



**HAL**  
open science

# Prévalence et impact des cytopénies après allogreffe haploidentique T

Ferdinand Villetard-Gutierrez

► **To cite this version:**

Ferdinand Villetard-Gutierrez. Prévalence et impact des cytopénies après allogreffe haploidentique T. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02951980

**HAL Id: dumas-02951980**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02951980>**

Submitted on 29 Sep 2020

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

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



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Prévalence et impact des cytopénies après allogreffe haploidentique**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 24 Avril 2020**

**Par Monsieur Ferdinand VILLETARD nom d'usage VILLETARD-GUTIERREZ**

**Né le 25 octobre 1989 à Paris 12eme (75)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. d' HÉMATOLOGIE Option MALADIES DU SANG**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur VEY Norbert</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Docteur (MCU-PH) DEVILLIER Raynier</b>	<b>Directeur</b>
<b>Monsieur le Professeur des Universités CHABANNON Christian</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur GALAMBRUN Claire</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur DEFUENTES Gilles</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur (MCU-PH) LOOSVELD Marie</b>	<b>Assesseur</b>

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Doyen** : Georges LEONETTI

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

**Assesseurs :**

- \* 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<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> 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  
ALDIGHIERI René  
ALESSANDRINI Pierre  
ALLIEZ Bernard  
AQUARON Robert  
ARGEME Maxime  
ASSADOURIAN Robert  
AUFFRAY Jean-Pierre  
AUTILLO-TOUATI Amapola  
AZORIN Jean-Michel  
BAILLE Yves  
BARDOT Jacques  
BARDOT André  
BERARD Pierre  
BERGOIN Maurice  
BERLAND Yvon  
BERNARD Dominique  
BERNARD Jean-Louis  
BERNARD Pierre-Marie  
BERTRAND Edmond  
BISSET Jean-Pierre  
BLANC Bernard  
BLANC Jean-Louis  
BOLLINI Gérard  
BONGRAND Pierre  
BONNEAU Henri  
BONNOIT Jean  
BORY Michel  
BOTTA Alain  
BOURGEADE Augustin  
BOUVENOT Gilles  
BOUYALA Jean-Marie  
BREMOND Georges  
BRICOT René  
BRUNET Christian  
BUREAU Henri  
CAMBOULIVES Jean  
CANNONI Maurice  
CARTOUZOU Guy  
CAU Pierre  
CHABOT Jean-Michel  
CHAMLIAN Albert  
CHARPIN Denis  
CHARREL Michel  
CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert  
DEVRED Philippe  
DJIANE Pierre  
DONNET Vincent  
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel  
DUMON Henri  
ENJALBERT Alain  
FAVRE Roger  
FIECHI Marius  
FARNARIER Georges  
FIGARELLA Jacques  
FONTES Michel  
FRANCES Yves  
FRANCOIS Georges  
FUENTES Pierre  
GABRIEL Bernard  
GALINIER Louis  
GALLAIS Hervé  
GAMERRE Marc  
GARCIN Michel  
GARNIER Jean-Marc  
GAUTHIER André  
GERARD Raymond  
GEROLAMI-SANTANDREA André  
GIUDICELLI Roger  
GIUDICELLI Sébastien  
GOUDARD Alain  
GOUIN François  
GRILLO Jean-Marie  
GRISOLI François  
GROULIER Pierre  
HADIDA/SAYAG Jacqueline  
HASSOUN Jacques  
HEIM Marc  
HOUEL Jean  
HUGUET Jean-François  
JAQUET Philippe  
JAMMES Yves  
JOUVE Paulette  
JUHAN Claude  
JUN Pierre  
KAPHAN Gérard  
KASBARIAN Michel  
KLEISBAUER Jean-Pierre  
LACHARD Jean  
LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul  
MICHOTEY Georges  
MILLET Yves  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONGIN Maurice  
MONTIES Jean-Raoul  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
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  
SARLES 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

## EMERITAT

### 2008

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

### 2009

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

### 2010

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

### 2011

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

### 2012

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

### 2013

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

### 2014

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

### 2015

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

## EMERITAT

### 2016

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

### 2017

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

### 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

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUY'S Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	KERBAUL François
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikael	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OOUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

---

### 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 DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien  
GUIDA Pierre

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

---

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
JANCZEWSKI Aurélie  
NUSSLI Nicolas  
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

# MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

EVANS-VIALLAT Catherine  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
REVIS Joana  
ROMAN Christophe  
TRINQUET Laure

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

**ANATOMIE 4201**

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

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

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (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)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (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)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

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

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

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

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Sumombre*  
 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 Teodora Adriana (MCF) (69ème section)

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

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCIN Julien (PU-PH)

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

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

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

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

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

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

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET 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 VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Sumombre*  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH) *Sumombre*  
 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)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

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

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

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

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)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019*  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 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**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

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

**GENETIQUE 4704**

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

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

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

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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

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

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
 SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*  
 THIRION Xavier (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)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (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)

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

### IMMUNOLOGIE 4703

### MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

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

### MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

### MEDECINE D'URGENCE 4805

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

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

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

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)  
 EBBO Mikael (MCU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

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)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

## NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

## NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

## 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)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

## OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

## PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

## OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

## PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

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

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402****PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903****PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302****RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

## **Remerciements**

Merci...

A Alexandra Elbakyan d'avoir créé Sci-Hub qui m'a permis de pouvoir récupérer la quasi-totalité des articles présents dans ma thèse.

Aux proxys, qui permettent de contourner le blocage étatique de Sci-Hub.

A Zotero de faciliter l'archivage et la citation des articles et livres scientifiques.

A mon Macintosh post-P1 de 2009, encore et toujours là.

**Merci...**

A mon jury d'avoir vécu les aléas des dates avec moi.

Au docteur Galambrun, de m'avoir fait découvrir l'allogreffe pédiatrique et montré que compétence et empathie pouvaient s'allier.

Au professeur Defuentes, brillant et inspirant interniste, de m'avoir appris le chemin de la clinique aux examens complémentaires lors de mon passage chez les militaires et de m'avoir donné un aperçu d'une belle médecine des auto-anticorps.

Au docteur Loosveld, avec qui j'ai pu discuter (pas assez à cause du confinement) des magnifiques cellules sous les microscopes.

Au professeur Chabannon, d'être un de mes juges, avec qui j'espère pouvoir travailler dans le futur.

Au professeur Vey, pour sa disponibilité, son savoir mais aussi sa culture.

Enfin, un grand merci au docteur Raynier Devillier, d'avoir accepté de m'aider, et de m'encadrer avec patience et compétence.

Au professeur Blaise, pour m'avoir accompagné lors de mon internat et lors de mes choix de semestre.

Au professeur Blaise et au docteur Bramanti, pour m'avoir confié ce travail sur la greffe haploidentique, alors que j'étais plus jeune.

Au CHITS qui m'a accueilli lors de mon premier choix, au fermier roux, à son internat et aux collègues du FIST (Q, Guigui, Toto).

A l'équipe paramédicale d'onco-hémato de La Conception (Thibaut, Salema, Isabelle, Fanny et Romain) et au docteur Ivanov pour sa flegme.

Au sympathique premier semestre d'interne passé à l'U2T et à mes co-internes Elise, Catalina, Valerio et Sandrine.

Aux militaires de Sainte Anne, qui ont dû supporter un civil revendicatif parmi eux.

Au service d'onco-hématologie pédiatrique de la Timone, où le bonheur transpire malgré les blastes, et aux hémato-pédiatres dont je jalouse la pratique.

Aux 3 blondes de l'unité lymphoïde de l'IPC1.

Au déménagement rocambolesque de l'hémato 3 (avec Beubeu, Marie et Roxy), et au Dr D'Incan, exemplaire, solide et empathique médecin leucémologue.

A mes co-internes de réa (Antoine, Loïc, Jesus et dame Calbo) et à mes chefs de réa pour m'avoir materné.

A l'équipe de Necker, ses étranges patients et à son éminent immuno-hématologue.

A mon stage en laboratoire de m'avoir permis de comprendre un peu le travail des biologistes, et de m'avoir laissé du temps pour rédiger ma thèse. Dédicace aux photos de Julie, au coyote d'Inès et à l'albuginée d'Amandine.

A mon stage imprévu au 4<sup>ème</sup> étage du BMT pour la diversité de ses spécialistes.

## **Merci...**

A la chance que j'ai d'avoir pû et de pouvoir voyager à travers le monde.

A Aime-Ato d'être aussi soudé. On espère pouvoir repartir en congrès tous ensemble !

Dédicace à Benjamin, Margaux, Julien et Claire.

A « Q et serviettes » pour nos super weekends et futures vacances.

A la famille (Achille, Alice, Anastasia, Anne, Baptiste, Chloë, David, Dikélélé, Gauthier, Jules, Laëtitia, Louise, Pauline, Pierre, Tash) de m'apprécier, je crois, et, de tolérer mes frasques.

A Dikélélé d'être une belle amie et à ses copains Simon et Arthur de m'avoir relu.

A ma famille, géniale, de m'avoir soutenu à travers onze ans d'études. Cet aboutissement c'est aussi grâce à vous.

A NS de voir le meilleur en moi.

Aux flamands roses, beaux amis du Sud.

Enfin et toujours, merci à Virginie ma jolie chérie, de m'aider, de me supporter, de me soutenir, de me relire, et peut être même de m'aimer.

# Prévalence et impact des cytopénies post-allogreffe haploidentique

## Sommaire

I Introduction.....	2
1 Principe de la greffe allogénique.....	2
2 Le commencement.....	2
3 Variations de la greffe allogénique.....	3
<i>a Conditionnement.....</i>	4
<i>b Immunosuppression.....</i>	4
<i>c La source.....</i>	5
<i>d le donneur.....</i>	6
4 Les complications ( <u>non exhaustif</u> ).....	9
<i>a Immunologique.....</i>	10
<i>b Infectieux.....</i>	11
<i>c Maladie veino-occlusive du foie ou syndrome d'obstruction sinusoidale.....</i>	12
<i>d Microangiopathie thrombotique post-transplantation.....</i>	12
<i>e Cytopénies.....</i>	13
II Matériels et méthodes.....	14
III Résultats.....	16
IV Discussion.....	31
V Références bibliographiques.....	38
VI Annexes.....	53
VII Abréviations.....	56
VIII Serment d'Hippocrate.....	58

## I Introduction.

*Cette photographie de la greffe allogénique n'est pas exhaustive. Elle a pour but de contextualiser la problématique de notre étude.*

### 1 Principe de la greffe allogénique.

A ce jour, la greffe allogénique est le seul traitement curatif commun à de nombreuses hémopathies malignes(1). C'est une forme d'immunothérapie qui a pour but d'obtenir une réaction immunitaire allogénique contre les cellules malades (le terme Graft versus Leukemia(2,3), GvL est utilisé, même pour les hémopathies malignes qui ne sont pas des leucémies). On sait par exemple, qu'à l'instar de la cellule souche hématopoïétique (CSH) responsable de la production de la diversité des cellules sanguines et de la régénération de l'hématopoïèse(4–8), il existe des cellules souches leucémiques (CSL) chez les patients présentant une leucémie aiguë(9,10). Les CSL sont quiescentes et résistantes et ne sont pas ou peu atteintes par les chimiothérapies « conventionnelles », actives sur les cellules en division. On va donc utiliser le système immunitaire allogénique pour reconnaître et tuer les CSL en consolidation de l'effet des chimiothérapies.

Cependant, cette activation du système immunitaire s'effectue aussi envers le patient et ses cellules non malades. Cet effet délétère s'appelle la maladie du greffon contre l'hôte (Graft versus Host Disease, GvHD).

### 2 Le commencement.

C'est la découverte du système HLA (J. Dausset(11)) permet à la greffe de progresser avec la compréhension du fonctionnement du système immunitaire adaptatif(12,13). En 1977, l'équipe de E.D. Thomas (Seattle) présente la première série de patients guéris de leucémies, greffés en compatibilité génoidentique (10 allèles HLA sur 10 identiques entre le donneur et le receveur)(1). Les patients sont « conditionnés » avant la greffe par un traitement de radio-chimiothérapie (le conditionnement) qui vise à :

- détruire le système immunitaire du receveur, responsable d'un rejet du greffon.

- libérer de « l'espace » dans la moelle osseuse pour que les CSH greffées puissent se développer convenablement et reconstituer l'hématopoïèse.
- avoir un effet cytoréducteur tumoral.

Les patients bénéficient d'une immunosuppression en post-allogreffe pour contrôler l'effet GvHD et diminuer la morbi-mortalité que la maladie du greffon contre l'hôte implique.

On comprend qu'il faut que la greffe allogénique ait un double effet :

- reconstituer une hématopoïèse efficace (détruite par le conditionnement), via la CSH.
- avoir un effet allogénique : effet du système immunitaire greffé sur la maladie (GvL).

L'action du système immunitaire sur la maladie est démontrée par une survie sans maladie meilleure chez les patients présentant de la GvHD(14,2,15–17) par rapport aux patients ne présentant pas de GvHD. Par ailleurs, plus il y a incompatibilité HLA, plus il y a un risque important de GvHD(17,18) (greffe génoïdétique, risque « minime » (19,20) vs. greffe haploïdétique, risque « majeur »(21,22)).

### 3 Variations de la greffe allogénique.

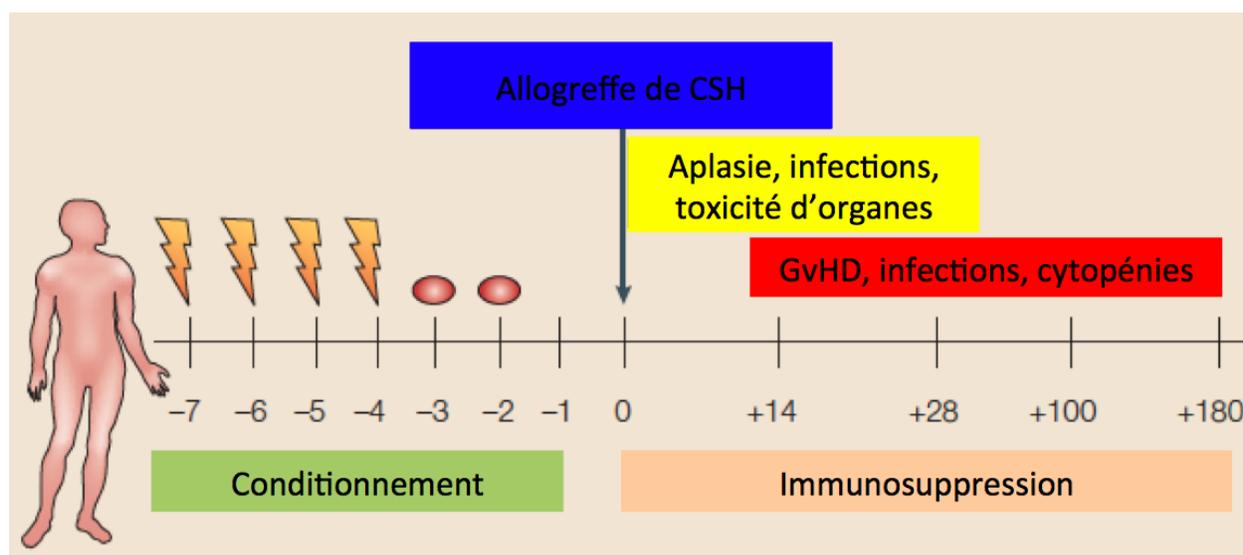


Figure 1 : déroulement schématisé d'une greffe de CSH allogénique, adapté de Bleakley(17).

