVHD (BxPK vs Bx2: 41% vs. 36%, $p = 0.547$). Those trends were confirmed by multivariate analyses (acute GVHD: HR 2.22, 95CI [1.10-4.48], $p = 0.026$; chronic GVHD: HR 1.30, 95CI [0.60-2.80], $p=0.502$) With a median follow up of 33 months (range: 9-60), 2-year NRM was 19% and 18% ($p=0.960$) in the BxPK and Bx2 group, respectively. Multivariate analysis confirmed the absence of significant increase in the risk of NRM in the BxPK group (HR 1.11, 95CI [0.36-3.45], $p = 0.859$). The 2-year cumulative incidence of relapse was 19% and 31% ($p=0.269$) in the BxPK and Bx2 group, respectively (HR 0.55, 95CI [0.20-1.56], $p = 0.264$). No significant difference in 2-year PFS (BxPK vs Bx2: 62% vs. 51%, $p = 0.391$) and OS (BxPK vs Bx2: 70% vs. 61%, $p = 0.667$) was observed.

CONCLUSION In patients older than 55 years who are usually candidates for RIC regimen, the use of PK-guided busulfan myeloablative dose allows delivering higher antitumor intensity without increasing NRM. Beyond the feasibility, we observed low incidence of relapse (19%) and promising OS (70%) suggesting that conditioning intensification may lead to long term disease control. These trends need to be confirmed in a larger comparative study for validating the optimal conditioning intensity in older and/or unfit patients.

Keywords: hematopoietic cell transplantation, reduced-intensity conditioning, myeloablative reduced-toxicity conditioning, Busulfan, pharmacokinetics.

RESUME EN FRANÇAIS

CONTEXTE : Les conditionnements à intensité réduite (RIC) combinant la fludarabine, le Busulfan et l'ATG sont couramment utilisés chez les patients d'âge avancé et/ou avec de nombreuses comorbidités, non éligibles à un conditionnement myéloablatif (MAC) standard (c.à-d. BuCy ou CyTBI12). Bien que la mortalité sans rechute (NRM) ait été considérablement diminuée après le RIC, la rechute demeure un enjeu majeur. Chez les patients plus jeunes, les doses myéloablatives de busulfan en association avec la fludarabine (c.-à-d. le traitement de conditionnement myéloablatif à toxicité réduite [MA-RTC]) permettent de délivrer un effet antitumoral semblable à celui d'un MAC standard tout en maintenant une faible NRM. La faisabilité d'une telle approche chez les patients âgés n'est pas clairement établie. Nous avons émis l'hypothèse qu'une stratégie d'adaptation des doses de Busulfan à ses paramètres pharmacocinétiques (PK) pourrait améliorer la tolérance du Busulfan et permettre l'utilisation de doses myéloablatives chez les patients âgés.

MATERIELS ET METHODES : Nous avons comparé les résultats de patients âgés de plus de 55 ans atteints d'hémopathies malignes inclus dans un essai prospectif monocentrique à un seul bras (BxPK : NCT02483325) évaluant la faisabilité de doses de Busulfan guidées par PK dans un schéma de conditionnement myéloablatif (groupe BxPK) : fludarabine 150 mg/m² + Busulfan IV avec une AUC cible de 5300 x 4 jours + ATG 5 mg/kg) avant allo-CSH (donneur compatible apparenté ou non apparenté), avec une cohorte de patients témoins recrutés rétrospectivement ayant les mêmes critères d'inclusion, traités pendant la même période mais recevant une dose fixe de Busulfan dans le cadre d'un RIC incluant fludarabine (150 mg/m²), Busulfan IV (260 mg/m²) et ATG (5 mg/kg) [groupe Bx2]. L'objectif principal était la survie sans progression à 2 ans (PFS). Le rapport des risques de BxPK par rapport à Bx2 a été ajusté en fonction de l'âge, du DRI, du type de donneur et de l'HCT-CI. **RÉSULTATS** Nous avons analysé 83 patients consécutifs (BxPK : n=27 ; Bx2 : n=56) sans différence significative dans les caractéristiques de base entre les deux groupes de conditionnement. Dans les groupes BxPK et Bx2 : l'âge médian était de 65 ans (intervalle : 57-70) et 63 ans (intervalle : 55-70) respectivement (p = 0,552) ; les donneurs HLA-identique 10/10 non apparentés ont été utilisés pour 15 (56%) et 37 (66%) patients, respectivement (p = 0,493) ; L'HCT-CI était ≥ 3 chez 18 (67%) et 28 (50%) patients, respectivement (p = 0,232) ; le DRI était élevé chez 5 (19%) et 5 (9%) patients, respectivement (p = 0,369). D'après les données pharmacocinétiques obtenues