### a Conditionnement.

Il existe de nombreux types de conditionnements(23) et le choix de chaque conditionnement est adapté au patient(24,25). Il va prendre en compte principalement la maladie du patient, le risque de rechute de la maladie en pré-greffe (mesuré avec le Disease Risk Index, DRI(26)), l'origine du greffon (moelle osseuse, cellule souche périphérique...), le type de greffe (compatibilité HLA), l'âge du patient, ses antécédents et comorbidités (qu'on peut mesurer avec le score de Sorrow ou HCT-CI(27)), et son état général (Performans status)(28).

On distingue trois grands classes(23) de conditionnements :

- les conditionnements myéloablatifs (MAC) : ce sont les premiers types de conditionnement développés. Ils sont toxiques et présentent une activité anti-tumorale forte. Ils sont utilisés chez les patients jeunes et sans comorbidités.
- les conditionnements à intensité réduite (RIC) : ont été développés pour répondre à la problématique de la toxicité trop élevée (taux de décès et morbidité importante) des MAC chez les sujets âgés (les hémopathies malignes, avec indication de greffe, sont beaucoup plus fréquentes chez les sujets âgés)(29,30).
- le conditionnement non myélo-ablatif à intensité réduite (NMAC) : c'est un sous-type de RIC. Il peut être utilisé pour les patients les plus fragiles. Il n'y a pas forcément d'aplasie, et le patient peut reconstituer son hématopoïèse de manière autologue.

### b Immunosuppression.

Le choix de l'immunosuppression pré- et post-allogreffe est étroitement lié à la compatibilité HLA du couple donneur/receveur (génénoïdique, phénoïdique, haploïdique...).

L'immunosuppression post-allogreffe a été utilisée dès 1977(1) (méthotrexate et irradiation) et ses modalités ont évolué avec l'allogreffe. Elle est nécessaire car en son absence, il y a un risque de survenue de rejet ou de GvHD catastrophiques(31). L'immunosuppression s'effectue en pré-greffe (c'est un des rôles du conditionnement avec la fludarabine(32), ou le sérum anti-lymphocytaire(33–36) notamment) et en post-allogreffe : la ciclosporine A(37,38) (CsA) ou le tacrolimus(39) étant les pierres angulaires du traitement immunosuppresseur (souvent accompagnée par du méthotrexate dans les premiers jours post-allogreffe(40)). Avec le

développement des greffes « alternatives », le mycophénolate mofétil (MMF) a également été utilisé(41,42). L'immunosuppression post-allogreffe est une combinaison de divers traitements immunosuppresseurs. La greffe haploidentique a entraîné le développement de l'utilisation du cyclophosphamide en post transplantation (PT-Cy). Nous préciserons l'intérêt du PT-Cy dans le paragraphe dédié à la greffe haploidentique (I, 3, d, ii). L'immunosuppression est diminuée à partir du 90<sup>ème</sup> jour, ou plus tôt, en fonction de la gravité de la maladie et de l'absence de GvHD. Elle est arrêtée en l'absence de GvHD généralement aux alentours de 6 mois post-allogreffe. Une tolérance immune s'est alors installée.

### **c La source.**

On distingue principalement deux sources de CSH (moelle osseuse, MO ou cellules souches périphériques, CSP), avec des propriétés différentes. Le choix de la source est encore matière à débat (en fonction de la pathologie, du conditionnement, du degré d'incompatibilité HLA...), ou à habitudes locales (car non tranché incontestablement dans la littérature scientifique )(43–45).

On peut par ailleurs compter le nombre total de cellules du greffon, sans présager de leurs fonctions, ce sont les cellules nucléées totales (CNT). Parmi les CNT, on recense :

- des cellules exprimant  $CD34^+$  qui correspondent à la population cellulaire qui contient les CSH, des progéniteurs hématopoïétiques.
- des cellules exprimant  $CD3^+$ , qui correspondent à des lymphocytes T (LyT) du donneur. Ils sont responsables de la phase initiale allogénique, c'est à dire de l'activité initiale sur la maladie (GvL), ou sur le donneur (GvHD). Leur présence s'oppose aussi au rejet(46).

### **i Le greffon de moelle osseuse.**

Le prélèvement de moelle osseuse a été la première technique utilisée. Elle est effectuée après une anesthésie générale du donneur, au bloc opératoire, par ponctions et aspirations itératives des crêtes iliaques postéro-supérieures. Il est possible de prélever  $20 \text{ mL/kg}_{\text{donneur}}$  au maximum (soit 1 à 1.5L de moelle osseuse collectée en moyenne). On évalue la qualité du prélèvement par la numération des cellules présentes et l'objectif est d'avoir un taux de  $CNT > 2 \times 10^8$   $CNT/kg_{\text{receveur}}$  avec environ  $2 \times 10^6 CD34^+/kg_{\text{receveur}}$  et  $25 \times 10^6 CD3^+/kg_{\text{receveur}}$ (47). Avec les greffons de moelle osseuse il y aurait moins de GvHD(45).

### *ii Le greffon de cellules souches périphériques.*

Face au développement de la greffe allogénique, à l'inconfort possible et à la lourdeur logistique du prélèvement de moelle osseuse, le prélèvement de CSP par aphérèse du sang du donneur s'est développé. C'est aujourd'hui la source de greffon la plus utilisée(48).

C'est parce que les CSH circulent physiologiquement en faible quantité dans le sang périphérique et sont capables de « homing »(49–53) (capacité à retourner dans la moelle osseuse si injectée par voie parentérale) que ce prélèvement est possible. L'avantage des CSP est l'absence de bloc opératoire pour le donneur, et serait une reconstitution hématopoïétique plus rapide (plus riche en cellules CD34<sup>+</sup> et en CD3<sup>+</sup>)(45).

### *iii Le greffon de sang de cordon.*

Plus rarement utilisé(48), la troisième source de greffon est le sang de cordon ombilical qu'on ne détaille pas ici.

### **d le donneur.**

La transmission des gènes du système HLA s'effectue en bloc (l'ensemble des gènes est sur le bras court du chromosome 6) selon les lois de Mendel(54). Ainsi, la descendance possède un haplotype paternel et un haplotype maternel. Au sein d'une même famille : la probabilité d'une identité HLA-identique (haplotype maternel et paternel partagés) entre frères ou sœurs est d'une chance sur quatre, et, d'une identité HLA partiellement identique (5/10 ou haploidentique) est de une chance sur deux.

### *i Historique des donneurs.*

La technique de greffe génoidentique ou HLA-identique 10/10 intra-familiale a été maîtrisée en premier(1) car les greffes de CSH en HLA-partiellement compatible se soldaient par des échecs, dû soit à un rejet du greffon ou bien des GvHD aiguës mortelles(55,56,17,3).

Lors d'une greffe de CSH en génoidentique, donneur et receveur sont identiques sur **les deux allèles des gènes HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 et HLA-DQB1.**

La greffe génoidentique est celle pour laquelle nous avons le plus de recul et qui est le mieux maîtrisée ; toutes les nouvelles techniques s'y confrontent. On recherche prioritairement un

donneur génoidentique, pour tout patient nécessitant une greffe allogénique(57). Mais la probabilité de trouver un donneur génoidentique pour un patient est de 25% (30%(58) avec la taille moyenne des familles). Il reste donc des patients pour lesquels il existe une indication de greffe allogénique de CSH mais qui n'ont pas de donneurs génoidentiques. C'est pour répondre à ce besoin que ce sont développées les greffes alternatives : phénoïentique 10/10 (HLA-identique sur fichier), sang de cordon, ou encore greffe haploïentique (partiellement HLA-identique, intra-familiale).

La technique de greffe phénoïentique 10/10 est une greffe avec un couple donneur/receveur compatible à 10/10 sur les gènes HLA sus-cités (il existe aussi des greffes phénoïentiques 9/10 avec 9 allèles du système HLA compatible entre donneur/receveur). Mais le patient et le donneur n'ont pas de liens familiaux. Ces donneurs sont recherchés sur des fichiers de donneurs internationaux. C'est la technique de greffe la plus pratiquée aujourd'hui(48). Les résultats de la greffe phénoïentique 9/10 et 10/10 sont quasiment équivalents à ceux des greffes génoidentiques sur les données de survie globale (OS), mais on note une survenue de GvHD plus fréquente avec les greffes phénoïentiques(59,60,57). C'est la deuxième possibilité de donneur explorée lorsqu'un patient n'a pas de donneur génoidentique.

Mais, malgré l'existence de registres internationaux, la probabilité pour un patient d'avoir un donneur sur registre, disponible et en bonne santé (pas de don si le donneur n'est pas en parfaite santé) est entre 30 et 50%. Ainsi, certains patients, sans fratrie ou avec une fratrie incompatible, et malgré le registre, n'ont pas de donneurs. C'est dans ce contexte que la greffe allogénique à partir de sang de cordon ombilical (ou sang placentaire) s'est développée.

Le sang circulant chez le nouveau-né et le sang placentaire sont riches en CSH et en progéniteurs hématopoïétiques résistant à la congélation(61). En 1988, à Saint Louis, E. Gluckmann et son équipe réussissent la première greffe de sang de cordon(62). Cette technique de greffe s'est ensuite développée, appuyée par des « banques » de sang de cordon (où des cordons étaient stockés congelés). Jusqu'à la fin de la première décennie des années 2000, c'était l'option recherchée chez les patients ne présentant pas de donneurs génoidentique ou phénoïentique.

Mais cette place est aujourd'hui largement rediscutée (et donc de moins en moins utilisée, en tout cas chez l'adulte(48)), de par la maîtrise la greffe haploidentique.

*ii la greffe haploidentique ou partiellement compatible intra-familiale.*

La greffe allogénique haploidentique (Haplo-SCT) s'est développée devant l'absence persistante (malgré les registres de donneurs de moelle ou les banque de sang de cordon) de donneur pour certains patients, alors même que l'indication de greffe persistait. Tous les patients ont un donneur haploidentique potentiel (5 allèles HLA sur 10 compatibles entre le donneur et le receveur): père, mère, frères/soeurs ou enfants. C'était donc une modalité de greffe allogénique pertinente à explorer.

Le problème de cette technique de greffe a longtemps été la « barrière HLA », c'est à dire la réaction alloimmune majeure bidirectionnelle (rejet et GvHD : toxicité et morbi-mortalité élevée) du fait de la compatibilité partielle (5/10) rendant cette greffe non envisageable. Les premiers résultats encourageants l'ont été avec des greffons contenant une méga-dose de cellules CD34<sup>+</sup> et déplétés en cellules T(21,22,63).

Mais c'est avec la technique d'immunosuppression développée par l'équipe du John Hopkins Oncology Centers à Baltimore, rapportée par L. Luznik en 2008, que la greffe haploidentique se démocratise(64,65). Elle a été initialement développée chez des patients avec des hémopathies malignes de haut risque. Les patients étaient greffés avec de la moelle osseuse, en haploidentique et conditionnés par RIC (fludarabine 150 mg/m<sup>2</sup> dose totale sur 5 jours, cyclophosphamide 29 mg/kg dose totale sur 2j et irradiation corporelle totale de 200 cGy). L'immunosuppression post-allogreffe était composé de MMF (de J5 à J35), tacrolimus (objectif du résiduel entre 5 et 15 ng/mL) à partir de J5 (avec diminution de la dose à partir de J180, et, surtout, du cyclophosphamide 50 mg/kg/j aux 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> jour après l'allogreffe.

Cette méthode a permis de contrôler l'alloréactivité bidirectionnelle inhérente aux greffes haploidentiques. Ils rapportaient un faible taux de rejet et d'incidence cumulée de maladie du greffon contre l'hôte aiguë (GvHa), avec une survie globale de 36% à 2 ans.

Le cyclophosphamide est utilisé **après la greffe**, pour détruire les lymphocytes T alloréactifs en expansion, et semble par ailleurs réguler la reconstitution immunitaire des LyT de manière

favorable(66). Les CSH, à peine réinjectées à travers le greffon, sont protégées de la chimiothérapie par leur forte expression d'aldéhyde deshydrogénase(67). Depuis, la technique de greffe en haploidentique a encore été améliorée et modifiée par diverses équipes. La source du greffon est de la MO ou des CSP, les conditionnements varient, le tacrolimus peut être remplacé par de la CsA. Seul est conservé, quelles que soient les modifications, le cyclophosphamide 50 mg/kg/j au 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> jour après l'allogreffe.

La greffe haploidentique a connu une amélioration majeure de ses résultats(57) depuis 2008. Aujourd'hui, ses avantages sont la disponibilité quasi constante d'un donneur, l'incidence de GvHD faible, et la possibilité d'être réalisée chez des patients âgés(68,69). Par ailleurs, les résultats de survie globale, mortalité liée à la transplantation, ou d'incidence de survenue de GvHD sont parfois comparables à la greffe génoidentique(70,71,68,72,73,69,74–76), comparables ou meilleurs à la greffe phénoidentique(72,73,77) ou à la greffe de sang de cordon(78–80).

### *iii Choix du donneur.*

Le choix des donneurs tient évidemment compte de la disponibilité du donneur recherché, de la rapidité avec laquelle on doit pouvoir obtenir le greffon, des qualités intrinsèques des différentes techniques de greffe, et est effectué typiquement dans l'ordre décrit ci-dessus. Ce choix est crucial et il est adapté à chaque patient(81).

## **4 Les complications (non exhaustif).**

Dans une étude rétrospective de la cohorte de l'EBMT(57), sur la période 2011-2015, la mortalité sans rechute ou NRM, (assimilable à la mortalité liée à des complications : la GvHD, des infections...) à 3 ans est entre 18% à 33% des patients allogreffés toutes modalités de greffe confondues La greffe est donc un outil thérapeutique risqué.

## a Immunologique.

### *i Le rejet.*

Le rejet du greffon par le système immunitaire du receveur est une complication aujourd'hui rare. Cette activation du système immunitaire du receveur contre le greffon empêche la prise de greffe (le développement d'une nouvelle hématopoïèse à partir des CSH du donneur(3,21)).

### *ii La maladie du greffon contre l'hôte aiguë .*

La GvHD, aiguë ou chronique est la principale complication (hors rechute de la maladie initiale) post-allogreffe. Elle est la principale cause de la mortalité post-allogreffe(82). Les conditions pour développer une GvHD ont été décrites par Billingham(83) en 1966 :

- le greffon doit contenir des cellules immunocompétentes.
- le receveur doit exprimer des antigènes tissulaires inconnus du donneur.
- le receveur doit être incapable de développer une réponse immunitaire contre le donneur.

La greffe allogénique remplit ces conditions. La réaction de GvHa peut survenir rapidement avec l'injection du greffon allogénique(84). La GvHa, historiquement, était l'ensemble des réactions allo-immunes contre le receveur qui survenaient avant 100 jours post allogreffe. Par analogie, la maladie du greffon contre l'hôte chronique (GvHc) survenait après 100 jours post allogreffe(85,85–87). Cette définition, chronologique, a été revue, en essayant d'associer les symptômes qui surviennent à un type de physiopathologie(88,89). La GvHa survient sur 3 organes : la peau et muqueuses (éruptions cutanées maculo-inflammatoires érythémateuses) ; le tube digestif (anorexie avec perte de poids, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, iléus, rectorragies ou méléna) ; et le foie (ictère cutané, avec hyperbilirubinémie cholestatique(89)).

Le diagnostic est clinique, et on se doit d'éliminer des diagnostics différentiels, mais la preuve histologique n'est pas obligatoire. On essaiera de documenter histologiquement tant que ça ne retarde pas le début du traitement. Puis on doit classer l'atteinte d'organe et grader le degré de GvHa global (grade I à IV) pour pouvoir initier un traitement (diverses classifications possibles, globalement identiques(89)).

Le traitement de la GvHa(90,91) doit intervenir rapidement et s'effectue avec différents

immunosuppresseurs. Le premier utilisé lors de la survenue de la GvHa est la corticothérapie (2 mg/kg). Si la GvHa est corticorésistante (pas d'amélioration à au moins 7 jours de corticothérapie) ou corticodépendante (récidive de la symptomatologie de GvHa à la diminution de la corticothérapie), alors il faut utiliser un immunosuppresseur de seconde ligne (pas de recommandations : MMF, inhibiteurs de la voie de la Janus Kinase, de l'alemtuzumab, du SAL(91)...). Mais quelle que soit l'efficacité du traitement immunosuppresseur, majorer l'immunosuppression chez des patients au système immunitaire déjà fragile va augmenter les risques de développer des infections graves et/ou opportunistes(90) (développé dans I,4,b).

### *iii La maladie du greffon contre l'hôte chronique.*

La GvHc survient après 100 jours post-allogreffe chez les patients allogreffés. Sa physiopathologie semble plus complexe que celle de la GvHa(92). Elle implique un dysfonctionnement de nombreuses cellules de l'immunité (lymphocytes B, LyT ...), des mécanismes d'inflammation chronique et de fibrose. La GvHc se traduit par de multiples manifestations cliniques. Elle peut toucher tous les organes, mais principalement: la peau, la bouche, les yeux, le tube digestif, le foie, les poumons, les muscles / articulations / fascias et les organes génitaux. Elle est classifiée selon le score NIH (léger, modéré, sévère)(89,93) qui permet d'évaluer le pronostic des patients et de guider les thérapeutiques. Le traitement de la GvHc(91) est débuté sur la clinique, les preuves paracliniques éventuelles (élimination des diagnostics différentiels notamment) et sur la cinétique de progression. Il repose une nouvelle fois sur l'immunosuppression avec la corticothérapie. Puis si la GvHc est corticorésistante ou, corticodépendante, alors il faut utiliser un autre immunosuppresseur (pas de consensus : photophérèse extra-corporelle, inhibiteur de Bruton Tyrosine Kinase, etc.)(91).

### **b Infectieux.**

Le patient allogreffé est un patient immunodéprimé dont le degré et la « forme » d'immunosuppression varie tout au long de la prise en charge. De l'absence totale de système immunitaire durant l'aplasie à la lente reconstitution de son immunité adaptative(94) (vitesse de reconstitution modulée par les modalités de la greffe, par les immunosuppresseurs...), il est extrêmement sensible à toutes les infections. L'hématologue est donc face à de nombreux types d'infections chez les patients allogreffés :

- virales (Epstein Barr Virus, Cytomégalovirus, BK virus...)
- bactériennes (bacille gram négatif avec le pseudomonas aeruginosa...)
- fongiques (aspergillose, mucorales, pneumocystose, candidose...)

Il considère les germes les plus probables en fonction du moment de la greffe(94) qui correspond schématiquement à un type d'immunosuppression qui favorise certains pathogènes. Lorsque la pathologie infectieuse est déclarée, un arsenal anti-infectieux spécifique(95–97) est à disposition en plus des antibiotiques « classiques ». Par ailleurs, les patients allogreffés sont « constamment » sous prophylaxie anti-infectieuse pour essayer de prévenir la survenue de certaines infections : cotrimoxazole en prévention des infections à pneumocystis ; valaciclovir en prévention des infections à herpès virus...

#### **c Maladie veino-occlusive du foie ou syndrome d'obstruction sinusoidale.**

La maladie veino-occlusive (MVO), décrite initialement en 1984 (critères de Seattle(98), puis de Baltimore(99)) s'explique par une obstruction des veinules hépatiques terminales par des débris cellulaires (post chimiothérapie par ex.) puis par une phase de fibrose entraînant une nécrose centro-lobulaire hépatique. C'est une dysfonction hépatique post-greffe, survenant classiquement dans les 21 jours post-greffe, qui est responsable d'une prise de poids, d'une ascite, d'une hépatomégalie et d'une augmentation de la bilirubine. Elle peut aussi s'accompagner d'une thrombopénie. Les critères diagnostiques ont évolué et on peut grader la gravité(100). C'est une pathologie grave qui peut conduire au décès du patient(101). Les facteurs de risques pré-greffe sont les antécédents « hépatiques » du patient, la surcharge en fer... et des facteurs des risques post-greffe qui comprennent le type de conditionnement, son intensité (MAC ou RIC) et la compatibilité HLA de la greffe notamment. L'acide ursodeoxycholique est utilisé en prévention et il le traitement est le défibrotide(102).

#### **d Microangiopathie thrombotique post-transplantation.**

Le syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT) est une complication grave en post-allogreffe. Son incidence varie fortement entre les études (en fonction des définitions utilisées, des modalités d'allogreffe) : de 0,5% à 64%(103). La MAT décrit des lésions histologiques spécifiques sur les artérioles et est défini biologiquement par la présence de deux cytopénies : une anémie hémolytique mécanique et une thrombopénie périphérique(104). Elle peut

s'accompagner d'une atteinte d'organe pouvant aller de l'hypertension, à l'insuffisance rénale aiguë, la péricardite, des saignements digestifs ou encore une souffrance neurologique(105). C'est avant la manifestation clinique grave qu'il faut diagnostiquer cette pathologie, à travers des marqueurs biologiques comme un effondrement de l'haptoglobine, la présence de schizocytes, une anémie, une thrombopénie ou la présence d'une protéinurie(103,105,106). Les facteurs de risques se séparent une fois de plus entre pré- et post-greffe avec la présence des anomalies de la voie du complément en pré-greffe(103,104) et la GvHa(107) ou la CsA en post-greffe. Le traitement repose sur l'arrêt des immunosuppresseurs dont on sait qu'ils contribuent à la MAT post-allogreffe(105,108), et sur le traitement des infections et/ou de la GvHD si associés. Les échanges plasmatiques ont un rôle mineur (discuté)(105) et l'eculizumab pourrait avoir une place(109).

#### e Cytopénies.

La mauvaise reconstitution hématologique et la survenue de cytopénies, d'origine centrale ou périphérique (MAT post-allogreffe, MVO par ex), sont aussi des complications post-allogreffe.

La reconstitution hématologique post- Haplo-SCT est incomplètement explorée, les données disponibles le sont avec des patients « jeunes » et greffés avec de la MO (médiane des PNN > 0,5 G/L est à 17 jours et médiane des plaquettes > 20 G/L à 26.5 jours)(110–114). Par ailleurs on ne dispose d'aucune donnée concernant l'impact des cytopénies dans les premiers mois de la greffe. Enfin, nous n'avons pas de données chez les patients âgés (qui sont par ailleurs les patients présentant le plus d'hémopathies maligne(115)), greffés avec des CSP après conditionnements à intensité réduite. Il est donc licite de chercher à explorer la reconstitution hématologique, et l'impact des cytopénies sur le pronostic des patients dans l'Haplo-SCT avec PT-Cy.

**Nous allons donc étudier la reconstitution hématologique, ainsi que la prévalence et l'impact des cytopénies, après les greffes de moelle allogéniques dites haploidentiques.**

## II Matériels et méthodes.

L'objectif de l'étude est de décrire, dans le contexte de l'Haplo-SCT avec PT-Cy :

- la reconstitution hématologique post greffe.
- la prévalence des cytopénies et des besoins transfusionnels dans les 3 premiers mois suivant l'allogreffe.
- l'impact des cytopénies et des besoins transfusionnels sur le devenir des patients.

### Critères de sélection

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle de cohorte monocentrique dans laquelle les patients présentant l'ensemble des critères suivants ont été inclus : (1) première allogreffe avec un donneur haploidentique entre janvier 2011 et décembre 2018 à l'Institut Paoli-Calmettes (IPC), Marseille, France; (2) adultes âgés d'au moins 18 ans avec une hémopathie maligne ; (3) prévention de la GvHD par cyclophosphamide post-greffe ; et (5) greffon de cellules souches périphériques non manipulé ex vivo. De plus, les patients qui ont présenté une rechute ou un décès avant les 30 premiers jours post allogreffe ont été exclus car ils ne permettaient pas d'étudier l'impact des cytopénies sur le devenir post allogreffe.

### Collecte, conditionnement et prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte.

La collecte des cellules souches périphériques (CSP) a été effectuée à l'IPC selon un protocole local standardisé. L'aphérèse a été effectuée par des infirmières spécialisées en utilisant le Spectra Optia cell processors (Terumo BCT, Guyancourt, France) après stimulation par lenograstim des donneurs. Divers conditionnements ont été utilisés. Ils sont classés par leur intensité selon les critères de la société Européenne de greffe de moelle. Ils ont été classifiés comme suit : (1) conditionnement non myélo-ablatif (NMAC) basé sur le schéma de Baltimore (fludarabine 150 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 29 mg/m<sup>2</sup>, et TBI 2 Gray)(65); (2) conditionnement à intensité réduite (RIC) avec busulfan (Bu) dose totale ≤260 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse; (3) conditionnement myélo-ablatif (MAC) (avec Bu dose totale >260 mg/m<sup>2</sup>); et (4) deux conditionnements spécifiques pour les patients réfractaires, l'un basé sur la cladribine et l'autre

associant cytarabine et idarubicine en chimiothérapie de « débulking ». La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD), comprend du cyclophosphamide 50 mg/kg en intraveineux au troisième jour et au quatrième jour post-transplantation (PT-Cy). En plus, les patients recevaient une immunosuppression par ciclosporine A (CsA) et par mycophénolate mofétil (MMF) débutée au cinquième jour post-greffe. Le MMF était arrêté à J35, alors que la CsA était arrêtée de manière progressive entre J60 et J120 en l'absence de GvHD. Tous les patients ont reçu du G-CSF à 5 µg/kg à partir du cinquième jour post Haplo-SCT jusqu'à la sortie de neutropénie profonde (PNN > 0.5 G/L).

#### Reconstitution hématologique et prévalence des cytopénies et transfusions

La reconstitution des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des plaquettes (PLT) sont définies par des taux > 0.5 G/L et > 20 G/L, respectivement. Les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de polynucléaires neutrophiles ont été collectés pour chaque patient vivant sans rechute à J30, J60 et J100 [+/- 7] jours post-greffe. Parallèlement les données de supports transfusionnels (transfusé ou non en CGR ; transfusé ou non en CP ; prescription ou non de G-CSF) ont été collectées à J30, J60 et J100 [+/- 7 jours].

#### Classifications utilisées

La GvH aiguë a été gradée selon la classification de Glucksberg modifiée(85). La classification NIH a été utilisée pour la GvH chronique(116). Le risque de rechute de l'hémopathie sous-jacente a été évalué par l'index de risque de maladie (disease risk index, DRI(26)) alors que le score de comorbidité (hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index HCT-CI(27)) a permis de stratifier le risque de NRM.

### Analyse statistique.

L'association entre les PNN (< vs  $\geq$  1G/L) et les besoins transfusionnels ont été évalués grâce à un test de Pearson. Les incidences cumulées (GvHD, incidence cumulée de rechute (CIR), mortalité sans rechute (NRM), et reconstitution hématologique) ont été calculées à l'aide du modèle de Fine and Gray prenant en compte les risques compétitifs. Le décès avant évènement était considéré comme un risque compétitif dans le calcul de la GvHD, la rechute et la reconstitution hématologique alors que la rechute était considérée comme compétitive de la NRM. Les analyses univariées ont été réalisées à l'aide du test de gray alors que les analyses multivariées reposaient sur le calcul de risque spécifique (cause-specific hazard ratio). Les survies (survie globale, OS ; survie sans progression, PFS) ont été calculées à l'aide de la méthode de Kaplan Meier, en utilisant le test du log rank pour les comparaisons univariées. Un modèle de cox a été utilisé pour les analyses multivariées.

Pour analyser l'impact des cytopénies et des besoins transfusionnels sur le devenir des patients, nous avons réalisé plusieurs analyses en landmark, à J30, J60 et J100, en considérant comme patients à risque ceux vivant sans rechute au moment du landmark.

Toutes les données ont été analysées avec le logiciel R-project 3.4.3 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

## **III Résultats.**

### Caractéristiques des patients et de la transplantation.

A partir de la base de données informatisée de l'IPC, nous avons sélectionné 336 patients ayant bénéficié d'une Haplo-SCT entre janvier 2011 et décembre 2018. Après application des critères d'inclusion, 274 patients ont été inclus (figure a).

Les caractéristiques cliniques des patients et de la greffe sont disponibles dans le tableau 1. La médiane d'âge est de 61 ans (19 – 75) avec un suivi médian de 39 mois (2 – 87). 62% de la population présentaient des comorbidités importantes (HCT-CI  $\geq$  3) et 38% des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Concernant l'indication de l'allogreffe, un tiers des patients étaient

greffés pour des LAM (34%) et un tiers pour des hémopathies lymphoïdes (lymphome non hodgkinien et hodgkinien rassemblés). Le DRI était élevé ou très élevé pour un tiers des patients, et il était faible ou modéré pour deux tiers des patients. La majorité des patients ont reçu un conditionnement non myéloablatif (51%). 11 (4%) patients ont reçu un conditionnement séquentiel pour LAM réfractaire. La médiane de cellules CD34<sup>+</sup> réinjectée chez les patients via les greffons de CSP est à 5.6 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg.

Figure a : flow-chart.