lors de l'administration de Busulfan à J-6, 22 patients (81 %) ont bénéficié d'un ajustement posologique (majoration et réduction de dose chez 12 et 10 patients, respectivement) dans le groupe BxPK.

L'AUC médiane du Busulfan à J-2 (après ajustement) était de 5 287 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}$ (intervalle : 3326-7556). Quatre patients avaient une AUC > 6000 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}$ à J-2.

Les mucites de grade 3-4 (BxPK vs Bx2 : 52 % vs 11 %, $p < 0,001$) et les nausées (BxPK vs Bx2 : 11 % vs 0 %, $p = 0,050$) étaient plus fréquemment observées dans le groupe BxPK. Aucune différence n'a été observée en termes de toxicités de grade 3-4 hépatiques (BxPK vs Bx2 : 15% vs 11%, $p = 0,810$), rénales (BxPK vs Bx2 : 0% vs 1,8%, $p = 1$) et digestives (BxPK vs Bx2 : 11% vs 0%, $p = 0,450$). Nous avons observé une tendance à une incidence cumulée plus élevée de la GvHD aiguë de grade II-IV à J100 dans le groupe BxPK (BxPK vs Bx2 : 41 % vs 29 %, $p = 0,058$) alors qu'aucune différence n'a été observée en termes de GvHD chronique à 2 ans (BxPK vs Bx2 : 41 % vs 36 %, $p = 0,547$). Ces tendances ont été confirmées par des analyses multivariées (GVHD aiguë : HR 2,22, 95CI [1,10-4,48], $p = 0,026$; GVHD chronique : HR 1,30, 95CI [0,60-2,80], $p = 0,502$). Avec un suivi médian de 33 mois (intervalle : 9-60), la NRM à 2 ans était respectivement de 19 % et 18% ($p = 0,960$) dans le groupe BxPK et Bx2. Les analyses multivariées ont confirmé l'absence d'augmentation significative du risque de NRM dans le groupe BxPK (HR 1,11, 95CI [0,36-3,45], $p = 0,859$). L'incidence cumulée de rechute à 2 ans était de 19 % et 31 % ($p = 0,269$) dans le groupe BxPK et Bx2, respectivement (HR 0,55, 95CI[0,20-1,56], $p = 0,264$). Aucune différence significative n'a été observée entre la PFS à 2 ans (BxPK vs Bx2 : 62 % vs 51 %, $p = 0,391$) et l'OS (BxPK vs Bx2 : 70 % vs 61 %, $p = 0,667$).

CONCLUSION : Chez les patients âgés de plus de 55 ans qui sont habituellement candidats à un traitement RIC, l'utilisation de doses myéloablatives de Busulfan guidées par la pharmacocinétique permet de délivrer une activité antitumorale plus importante sans augmenter la NRM. Au-delà de la faisabilité, nous avons observé une faible incidence de rechute (19 %) et une OS prometteuse (70 %), suggérant que l'intensification du conditionnement peut mener à un meilleur contrôle de la maladie à long terme. Ces résultats doivent être confirmés dans une étude comparative plus large afin de valider l'intensité optimale du conditionnement chez les patients âgés et/ou avec de nombreuses comorbidités.

Mots clefs : Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ; conditionnement a intensité réduite, conditionnement a toxicité réduite, pharmacocinétique du Busulfan