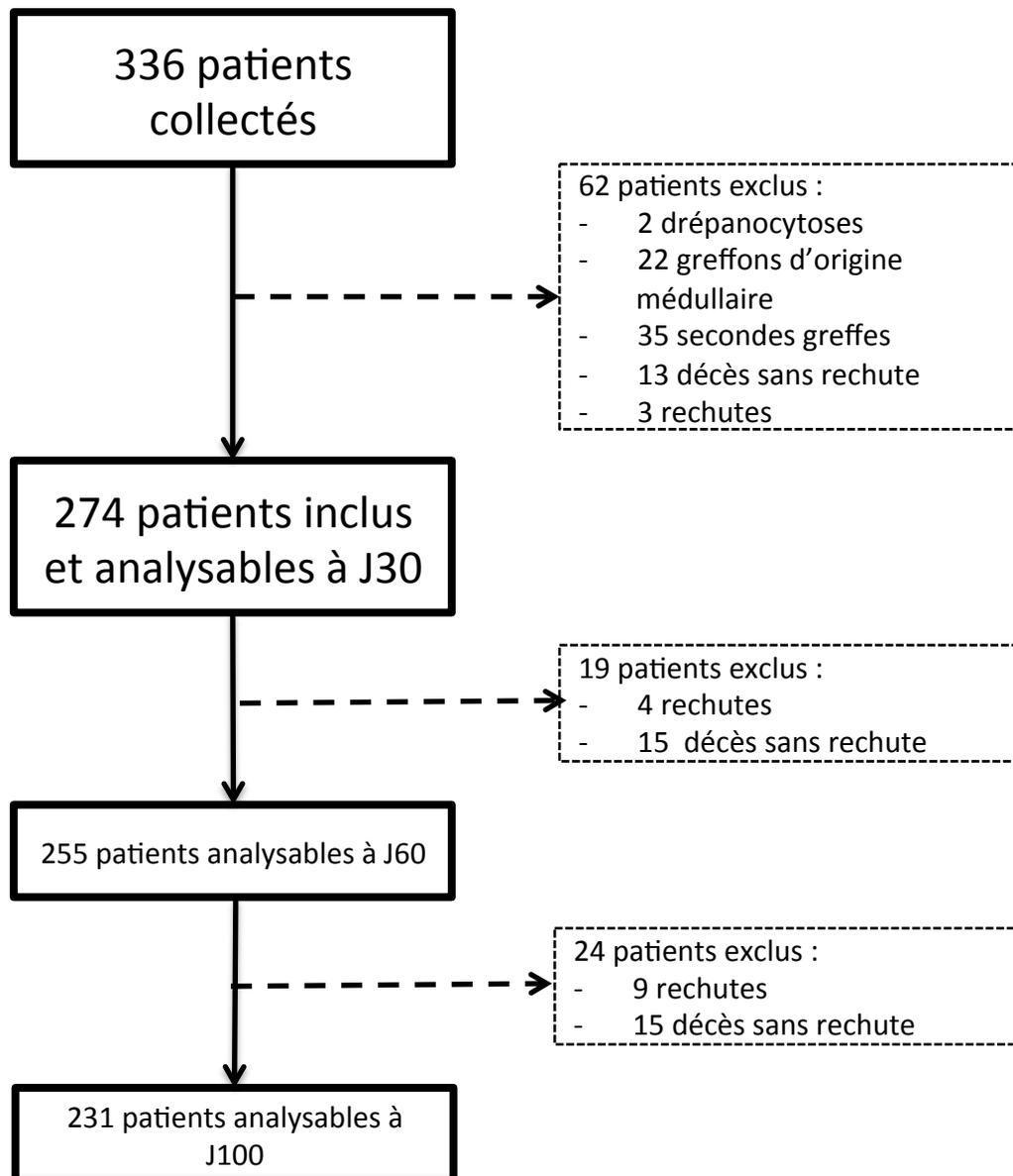


Tableau 1 : caractéristique des patients et de la greffe.

	Valeur	%
Patients	274	100%
Suivi, médiane en mois (min - max)	39	(2 - 87)
Médiane d'âge des patients à la greffe en année (min - max)	61	(19 - 75)
<i>Âge</i>		
< 65 ans	170	62%
≥ 65 ans	104	38%
<i>HCT-CI</i>		
≥ 3	169	62%
< 3	105	38%
<i>Diagnostic</i>		
LAM	93	34%
LAL	12	4%
SMP	28	10%
SMD	47	17%
LH	27	10%
LNH	53	19%
LLC	4	1%
MM	10	4%
<i>DRI</i>		
Low	25	9%
Int	169	62%
High et very high	80	29%
<i>Conditionnement</i>		
RIC	101	37%
NMAC	140	51%
MAC	22	8%
Séquentiel	11	4%
<i>Statut sérologique CMV donneur/receveur</i>		
CMV + / CMV +	103	38%
CMV + / CMV -	35	13%
CMV - / CMV -	61	22%
CMV - / CMV +	75	27%

Abréviations : J30 : trentième jour post-greffe; HCT-CI : Hematopoietic stem Cell Transplantation - Comorbidity Index, score de Sorror ; LAM : leucémie aiguë myéloïde; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique; SMP : syndrome myélo-prolifératif; SMD : syndrome myélo-dysplasique; LH : lymphome de Hodgkin; LNH : lymphome non Hodgkinien; LLC : leucémie lymphoïde chronique; MM : myélome multiple; DRI : Disease Risk Index (score de Armand) ; RIC : Reduced Intensity Conditioning; NMAC : Non MyeloAblative Conditioning; MAC : MyeloAblative Conditioning.

### Reconstitution hématologique post-greffe : description et analyses.

Le durée médiane de reconstitution des PNN ( $> 0.5$  G/L) et des PLT ( $> 20$  G/L) sont 22 (13 - 387) et 30 (10 - 1854) jours, respectivement. L'incidence cumulée de la reconstitution des PNN est de 89% à J30, 97% à J60, 98% à J100. L'incidence cumulée de reconstitution des PLT est de 46% à J30, de 74% à J60 et de 79% à J100.

L'analyse univariée des facteurs influençant les incidences cumulées de reconstitution des PNN et des PLT est rapportée dans le tableau 2. Les facteurs associés à une reconstitution plus lente des PNN sont : le conditionnement (autre que NMAC vs. NMAC : 84% vs. 94%,  $p = 0.001$ , tableau 2) ; le nombre de cellules CD34<sup>+</sup> réinjectées ( $\leq 5.6 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg vs.  $> 5.6 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg: 86% vs. 92%,  $p = 0.002$ , tableau 2).

Les facteurs associés à une reconstitution plus lente des PLT sont : l'âge du patient ( $\geq 60$  ans vs.  $< 60$  ans : 41% vs. 51%,  $p = 0.01$ , tableau 2) ; l'âge du donneur ( $> 40$  ans vs.  $\leq 40$  ans : 53% vs. 39%,  $p = 0.017$ , tableau 2); le conditionnement (autre que NMAC vs. NMAC : 38% vs. 53%,  $p = 0.002$ , tableau 2) ; le nombre de cellules CD34<sup>+</sup> réinjectées ( $\leq 5.6 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg vs.  $> 5.6 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg : 37% vs. 54%,  $p = 0.008$ , tableau 2).

Après ajustement dans un modèle de cox avec des risques spécifiques, nous avons identifié qu'un conditionnement NMAC et une dose de cellules CD34<sup>+</sup> reçue  $> 5.6 \times 10^6$ /kg sont associés à une meilleure reconstitution des PNN et des PLT. De plus, l'âge du patient semble être significativement associé à la récupération plaquettaire (tableau 3).

Tableau 2 : proportion des patients avec PNN > 0.5 G/L ou PLT > 20 G/L à J30 en fonction de facteurs pré-greffe.

		PNN > 0.5 G/L			Plt > 20 G/L		
		%	IC 95%	p	%	IC 95%	p
<b>Age du patient (ans)</b>	< 60	90	(85-96)	0.061	51	(43-61)	0.01
	≥ 60	88	(83-93)		41	(34-50)	
<b>DRI</b>	Faible	84	(71-100)	0.796	48	(32-72)	0.267
	Intermédiaire	90	(86-95)		49	(42-57)	
	Elevé et très élevé	89	(82-96)		38	(28-50)	
<b>Lien de parenté avec le donneur</b>	Enfant	88	(83-93)	0.066	41	(34-50)	0.055
	Autre	90	(85-96)		51	(43-61)	
<b>Age du donneur (ans)</b>	≤ 40	87	(82-93)	0.101	39	(31-48)	0.017
	> 40	91	(86-96)		53	(45-62)	
<b>Conditionnement</b>	NMAC	94	(91-98)	0.001	53	(45-62)	0.002
	Autre que NMAC	84	(78-90)		38	(31-47)	
<b>CD34<sup>+</sup> réinjectée (x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg)</b>	> 5.6	92	(88-97)	0.002	54	(46-63)	0.008
	≤ 5.6	86	(80-92)		37	(30-46)	
<b>Compatibilité ABO</b>	Inc. majeure	87	(78-96)	0.922	47	(36-61)	0.785
	Compatible	90	(86-95)		48	(41-56)	

Abréviations : PNN : polynucléaire neutrophile; PLT : plaquettes; IC 95% : intervalle de confiance à 95%; DRI : disease risk index; Inc. : incompatibilité; NMAC : conditionnement non myélo-ablatif.

Tableau 3 : impact de facteurs pré-greffe sur PNN > 0.5 G/L ou PLT > 20 G/L à J30 ajusté selon un modèle de Cox.

	PNN > 0.5 G/L			PLT > 20 G/L		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Age du patient (continu)	1.01	(1 - 1.02)	0.18	1.01	(1 - 1.03)	0.019
Age du donneur (continu)	1.00	(0.99 - 1.02)	0.442	1.00	(0.99 - 1.02)	0.536
Lien de parenté avec donneur : autre (réf : enfant)	1.06	(0.75 - 1.49)	0.759	0.97	(0.66 - 1.43)	0.884
Conditionnement NMAC (réf : autre)	1.59	(1.24 - 2.03)	< 0.001	1.39	(1.07 - 1.81)	0.013
CD34 <sup>+</sup> réinjectée > 5,6 x 10 <sup>6</sup> CD34 <sup>+</sup> /kg (réf : ≤ 5,6 x 10 <sup>6</sup> CD34 <sup>+</sup> /kg)	1.42	(1.11 - 1.80)	0.005	1.34	(1.03 - 1.74)	0.027

Abréviations : J30 : 30ème jour post-allogreffe; HR : hazard ratio; IC 95% : intervalle de confiance à 95%; PNN : polynucléaires neutrophiles; PLT : plaquettes; autre : RIC, MAC et conditionnement séquentiel; réf : référence.

Description du statut hématologique à J30, J60 et J100.

L'analyse de la prévalence des cytopénies est faite à J30, J60 et J100 sur les patients vivants sans rechute. 274, 255 et 231 ont donc été analysés à J30, J60 et J100, respectivement. Les médianes de taux de polynucléaires neutrophiles, d'hémoglobine et de plaquette à J30, J60 et J100 sont représentées dans le tableau 4. 49 (18%), 34 (13%) et 34 (15%) patients avaient des PNN < 1 G/L à J30, J60 et J100, respectivement. 185 (68%) et 151 (55%) patients étaient transfusés en CGR et CP à J30 ; 117 (46%) et 64 (25%) à J60 ; et 99 (43%) et 54 (23%) à J100, respectivement. Les prévalences de cytopénie ou le soutien transfusionnel sont représentées dans le tableau 4 et la figure b. Nous avons observé une forte association entre la présence d'une neutropénie < 1 G/L et les besoins transfusionnels en CGR et en CP (tableau 5). Par exemple, à J30, 92% et 78% des patients ayant des PNN < 1G/L sont dépendants des transfusions en CGR et CP, respectivement, alors que ces taux sont de 62% et 50% chez les patients ayant des PNN ≥ 1G/L (p < 0.001). Ces résultats sont également valables entre la présence d'une neutropénie < 1 G/L et les besoins transfusionnels en CGR à J60 et J100 (tableau 5 bis et 5 ter, dans annexe).

Tableau 4 : valeurs médianes de numérations formules sanguines et répartition des patients en fonction de leurs PNN ou besoins transfusionnels à J30, J60 et J100 post allogreffe.

		<b>J30 (274 patients)</b>	<b>J60 (255 patients)</b>	<b>J100 (231 patients)</b>
<b>PNN</b>	<b>Médiane (min - max)</b>	2 G/L (0 - 50)	2.2 G/L (0 - 15.7)	2 G/L (0 - 20)
	<b>&lt; 1 G/L</b>	18%	13%	15%
	<b>≥ 1 G/L</b>	82%	87%	85%
<b>G-CSF</b>	Oui	57%	24%	25%
	Non	43%	76%	75%
<b>Hb</b>	<b>Médiane (min - max)</b>	93 g/L (58 - 133)	98 g/L (60 - 143)	99 g/L (57 - 153)
	<b>CGR</b>	Oui	68%	46%
	Non	32%	54%	57%
<b>PLT</b>	<b>Médiane (min - max)</b>	26 G/L (1 - 331)	71 G/L (3 - 296)	69 G/L (0 - 475)
	<b>CP</b>	Oui	55%	25%
	Non	45%	75%	77%

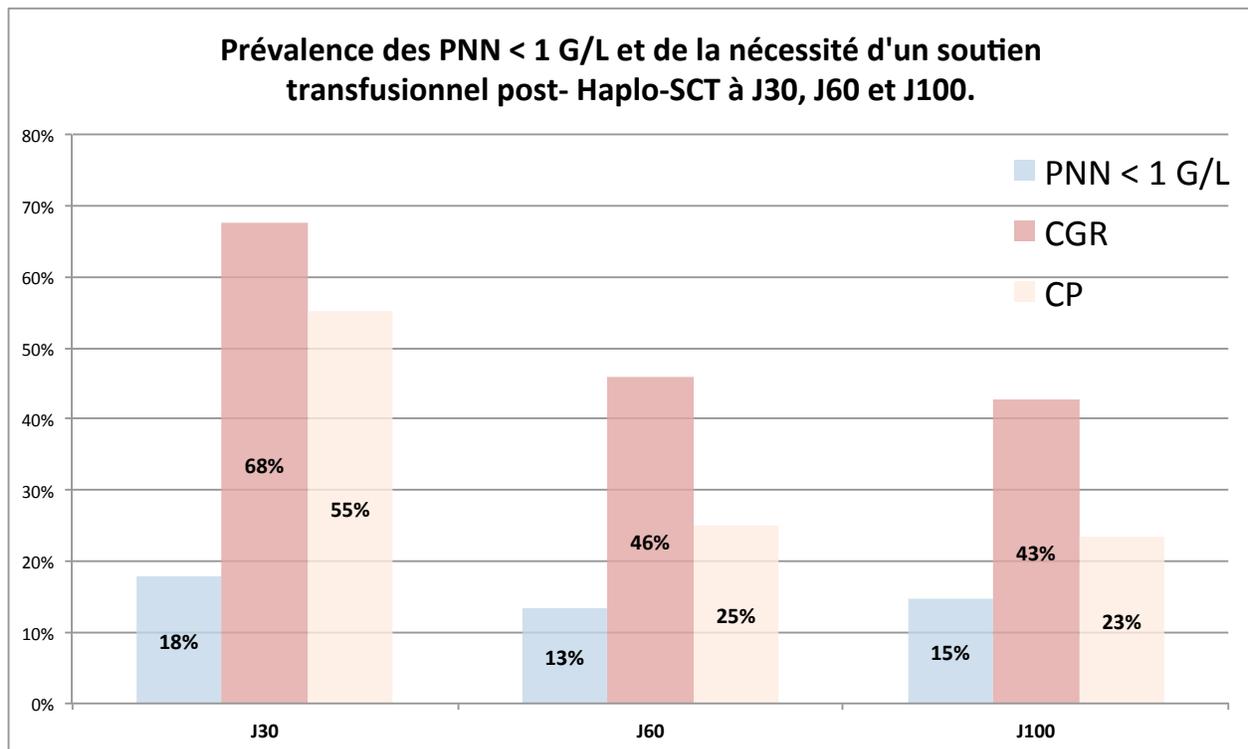
Abréviations : J30 : 30ème jour post allogreffe; J60 : 60ème jour post allogreffe; J100 : 100ème jour post allogreffe; PNN : polynucléaires neutrophiles; Hb : hémoglobine; PLT : plaquette; G-CSF : facteur de croissance granulocytaire; CGR : concentré de globules rouges; CP : concentré de plaquettes d'aphérèse ou mélange de concentré de plaquettes d'aphérèse; % : pourcentage de patients réalisant l'événement.

Tableau 5 : proportion de patients transfusés en fonction de leur taux en PNN à J30 (274 patients).

	CGR	CGR indép.	p	CP	CP indép	p
<b>PNN &lt; 1 G/L</b>	92%	8%	< 0.001	78%	22%	< 0.001
<b>PNN ≥ 1 G/L</b>	62%	38%		50%	41%	

Abréviations : J30 : trentième jour post-allogreffe; CGR : concentré de globules rouges; indép : indépendance; CP : concentré de plaquettes d'aphérèse ou mélange de concentré de plaquettes; PNN : polynuclaires neutrophiles.

Figure b : prévalence des PNN < 1 G/L et de la nécessité d'un soutien transfusionnel à J30, J60 et J100.



### Impact des cytopénies sur le pronostic des patients : analyses univariées.

Les données de survie globale (OS), de mortalité sans rechute (NRM), d'incidence cumulée de rechute (CIR) ou de survie sans progression (PFS) en fonction des données du statut hématologique à J30, J60 et J100 sont représentées dans le tableau 6.

### Impact de la neutropénie (figure c).

La présence d'une neutropénie < 1G/L est significativement associée à une incidence cumulée de NRM plus importante à 3 ans post allogreffe. Ceci est observé pour les analyses en landmark à J30 (NRM à 3 ans : < 1 G/L vs. ≥ 1G/L : 40% vs. 18%, p = 0.001, tableau 6), J60 (NRM à 3 ans : < 1 G/L vs. ≥ 1G/L : 39% vs. 15%, p = 0.002, tableau 6) et J100 (NRM à 3 ans : < 1 G/L vs. ≥ 1G/L : 36% vs. 10%, p = 0.001, tableau 6). Ces résultats se traduisent par une PFS et OS significativement plus faible chez les patients ayant des PNN < 1G/L, à J30 (PFS à 3 ans : < 1 G/L vs. ≥ 1G/L : 41% vs. 60%, p = 0.002 ; OS à 3 ans : < 1 G/L vs. ≥ 1G/L : 49% vs. 65%, p = 0.005, tableau 6), J60 (PFS à 3 ans : < 1 G/L vs. ≥ 1G/L : 42% vs. 64%, p = 0.019 ; OS à 3 ans : < 1 G/L vs. ≥ 1G/L : 48% vs. 69% p = 0.012, tableau 6) et J100 (PFS à 3 ans : < 1 G/L vs. ≥ 1G/L : 46% vs. 71%, p = 0.008 ; OS à 3 ans : < 1 G/L vs. ≥ 1G/L : 52% vs. 75%, p = 0.004, tableau 6). Il n'y a pas d'impact de la neutropénie < 1G/L sur l'incidence cumulée de rechute.

### Impact de la dépendance transfusionnelle en CGR (figure e en annexe).

La présence d'un besoin transfusionnel en CGR est significativement associée à une incidence cumulée de NRM plus importante à 3 ans post allogreffe. Ceci est observé pour les analyses en landmark à J30 (NRM à 3 ans : besoin CGR vs indépendance CGR: 28% vs. 9% p < 0.001, tableau 6), J60 (NRM à 3 ans : besoin CGR vs indépendance CGR: 33% vs. 5%, p < 0.001, tableau 6) et J100 (NRM à 3 ans : besoin CGR vs indépendance CGR: 27% vs. 3%, p < 0.001, tableau 6). Ces résultats se traduisent par une PFS et OS significativement plus faible chez les patients ayant un besoin transfusionnel en CGR, à J30 (PFS à 3 ans : besoin CGR vs indépendance CGR: 52% vs. 68%, p = 0.002; OS à 3 ans : besoin CGR vs indépendance CGR: 56% vs. 75%, p = 0.001, tableau 6), J60 (PFS à 3 ans : besoin CGR vs indépendance CGR: 52% vs. 69%, p = 0.006 ; OS à 3 ans : besoin CGR vs indépendance CGR: 57% vs. 74%, p < 0.001, tableau 6) et J100 (PFS à 3 ans :

besoin CGR vs indépendance CGR: 60% vs. 73%,  $p = 0.022$ ; OS à 3 ans : besoin CGR vs indépendance CGR: 63% vs. 78%,  $p = 0.002$ , tableau 6).

#### Impact de la dépendance transfusionnelle en CP (figure d).

La présence d'un besoin transfusionnel en CP est significativement associée à une incidence cumulée de NRM plus importante à 3 ans post allogreffe. Ceci est observé pour les analyses en landmark à J30 (NRM à 3 ans : besoin CP vs indépendance CP: 33% vs. 9%  $p < 0.001$ , tableau 6), J60 (NRM à 3 ans : besoin CP vs indépendance CP: 55% vs. 6%,  $p < 0.001$ , tableau 6) et J100 (NRM à 3 ans : besoin CP vs indépendance CP: 44% vs. 4%,  $p < 0.001$ , tableau 6). Ces résultats se traduisent par une PFS et OS significativement plus faible chez les patients ayant un besoin transfusionnel en CP, à J30 (PFS à 3 ans : besoin CP vs indépendance CP: 50% vs. 65%,  $p = 0.003$ ; OS à 3 ans : besoin CP vs indépendance CP: 56% vs. 70%,  $p = 0.001$ , tableau 6), J60 (PFS à 3 ans : besoin CP vs indépendance CP: 34% vs. 70%,  $p < 0.001$  ; OS à 3 ans : besoin CP vs indépendance CP: 39% vs. 75%,  $p < 0.001$ , tableau 6) et J100 (PFS à 3 ans : besoin CP vs indépendance CP: 42% vs. 75%,  $p < 0.001$ ; OS à 3 ans : besoin CP vs indépendance CP: 45% vs. 80%,  $p < 0.001$ , tableau 6).

#### Autres analyses univariées.

Nous avons testé l'impact sur la NRM, CIR, PFS et OS des facteurs suivants : âge du patient ( $<$  vs.  $\geq 60$  ans), âge du donneur ( $\leq$  vs.  $> 40$  ans), le type de donneur (enfant vs. autre), HCT-CI ( $<$  vs.  $\geq 3$ ), dose de cellules CD34<sup>+</sup> injectée ( $\leq$  vs.  $> 5.6 \cdot 10^6$ /kg), conditionnement (NMAC vs. autres) et le DRI (faible vs. intermédiaire vs. élevé/très élevé). Nous n'avons pas observé d'impact significatif de l'âge du patient, de l'âge ou du type de donneur sur aucun des 4 endpoints. De même, la dose de cellules CD34<sup>+</sup> injectée ne semblait pas impacter sur le devenir des patients. A l'inverse, les patients avec un HCT-CI  $\geq 3$  avait une incidence cumulée de NRM à 3 ans significativement supérieur à celle des patients ayant un HCT-CI  $< 3$  (27% vs. 14%,  $p = 0.006$ ). Cela se traduit par une différence significative également en terme d'OS (57% vs 70%,  $p = 0.015$ ). De plus, l'utilisation d'un conditionnement NMAC était associée à une PFS (62% vs 52%,  $p = 0.015$ ) et OS (70% vs 54%  $p = 0.009$ ) significativement meilleure qu'avec les autres conditionnements.

Tableau 6 : devenir des patients à 3 ans en fonction du taux de PNN, des besoins transfusionnels en CGR ou en CP à J30, J60 et J100.

Analyse avec landmark à J30.															
A J30	PNN					CGR					CP				
	< 1 G/L	IC 95%	≥ 1 G/L	IC 95%	p	Oui	IC 95%	Non	IC 95%	p	Oui	IC 95%	Non	IC 95%	p
274 patients	49		225			185		89			151		123		
CIR	19%	(11-34)	21%	(16-28)	0.656	20%	(15-27)	23%	(16-35)	0.805	17%	(12-24)	26%	(19-36)	0.072
NRM	40%	(28-57)	18%	(14-24)	0.001	28%	(22-36)	9%	(4-18)	<0.001	33%	(26-41)	9%	(5-16)	<0.001
PFS	41%	(29-58)	60%	(54-68)	0.002	52%	(45-60)	68%	(59-79)	0.002	50%	(43-59)	65%	(57-75)	0.003
OS	49%	(37-66)	65%	(58-72)	0.005	56%	(49-64)	75%	(66-85)	0.001	56%	(48-65)	70%	(62-79)	0.001
Analyse avec landmark à J60.															
A J60	< 1 G/L	IC 95%	≥ 1 G/L	IC 95%	p	Oui	IC 95%	Non	IC 95%	p	Oui	IC 95%	Non	IC 95%	p
255 patients	34		221			117		138			64		191		
CIR	18%	(9-38)	21%	(16-28)	0.639	15%	(10-24)	26%	(19-35)	0.023	11%	(6-22)	24%	(19-32)	0.012
NRM	39%	(26-61)	15%	(11-20)	0.002	33%	(25-43)	5%	(3-11)	<0.001	55%	(43-69)	6%	(3-11)	<0.001
PFS	42%	(28-64)	64%	(58-71)	0.019	52%	(43-62)	69%	(61-77)	0.006	34%	(24-49)	70%	(63-77)	<0.001
OS	48%	(34-69)	69%	(63-76)	0.012	57%	(48-67)	74%	(66-82)	<0.001	39%	(28-54)	75%	(69-82)	<0.001
Analyse avec landmark à J100.															
A J100	< 1 G/L	IC 95%	≥ 1 G/L	IC 95%	p	Oui	IC 95%	Non	IC 95%	p	Oui	IC 95%	Non	IC 95%	p
231 patients	34		197			99		132			54		177		
CIR	18%	(9-37)	19%	(14-26)	0.649	13%	(8-22)	24%	(17-33)	0.05	15%	(8-28)	20%	(15-28)	0.26
NRM	36%	(23-56)	10%	(6-16)	0.001	27%	(19-38)	3%	(1-9)	<0.001	44%	(32-60)	4%	(2-9)	<0.001
PFS	46%	(32-67)	71%	(65-78)	0.008	60%	(50-70)	73%	(65-82)	0.022	42%	(30-57)	75%	(69-83)	<0.001
OS	52%	(37-72)	75%	(69-82)	0.004	63%	(54-74)	78%	(71-87)	0.002	45%	(33-61)	80%	(74-87)	<0.001

Abréviations : J30 : trentième jour post-allogreffe; J60 : 60ème jour post-allogreffe; J100 : 100ème jour post-allogreffe; PNN : polynucléaires neutrophiles; CGR : concentré de globules rouges ; CP : mélange de concentré de plaquettes ou concentré de plaquettes d'aphérèse; CIR : incidence cumulée de rechute; NRM : mortalité sans rechute ; PFS : survie sans progression; OS : survie globale; IC 95% : intervalle de confiance à 95%.

Figure c : impact pronostic des PNN à J30, J60 et J100 sur la mortalité sans rechute et sur la survie globale à 3 ans.

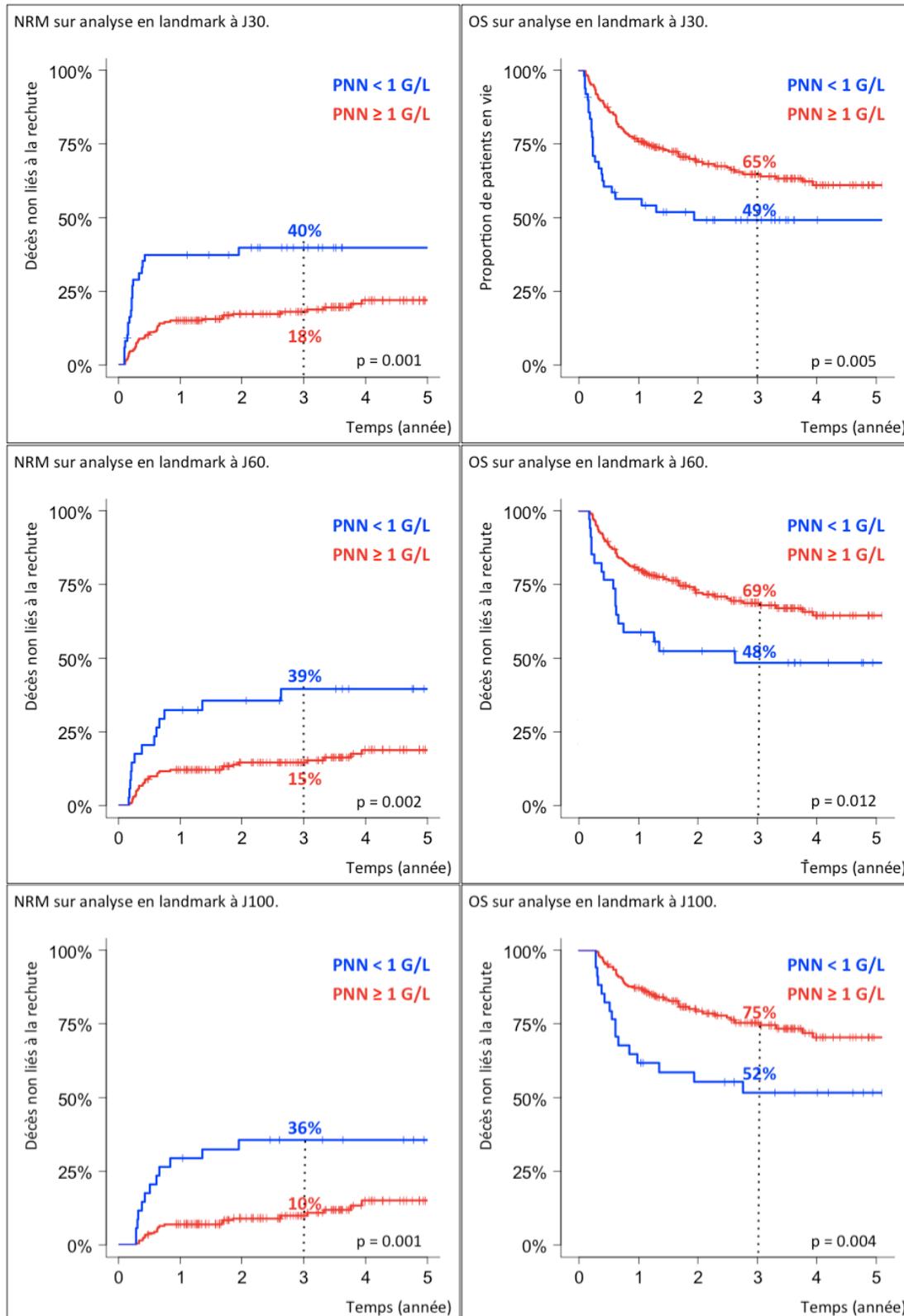
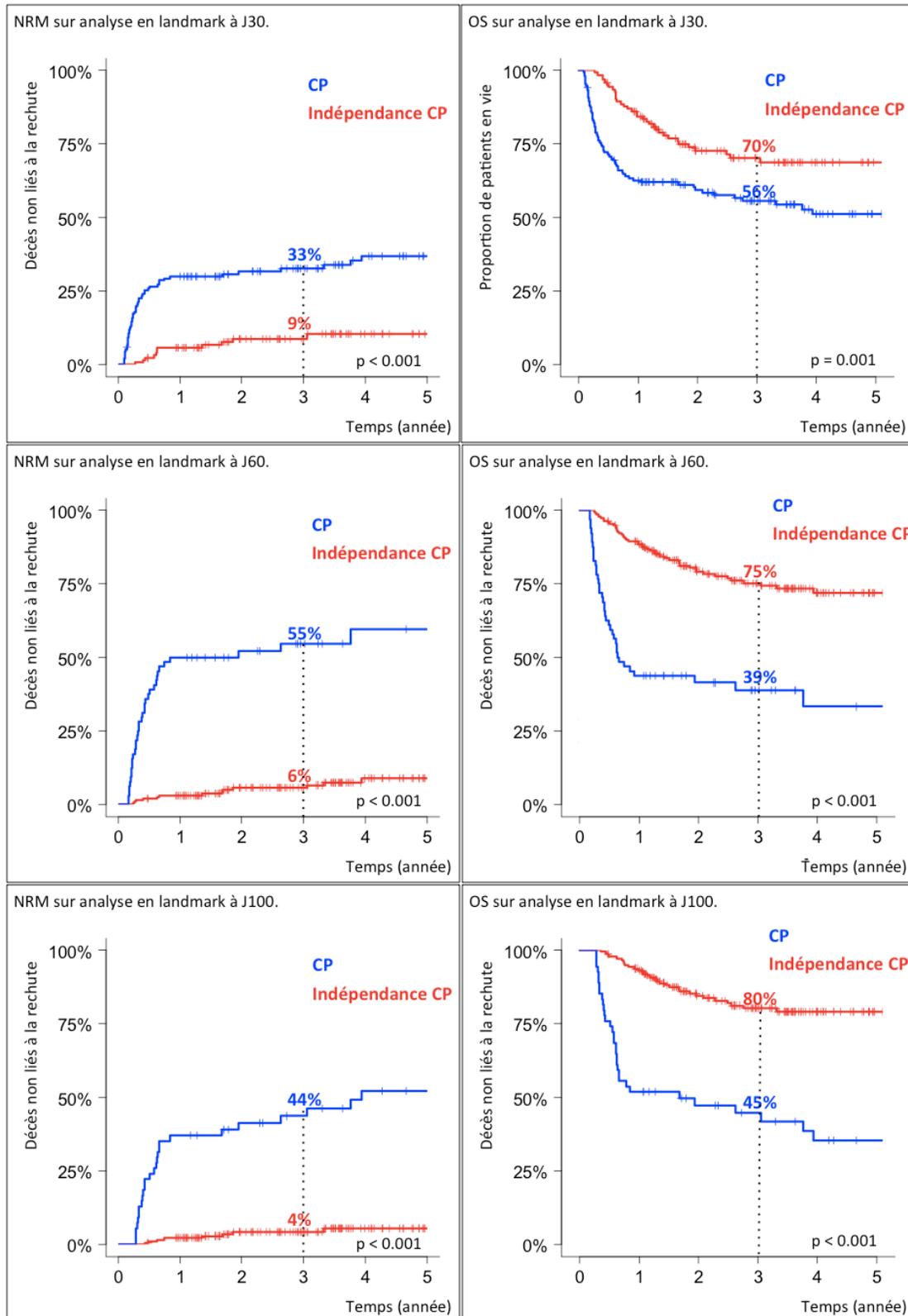


Figure d : impact pronostic du besoin transfusionnel en CP à J30, J60 et J100 sur la mortalité sans rechute et sur la survie globale à 3 ans.



Impact des cytopénies sur le pronostic des patients : analyses multivariées (tableau 7 à 9, et 7 bis à 9 bis en annexe).

Nous avons observé que la neutropénie et la dépendance transfusionnelle en CGR comme en CP impactaient fortement le devenir des patients en analyses univariées. Cependant, nous avons souligné l'association significative entre les anomalies des différentes lignées hématologiques. De plus, notre cohorte est hétérogène sur le plan des hémopathies et des modalités de transplantation. Ainsi, pour améliorer l'interprétation des résultats précédents, nous avons réalisé une analyse multivariée dans le but de réduire les biais liés à la présence de facteurs confondants. Pour chaque landmark (J30, J60 et J100), nous avons réalisé une analyse multivariée pour calculer les hazard ratio (HR) correspondant aux anomalies hématologiques d'intérêts. Ces HR sont ajustés en incluant dans le modèle l'âge du patient (continu), le DRI (faible vs. intermédiaire vs. élevé/très élevé), le HCT-CI (< vs.  $\geq 3$ ) et le conditionnement (NMAC vs. autres).

Cette analyse multivariée confirme que la présence d'une neutropénie < 1 G/L à J30 est un facteur indépendant qui est significativement associée à une augmentation du risque d'évènement pour la NRM (HR 2.22, IC 95% 1.26-3.9,  $p = 0.006$ , tableau 7), la PFS (HR 1.65, IC95% 1.07-2.56,  $p = 0.025$ , tableau 7 bis) et l'OS (HR 1.65, IC95% 1.03-2.65,  $p = 0.039$ , tableau 7). Le besoin transfusionnel en CP à J30 est également associé à une augmentation du risque de NRM (HR 2.78, IC95% 1.31-5.89,  $p = 0.008$ , tableau 7), mais n'influence pas significativement la PFS (HR 1.21, IC95% 0.77-1.91,  $p = 0.404$ , tableau 7 bis) ni l'OS (HR 1.28, IC95% 0.78-2.1,  $p = 0.331$ , tableau 7). En analyse de landmark à J100, la dépendance transfusionnelle en CP devient le facteur prédictif majeur associée à un risque plus élevé d'évènement pour la NRM (HR 11.01, IC95% 3.44-35.28,  $p = 0$ , tableau 9), la PFS (HR 4.68, IC95% 2.37-9.24,  $p = 0$ , tableau 9 bis) et l'OS (HR 5.87, IC95% 2.74-12.6,  $p = 0$ , tableau 9), alors que la neutropénie n'a plus d'impact significatif.

La dépendance transfusionnelle en CGR n'a pas d'impact significatif de manière indépendante dans le modèle, quel que soit l'endpoint ou le landmark analysé.

De plus, en dehors de l'impact significatif de l'HCT-CI dans l'analyse de landmark J30 sur la NRM (HR 1.97, IC 95% 1.07-3.6, p = 0.029, tableau 7) et l'OS (HR 1.6, IC95% 1.03-2.47, p = 0.036, tableau 7), aucune autre covariable (age, conditionnement, DRI) n'a été identifiée comme ayant un impact significatif sur le devenir des patients, quel que soit l'endpoint étudié.

Tableau 7: impact du statut hématologique à J30 ajusté selon un modèle de Cox.

J30		NRM			OS		
		HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<b>Age</b>	(continu)	1.01	(0.99 - 1.04)	0.259	1.01	(0.99 - 1.02)	0.42
<b>DRI</b>							
<b>Faible</b>	(réf : élevé et très élevé)	1.67	(0.73 - 3.84)	0.225	0.95	(0.46 - 1.97)	0.894
<b>Int.</b>	(réf : élevé et très élevé)	0.90	(0.51 - 1.58)	0.715	0.78	(0.50 - 1.19)	0.245
<b>Autres que NMAC</b>	(réf : NMAC)	1.36	(0.80 - 2.32)	0.258	1.43	(0.94 - 2.16)	0.094
<b>HCT-CI ≥ 3</b>	(réf : HCT-CI < 3)	1.97	(1.07 - 3.60)	0.029	1.60	(1.03 - 2.47)	0.036
<b>PNN &lt; 1 G/L</b>	(réf : PNN ≥ 1 G/L)	2.22	(1.26 - 3.90)	0.006	1.65	(1.03 - 2.65)	0.039
<b>Besoin en CGR</b>	(réf : indép. en CGR)	1.55	(0.66 - 3.68)	0.317	1.56	(0.87 - 2.79)	0.133
<b>Besoin en CP</b>	(réf : indép. en CP)	2.78	(1.31 - 5.89)	0.008	1.28	(0.78 - 2.10)	0.331

Abréviations : J30 : 30ème jour post-allogreffe; NRM : mortalité sans rechute; OS : survie globale; HR : hazard ratio; IC 95% : intervalle de confiance à 95%; DRI : disease risk index; NMAC : conditionnement non myélo-ablatif; HCT-CI : Hematopoietic stem Cell Transplantation - Comorbidity Index; PNN polynucléaires neutrophiles; CGR : concentré de globules rouges; CP : mélange de concentré de plaquettes ou concentré de plaquettes d'aphérèse; indép : indépendance; réf : référence.

Tableau 8: impact du statut hématologique à J60 ajusté selon un modèle de Cox.

J60		NRM			OS		
		HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<b>Age</b>	(continu)	1.01	(0.99 - 1.04)	0.417	0.99	(0.98 - 1.01)	0.593
<b>DRI</b>							
<b>Faible</b>	(réf : élevé et très élevé)	1.14	(0.43 - 3.00)	0.789	1.47	(0.65 - 3.33)	0.353
<b>Int.</b>	(réf : élevé et très élevé)	0.96	(0.49 - 1.90)	0.915	1.33	(0.82 - 2.15)	0.241
<b>Autres que NMAC</b>	(réf : NMAC)	1.1	(0.6 - 2.03)	0.751	1.25	(0.8 - 1.97)	0.332
<b>HCT-CI ≥ 3</b>	(réf : HCT-CI < 3)	2.09	(1.09 - 4.04)	0.027	1.57	(0.99 - 2.50)	0.057
<b>PNN &lt; 1 G/L</b>	(réf : PNN ≥ 1 G/L)	2.32	(1.20 - 4.50)	0.013	1.72	(0.99 - 3.00)	0.055
<b>Besoin en CGR</b>	(réf : indép. en CGR)	1.17	(0.45 - 3.05)	0.746	0.81	(0.44 - 1.48)	0.488
<b>Besoin en CP</b>	(réf : indép. en CP)	10.27	(4.45 - 23.71)	0	4.34	(2.42 - 7.78)	0

Abréviations : J60 : 60ème jour post-allogreffe; NRM : mortalité sans rechute; OS : survie globale; HR : hazard ratio; IC 95% : intervalle de confiance à 95%; DRI : disease risk index; NMAC : conditionnement non myélo-ablatif; HCT-CI : Hematopoietic stem Cell Transplantation - Comorbidity Index; PNN polynucléaires neutrophiles; CGR : concentré de globules rouges; CP : mélange de concentré de plaquettes ou concentré de plaquettes d'aphérèse; indép : indépendance; réf : référence.

Tableau 9: impact du statut hématologique à J100 ajusté selon un modèle de Cox.

J100		NRM			OS		
		HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<b>Age</b>	(continu)	1.01	(0.98 - 1.04)	0.398	1.01	(0.98 - 1.03)	0.602
<b>DRI</b>							
<b>Faible</b>	(réf : élevé et très élevé)	1.33	(0.46 - 3.83)	0.602	0.87	(0.36 - 2.12)	0.759
<b>Int.</b>	(réf : élevé et très élevé)	0.77	(0.35 - 1.72)	0.53	0.70	(0.41 - 1.22)	0.213
<b>Autres que NMAC</b>	(réf : NMAC)	1.33	(0.64 - 2.76)	0.438	1.7	(1 - 2.89)	0.048
<b>HCT-CI ≥ 3</b>	(réf : HCT-CI < 3)	1.49	(0.63 - 3.55)	0.368	1.41	(0.79 - 2.52)	0.241
<b>PNN &lt; 1 G/L</b>	(réf : PNN ≥ 1 G/L)	1.61	(0.75 - 3.47)	0.226	1.47	(0.79 - 2.74)	0.219
<b>Besoin en CGR</b>	(réf : indép. en CGR)	1.08	(0.30 - 3.86)	0.912	0.61	(0.28 - 1.33)	0.217
<b>Besoin en CP</b>	(réf : indép. en CP)	11.01	(3.44 - 35.28)	0	5.87	(2.74 - 12.60)	0

Abréviations : J100 : 100ème jour post-allogreffe; NRM : mortalité sans rechute; OS : survie globale; HR : hazard ratio; IC 95% : intervalle de confiance à 95%; DRI : disease risk index; NMAC : conditionnement non myélo-ablatif; HCT-CI : Hematopoietic stem Cell Transplantation - Comorbidity Index; PNN polynucléaires neutrophiles; CGR : concentré de globules rouges; CP : mélange de concentré de plaquettes ou concentré de plaquettes d'aphérèse; indép : indépendance; réf : référence.

## IV Discussion.

Grâce au cyclophosphamide post-greffe dans l'haploidentique et aux avancées de la maîtrise de la greffe allogénique, la greffe Haplo-SCT est maintenant admise comme étant une alternative valable en l'absence de donneur HLA compatible. A l'institut Paoli-Calmettes a été débuté un programme de greffes haploidentiques en 2010. Son équipe a plusieurs fois rapporté son expérience montrant en effet que le devenir des patients recevant ce type greffe était comparable à celui des patients recevant une greffe HLA identique. Comme la plupart des études disponibles dans la littérature, leurs études ont principalement étudiés la toxicité (à travers l'incidence de GvHD et de NRM) et l'efficacité anti-tumorale (via l'incidence de rechute dans différents contextes de pathologies malignes). Cependant, il a été constaté à l'IPC que les patients recevant une greffe haploidentique présentaient des cytopénies parfois prolongées, souvent responsable d'une morbidité importante. Cette information est difficile à capturer à l'aide des endpoints classique habituellement utilisés pour évaluer le devenir des patients allogreffés (GvHD, NRM, OS...). Certes, la reconstitution précoce (i.e. délai médian pour la sortie d'aplasie) post-allogreffe haploidentique avec PT-Cy a déjà été en partie rapportée, mais cette description est insuffisante pour évaluer globalement la problématique des cytopénies post-allogreffe. Ainsi, j'ai mené une étude rétrospective chez les patients allogreffés à partir d'un donneur haploidentique visant à évaluer, au-delà de la simple reconstitution hématologique précoce, la prévalence des cytopénies et des besoins transfusionnels dans les 3 premiers mois qui suivent la greffe, période déterminante pour l'apparition des complications les plus graves. **L'étude montre que la présence de cytopénies est un facteur prédictif majeur de mortalité post-greffe, soulignant ainsi la nécessité de développer des stratégies visant à limiter leur prévalence.**

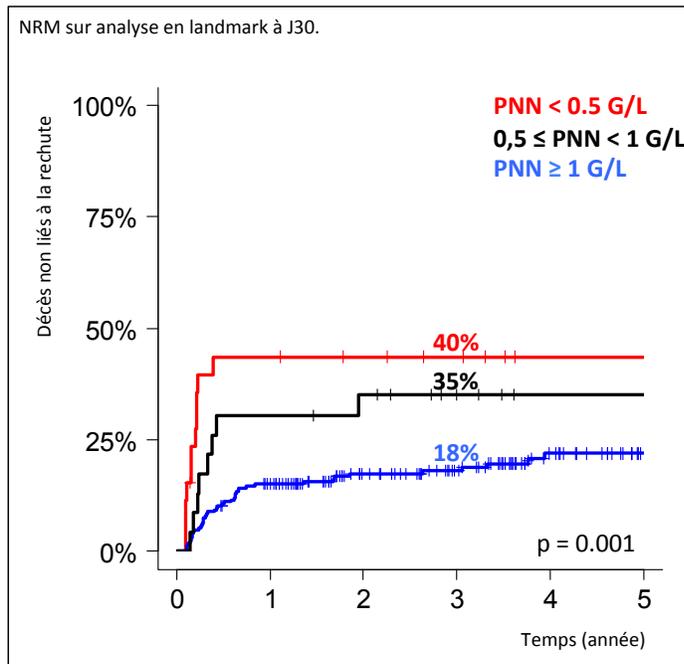
On va discuter nos résultats par lignées hématopoïétiques étudiées dans ce travail.

Lignée granuleuse : les polynucléaires neutrophiles.

La durée nécessaire à la reconstitution des PNN > 0.5 G/L post-Haplo-SCT est à 22 jours dans notre étude. C'est plus lent en comparaison de certaines études avec des patients greffés en

haploidentique où la reconstitution en PNN s'effectue avec une médiane à 17 jours(110,113,114), mais notre population est aussi plus âgée. En comparaison à des données récentes (médiane à 17 jours)(30) dans les greffes HLA-identiques (intrafamilial ou sur fichier), la reconstitution des PNN est aussi plus lente dans notre étude. Des durées de sorties d'aplasie équivalentes à nos données haploidentiques sont connues dans les greffes de sang de cordon, avec des médianes entre 17 et 23 jours pour PNN > 0.5 G/L (117,118,79). Dans l'analyse des facteurs pouvant impacter la reconstitution hématologique, on retrouve un impact positif sur les PNN d'un conditionnement par NMAC et d'un taux élevé de cellules CD34<sup>+</sup> réinjectées. L'impact du conditionnement n'a pas été retrouvé par le passé sur les PNN. Par contre des données allant dans le sens de l'impact positif de la quantité de cellules CD34<sup>+</sup> réinjectées (> 5.6 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>/kg) sur le taux de PNN à J30 avaient été retrouvées dans d'autres modalités de greffes (génénoidentique, phénoidentique ou greffe de sang de cordon)(119–121). On a choisit le seuil du taux de PNN, fixé à 1 G/L (< vs. ≥ 1G/L), après des résultat d'essais préliminaires de stratification pronostic des patients. La figure f montre la courbe de NRM en fonction des PNN. On a considéré que l'utilisation du seuil à 1 G/L était suffisamment pertinente, notamment car la prise en charge (prescription de G-CSF) est la même chez les patients < 0.5 G/L ou les patients < 1 G/L.

Figure f : mortalité sans rechute à 3 ans en fonction des PNN à J30.



Nous avons montré que la présence d'une neutropénie, même modérée (< 1 G/L), était fortement associée à un mauvais pronostic, et cela dès J30 post-greffe. En effet, les patients neutropéniques à J30 (18% des patients) avaient une incidence cumulée de NRM de 40% contre 18% pour ceux ayant des PNN ≥ 1G/L (p = 0.001). Il s'agit là d'une différence conséquente qui se traduit clairement sur la survie globale (49% vs 65%, p = 0.005). L'analyse multivariée confirme le caractère péjoratif majeur et indépendant de la neutropénie sur la NRM, la PFS et l'OS. Des données similaires avaient été retrouvées dans les années 2000 avec d'autres modalités d'allogreffe et montraient une augmentation de la mortalité liée à la neutropénie (expliquée par des infections bactériennes ou fongiques)(122,123). Ces résultats suggèrent l'importance de prendre en compte la neutropénie comme un évènement post greffe déterminant pour le devenir des patients, alors que les facteurs de risque habituellement utilisés pour la stratification pronostique reposent classiquement sur des facteurs pré-greffe (DRI, HCT-CI, âge, etc...).

#### Lignée érythrocytaire : hémoglobine et transfusions en CGR.

Nous avons évalué l'état de la lignée érythrocytaire en utilisant les besoins transfusionnels en CGR comme substitut. En effet, l'hémoglobine des patients pouvait varier de 20 g/L en une

journee via une transfusion de deux CGR. Le chiffre d'hémoglobine n'est donc pas toujours représentatif de la « santé » de la lignée érythrocytaire en post-allogreffe. En analysant l'impact de la dépendance transfusionnelle en CGR sur le devenir des patients on observe qu'il ne s'agit pas d'un facteur prédictif indépendant comme nous vu pour la neutropénie. En effet, bien que nous ayons observé que les besoins transfusionnels en CGR soient fortement associés à une NRM plus élevée et une survie globale plus faible en analyses univariées, il existe un biais d'association important puisque neutropénie et transfusion en CGR sont significativement associés (92%, 79% et 76% des patients neutropéniques à J30, J60 et J100 sont transfusés en CGR). L'analyse multivariée permet de montrer que la transfusion en CGR n'est pas un facteur indépendant de mauvais pronostic. Bien qu'il existe une morbidité spécifiquement liée aux transfusions de CGR (hémochromatose secondaire(124), TRALI, allo-immunisation, pneumopathie idiopathique(125,126)), nos résultats suggèrent que les besoins transfusionnels en CGR seraient plutôt un témoin de la présence d'autres complications post-greffe dont la gravité et l'impact sur la survie peut être très variable. A noter qu'un impact pronostic négatif du besoin transfusionnel en CGR avait été retrouvé dans une étude de greffe de sang de cordon(127), et dans une étude avec des greffes génoidentiques ou phénoïdentiques(128).

#### Lignée plaquettaire : plaquettes et transfusions en CP.

La médiane de durée nécessaire à la reconstitution des plaquettes > 20 G/L est à 30 jours dans cette étude. Ceci est comparable avec des données de patients greffés en haploïdentique (mais plus jeune, et plus généralement greffés avec de la MO) où la reconstitution en plaquettes s'effectue avec une médiane variant entre 21 et 32 jours(110,113,114). La médiane à 32 jours est retrouvée dans ces études dans un sous groupe de patients > 65 ans(114) ce qui se rapproche plus de l'âge médian des patients de notre étude. Par contre, si on compare avec des données récentes disponibles sur la greffe HLA-identique (plaquettes > 20 G/L entre 17 et 20 jours de médiane(30)), la reconstitution plaquettaire est plus lente dans l'haploïdentique. A contrario, les données de greffes de sang de cordon, montrent des médianes entre 35 et 41 jours pour l'obtention de plaquettes > 20 G/L (117,118,79). En analysant les facteurs pouvant impacter la reconstitution plaquettaire, on retrouve que le conditionnement par NMAC ou le taux de cellules  $CD34^+ > 5.6 \times 10^6 CD34^+/kg$  réinjectées à la greffe ont un impact positif sur les

plaquettes > 20 G/L. Dans la littérature, les patients conditionnés par RIC ont une diminution des besoins en CP durant les deux premiers mois post-allogreffe par sang de cordon ou génoidentique(117) . Une quantité importante de cellules CD34<sup>+</sup> réinjectée à la greffe avait aussi été retrouvé comme bénéfique sur la reconstitution de la lignée plaquettaire dans des conditions de greffes génoidentiques ou phénoïentiques(120,129).

Nous avons ensuite évalué l'état de la lignée plaquettaire en utilisant le besoin transfusionnel en CP comme substitut au taux de plaquettes. En effet, le taux de plaquettes, dans la période post-greffe varie de manière importante au gré des transfusions et n'est pas un marqueur représentatif de la « santé » de l'état de la lignée plaquettaire. Dans les analyses univariées, on observe un impact négatif du besoin transfusionnel en CP à J30, J60 et J100 avec une incidence cumulée de NRM à 3 ans à 33%, 55% et 44% respectivement vs. 9%, 6% et 4% si les patients sont indépendants en besoins transfusionnels ( $p < 0.001$ ). Cela se traduit par un impact significatif sur l'OS à 3 ans en fonction du besoin transfusionnel en CP. L'analyse multivariée confirme le caractère indépendant des besoins transfusionnels en CP sur la NRM et l'OS, notamment en landmark à J100 où la dépendance en CP devient l'unique facteur prédictifs du devenir des patients, écrasant aussi bien l'impact de la neutropénie que ceux des facteurs pronostiques pré greffe usuels (DRI, HCT-CI, âge). Ce résultat est capital dans notre analyse car il permet d'identifier de manière simple les patients à haut risque de NRM après les 100 premiers jours post greffe, délai habituellement utilisé pour définir la mortalité précoce. Cet impact négatif de la thrombopénie sur le pronostic avait déjà été retrouvé dans des populations de patients plus jeunes, greffés en HLA-identique pour des leucémies myéloïdes chroniques majoritairement et conditionnés par MAC(130,129,131).

En résumé, il s'agit d'une étude avec un nombre relativement important de patients dans ce contexte, montrant l'impact majeur des cytopénies sur le devenir des patients allogreffés à partir d'un donneur haploïentique. Notre analyse a permis de souligner la forte prévalence des cytopénies, peu souvent décrite dans la littérature dans laquelle la reconstitution hématologique initiale est souvent le seul paramètre étudié. Il est évident que la présence de

cytopénies reflète souvent l'existence d'autres complications graves (GvHD, infections...) qui sont elles aussi fortement associées à un mauvais pronostic. Néanmoins, nos résultats suggèrent que la neutropénie < 1G/L et la dépendance transfusionnelle en CP pourraient être utilisés comme des facteurs prédictifs simples pour évaluer la gravité d'une complication post-greffe.

Cependant, l'interprétation et l'applicabilité pratique de nos résultats restent limitées par l'absence d'analyse de l'étiologie de ces cytopénies. Il s'agit d'une étape nécessaire afin d'identifier les possibilités thérapeutiques. Sachant que certaines étiologies de cytopénies peuvent bénéficier d'interventions thérapeutiques simples, le poids pronostic des cytopénies devrait être différent en fonction de leur étiologie. Parmi les cytopénies avec intervention thérapeutique on peut citer :

- Anémie liée à une cystite hémorragique : intervention thérapeutique sur la cystite.
- Anémie et thrombopénie liées à une MAT : arrêt de l'immunosuppresseur, discuter l'eculizumab.
- Anémie liée à une anémie hémolytique auto-immune(132).
- Thrombopénie liée à une MVO : envisager le défibrotide.
- Cytopénies liées à la toxicité médullaire du ganciclovir : relais du traitement de CMV par foscavir ou arrêt précoce du ganciclovir(133–135).
- Cytopénies liées à la GvHD : traitement de la GvHD(136).
- Cytopénies liées à une carence vitaminique : substitution en vitamine défailante.
- Cytopénies liées à un blocage de maturation toxique par l'utilisation d'un médicament : arrêt du médicament incriminé.

La suite de ce travail sera donc d'attribuer une étiologie aux cytopénies. En l'absence d'étiologie évidente retrouvée, le diagnostic de « Poor graft function » (PGF) pourrait être posé et constitue une entité particulière. Il s'agit en effet d'une insuffisance médullaire centrale plus ou moins marquée sur les différentes lignées hématopoïétiques, dont l'étiologie est mal connue. Les critères diagnostiques sont: une neutropénie ( $PNN \leq 0.5$  G/L), une thrombopénie ( $PLT \leq 20$  G/L) et/ou une anémie ( $Hb \leq 100$  g/L) persistantes, avec une moelle osseuse pauvre au myélogramme, dans un contexte de chimérisme total donneur (donc diagnostic différent d'un

rejet) et en l'absence d'autre cause évidente, notamment de maladie du greffon contre l'hôte ou de rechute de la maladie hématologique sous jacente(137–141). La PGF est séparée en PGF précoce (c'est à dire qu'il n'y a pas de sortie d'aplasie) et PGF tardive (sortie d'aplasie puis secondairement, apparition de cytopénies)(141). L'analyse spécifique des patients ayant un diagnostic de PGF dans notre étude sera une étape importante dans la suite de notre travail. Cela nous permettra d'évaluer notamment l'impact des modalités thérapeutiques utilisées chez nos patients. En effet, il est décrit dans la littérature des possibilités de recourir aux agonistes de la thrombopoïétine(142–144), à l'EPO et/ou à une transplantation de cellules CD34<sup>+</sup> sélectionnées de manière positive après nouvelle stimulation du donneur initiale par G-CSF (communément appelée boost)(145–150).

**En conclusion, cette étude souligne l'importance des cytopénies post allogreffe haploidentique, tant par leur prévalence que par leur impact pronostique majeur. Elles pourraient ainsi être utilisées comme marqueurs prédictifs de mortalité pour stratifier le devenir des patients tout au long de leur suivi en post greffe précoce, remplaçant ainsi progressivement les facteurs usuels pré-greffes. Enfin, notre étude met en valeur l'importance du diagnostic des cytopénies et la nécessité de mettre en place des interventions thérapeutiques adaptées.**

## V Références bibliographiques.

1. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. avr 1977;49(4):511-33.
2. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1 févr 1990;75(3):555-62.
3. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 27 avr 2006;354(17):1813-26.
4. Jacobson LO, Simmons EL, Marks EK, Eldredge JH. Recovery from radiation injury. *Science*. 4 mai 1951;113(2940):510-1.
5. Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. 1961. *Radiat Res*. août 2012;178(2):AV3-7.
6. Becker AJ, McCULLOCH EA, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature*. 2 févr 1963;197:452-4.
7. Siminovitch L, McCulloch EA, Till JE. THE DISTRIBUTION OF COLONY-FORMING CELLS AMONG SPLEEN COLONIES. *J Cell Comp Physiol*. déc 1963;62:327-36.
8. Siminovitch L, Till JE, McCulloch EA. DECLINE IN COLONY-FORMING ABILITY OF MARROW CELLS SUBJECTED TO SERIAL TRANSPLANTATION INTO IRRADIATED MICE. *J Cell Comp Physiol*. août 1964;64:23-31.
9. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature*. 17 févr 1994;367(6464):645-8.
10. Sarry J-E, Murphy K, Perry R, Sanchez PV, Secreto A, Keefer C, et al. Human acute myelogenous leukemia stem cells are rare and heterogeneous when assayed in NOD/SCID/IL2R $\gamma$ c-deficient mice. *J Clin Invest*. 4 janv 2011;121(1):384-95.
11. Dausset J, Brecy H. Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuco-agglutinins. *Nature*. 21 déc 1957;180(4599):1430.
12. Dausset J. The major histocompatibility complex in man. *Science*. 25 sept 1981;213(4515):1469-74.

13. Chevailler A, Fournel S, Gubler B, Lelièvre J-D, Seillès E, Vitte J, et al. Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré : tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention. 2018.
14. Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, Storb R, Thomas ED, Seattle Marrow Transplant Team. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med.* 18 1981;304(25):1529-33.
15. Bonnet D, Warren EH, Greenberg PD, Dick JE, Riddell SR. CD8(+) minor histocompatibility antigen-specific cytotoxic T lymphocyte clones eliminate human acute myeloid leukemia stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 20 juill 1999;96(15):8639-44.
16. Vogt MHJ, van den Muijsenberg JW, Goulmy E, Spierings E, Kluck P, Kester MG, et al. The DBY gene codes for an HLA-DQ5-restricted human male-specific minor histocompatibility antigen involved in graft-versus-host disease. *Blood.* 15 avr 2002;99(8):3027-32.
17. Bleakley M, Riddell SR. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. *Nat Rev Cancer.* mai 2004;4(5):371-80.
18. Loiseau P, Busson M, Balere M-L, Dormoy A, Bignon J-D, Gagne K, 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 J Am Soc Blood Marrow Transplant.* août 2007;13(8):965-74.
19. Goulmy E, Schipper R, Pool J, Blokland E, Falkenburg JH, Vossen J, et al. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1 févr 1996;334(5):281-5.
20. Falkenburg JHF, van de Corput L, Marijt EWA, Willemze R. Minor histocompatibility antigens in human stem cell transplantation. *Exp Hematol.* sept 2003;31(9):743-51.
21. Reisner Y, Martelli MF. Bone marrow transplantation across HLA barriers by increasing the number of transplanted cells. *Immunol Today.* sept 1995;16(9):437-40.
22. Reisner Y, Hagin D, Martelli MF. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood.* 1 déc 2011;118(23):6006-17.
23. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* déc 2009;15(12):1628-33.
24. Deeg HJ, Sandmaier BM. Who is fit for allogeneic transplantation? *Blood.* 2 déc 2010;116(23):4762-70.

25. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 17 juill 2014;124(3):344-53.
26. Armand P, Gibson CJ, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 26 juill 2012;120(4):905-13.
27. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 15 oct 2005;106(8):2912-9.
28. Sorror M, Storer B, Sandmaier BM, Maloney DG, Chauncey TR, Langston A, et al. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 1 mai 2008;112(9):1992-2001.
29. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood*. 1 juin 2001;97(11):3390-400.
30. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Micò MC, Busca 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*. nov 2015;16(15):1525-36.
31. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, Klosterman A, Amos D, Shulman H, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood*. avr 1986;67(4):1172-5.
32. Bornhauser M, Storer B, Slattery JT, Appelbaum FR, Deeg HJ, Hansen J, et al. Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood*. 1 août 2003;102(3):820-6.
33. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, Guidi S, Alessandrino PE, di Bartolomeo P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 15 nov 2001;98(10):2942-7.
34. Wolschke C, Zabelina T, Ayuk F, Alchalby H, Berger J, Klyuchnikov E, et al. Effective prevention of GVHD using in vivo T-cell depletion with anti-lymphocyte globulin in HLA-identical or -mismatched sibling peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. janv 2014;49(1):126-30.

35. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol.* sept 2009;10(9):855-64.
36. Kröger N, Solano C, Wolschke C, Bandini G, Patriarca F, Pini M, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* 7 janv 2016;374(1):43-53.
37. Speck B, Gratwohl A, Nissen C, Osterwalder B, Müller M, Lüthy A, et al. [New development in clinical bone marrow transplantation in leukemia]. *Schweiz Med Wochenschr.* 12 déc 1981;111(50):1975-7.
38. Deeg HJ, Storb R, Thomas ED, Flournoy N, Kennedy MS, Banaji M, et al. Cyclosporine as prophylaxis for graft-versus-host disease: a randomized study in patients undergoing marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood.* juin 1985;65(6):1325-34.
39. Belaiche S, Yafour N, Balcaen S, Beguin Y, Borel C, Bruno B, et al. [Utilisation of immunosuppressants in the prevention of a graft versus host reaction: report by the SFGM-TC]. *Pathol Biol (Paris).* août 2014;62(4):197-203.
40. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, 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.* 20 mars 1986;314(12):729-35.
41. Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, Pidala J, Perkins JB, Djulbegovic B, et al. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Haematological Malignancies Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 25 juill 2014 [cité 4 mars 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010280.pub2>
42. Ram R, Yeshurun M, Vidal L, Shpilberg O, Gafter-Gvili A. Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of graft-versus-host-disease--systematic review and meta-analysis. *Leuk Res.* mars 2014;38(3):352-60.
43. Körbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood.* 15 nov 2001;98(10):2900-8.
44. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Logan BR, Shaw BE, Wingard JR, Lazarus HM, 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.* 3 janv 2013;121(1):197-206.

45. Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, Theurich S, Shimabukuro-Vornhagen A, Skoetz N, et al. Comparison of bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults - a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. mai 2015;94(2):179-88.
46. Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, van Bekkum DW, et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood*. 15 oct 1991;78(8):2120-30.
47. The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
48. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. juin 2016;51(6):786-92.
49. Ifrah N, Maynadié M, Société française d'hématologie. *Hématologie*. 2018.
50. Abkowitz JL, Robinson AE, Kale S, Long MW, Chen J. Mobilization of hematopoietic stem cells during homeostasis and after cytokine exposure. *Blood*. 15 août 2003;102(4):1249-53.
51. Méndez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, Frenette PS. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature*. 27 mars 2008;452(7186):442-7.
52. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature*. janv 2014;505(7483):327-34.
53. Laurenti E, Göttgens B. From haematopoietic stem cells to complex differentiation landscapes. *Nature*. 24 2018;553(7689):418-26.
54. Mendel G. *Experiments in Plant Hybridisation* [Internet]. Cosimo, Incorporated; 2008. (Cosimo Classics). Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=3jM-mlbWUSwC>
55. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med*. 26 sept 1985;313(13):765-71.
56. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, Appelbaum FR, Bensinger W, Buckner CD, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med*. 26 janv 1989;320(4):197-204.
57. Shouval R, Fein JA, Labopin M, Kröger N, Duarte RF, Bader P, et al. Outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and alternative donors: a European Society for Blood and Marrow Transplantation registry retrospective analysis. *Lancet Haematol*. nov 2019;6(11):e573-84.

58. Ballen KK, King RJ, Chitphakdithai P, Bolan CD, Agura E, Hartzman RJ, et al. The national marrow donor program 20 years of unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* sept 2008;14(9 Suppl):2-7.
59. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 déc 2006;24(36):5695-702.
60. Gupta V, Tallman MS, He W, Logan BR, Copelan E, Gale RP, 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.* 16 sept 2010;116(11):1839-48.
61. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* mai 1989;86(10):3828-32.
62. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med.* 26 oct 1989;321(17):1174-8.
63. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med.* 22 oct 1998;339(17):1186-93.
64. Luznik L, Jalla S, Engstrom LW, Iannone R, Fuchs EJ. Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and posttransplantation cyclophosphamide. *Blood.* 1 déc 2001;98(12):3456-64.
65. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* juin 2008;14(6):641-50.
66. Kanakry CG, Ganguly S, Zahurak M, Bolaños-Meade J, Thoburn C, Perkins B, et al. Aldehyde dehydrogenase expression drives human regulatory T cell resistance to posttransplantation cyclophosphamide. *Sci Transl Med.* 13 nov 2013;5(211):211ra157.
67. Jones RJ, Barber JP, Vala MS, Collector MI, Kaufmann SH, Ludeman SM, et al. Assessment of aldehyde dehydrogenase in viable cells. *Blood.* 15 mai 1995;85(10):2742-6.

68. Blaise D, Fürst S, Crocchiolo R, El-Cheikh J, Granata A, Harbi S, et al. Haploidentical T Cell-Replete Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Patients in or above the Sixth Decade of Age Compared with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from an Human Leukocyte Antigen-Matched Related or Unrelated Donor. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. janv 2016;22(1):119-24.
69. Bashey ZA, Zhang X, Brown S, Jackson K, Morris LE, Holland HK, et al. Comparison of outcomes following transplantation with T-replete HLA-haploidentical donors using post-transplant cyclophosphamide to matched related and unrelated donors for patients with AML and MDS aged 60 years or older. *Bone Marrow Transplant*. juin 2018;53(6):756-63.
70. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2013;31(10):1310-6.
71. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2016;34(26):3141-9.
72. Martínez C, Gayoso J, Canals C, Finel H, Peggs K, Dominiotto A, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 20 oct 2017;35(30):3425-32.
73. McCurdy SR, Kasamon YL, Kanakry CG, Bolaños-Meade J, Tsai H-L, Showel MM, et al. Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Haematologica*. févr 2017;102(2):391-400.
74. Duléry R, Ménard A-L, Chantepie S, El-Cheikh J, François S, Delage J, et al. Sequential Conditioning with Thiotepa in T Cell- Replete Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Refractory Hematologic Malignancies: Comparison with Matched Related, Haplo-Mismatched, and Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. mai 2018;24(5):1013-21.
75. Devillier R, Legrand F, Rey J, Castagna L, Fürst S, Granata A, et al. HLA-Matched Sibling versus Unrelated versus Haploidentical Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Donor Comparison. *Biol Blood Marrow Transplant*. juill 2018;24(7):1449-54.

76. Gorin N, Labopin M, Blaise D, Groot M, Socié G, Bourhis JH, et al. Stem cell transplantation from a haploidentical donor versus a genoidentical sister for adult male patients with acute myelogenous leukemia in first remission: A retrospective study from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer*. 27 nov 2019;cncr.32629.
77. Ciurea SO, Zhang M-J, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljotawi OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 20 août 2015;126(8):1033-40.
78. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood*. 14 juill 2011;118(2):282-8.
79. Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, Piemontese S, Arcese W, Bacigalupo A, et al. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia*. sept 2015;29(9):1891-900.
80. Giannotti F, Labopin M, Shouval R, Sanz J, Arcese W, Angelucci E, et al. Haploidentical transplantation is associated with better overall survival when compared to single cord blood transplantation: an EBMT-Eurocord study of acute leukemia patients conditioned with thiotepea, busulfan, and fludarabine. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. déc 2018;11(1):110.
81. Kekre N, Antin JH. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood*. 17 juill 2014;124(3):334-43.
82. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 25 nov 2010;363(22):2091-101.
83. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect*. 1967 1966;62:21-78.
84. Socié G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. *Blood*. 12 nov 2009;114(20):4327-36.
85. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. oct 1974;18(4):295-304.
86. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood*. 15 oct 1990;76(8):1464-72.

87. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol.* juill 1991;28(3):250-9.
88. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* janv 2016;22(1):4-10.
89. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(11):1401-15.
90. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet Lond Engl.* 2 mai 2009;373(9674):1550-61.
91. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* févr 2020;7(2):e157-67.
92. Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 17 juill 2014;124(3):374-84.
93. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* mars 2015;21(3):389-401.e1.
94. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* oct 2009;15(10):1143-238.
95. Blyth CC, Gilroy NM, Guy SD, Chambers ST, Cheong EY, Gottlieb T, et al. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J.* déc 2014;44(12b):1333-49.
96. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica.* 2016;101(7):803-11.

97. Brissot E, Alsuliman T, Gruson B, Hermet E, Tirefort Y, Yakoub-Agha I, et al. [How to manage EBV reactivation and EBV-PTLD, CMV and human herpesvirus 6 reactivation and infection after allogeneic stem cell transplantation: A report of the SFGM-TC (update)]. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2017;104(12S):S181-7.
98. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology*. févr 1984;4(1):116-22.
99. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. déc 1987;44(6):778-83.
100. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf 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*. juill 2016;51(7):906-12.
101. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol*. déc 2014;4(4):332-46.
102. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood*. 31 mars 2016;127(13):1656-65.
103. Obut F, Kasinath V, Abdi R. Post-bone marrow transplant thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant*. juill 2016;51(7):891-7.
104. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet Lond Engl*. 12 août 2017;390(10095):681-96.
105. Khosla J, Yeh AC, Spitzer TR, Dey BR. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: current paradigm and novel therapies. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(2):129-37.
106. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev*. mai 2015;29(3):191-204.
107. Changsirikulchai S, Myerson D, Guthrie KA, McDonald GB, Alpers CE, Hingorani SR. Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplant: role of GVHD in pathogenesis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. févr 2009;4(2):345-53.
108. Kim SS, Patel M, Yum K, Keyzner A. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: review of pharmacologic treatment options. *Transfusion (Paris)*. févr 2015;55(2):452-8.

109. de Fontbrune FS, Galambrun C, Sirvent A, Huynh A, Faguer S, Nguyen S, et al. Use of Eculizumab in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Study From the SFGM-TC. *Transplantation*. sept 2015;99(9):1953-9.
110. Raj K, Pagliuca A, Bradstock K, Noriega V, Potter V, Streetly M, et al. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juin 2014;20(6):890-5.
111. McCurdy SR, Kanakry JA, Showel MM, Tsai H-L, Bolaños-Meade J, Rosner GL, et al. Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. *Blood*. 7 mai 2015;125(19):3024-31.
112. Desjonqueres A, Illiaquer M, Duquesne A, Le Bris Y, Peterlin P, Guillaume T, et al. Longer delay of hematological recovery and increased transfusion needs after haploidentical compared to non-haploidentical stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. août 2016;51(8):1150-2.
113. Bashey A, Zhang M-J, McCurdy SR, St. Martin A, Argall T, Anasetti C, et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 10 sept 2017;35(26):3002-9.
114. Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Vij R, Schroeder MA, Romee R. Haploidentical Hematopoietic Cell Transplant with Post-Transplant Cyclophosphamide and Peripheral Blood Stem Cell Grafts in Older Adults with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. oct 2017;23(10):1736-43.
115. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016: Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. janv 2016;66(1):7-30.
116. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. déc 2005;11(12):945-56.
117. Solh M, Brunstein C, Morgan S, Weisdorf D. Platelet and Red Blood Cell Utilization and Transfusion Independence in Umbilical Cord Blood and Allogeneic Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplants. *Biol Blood Marrow Transplant*. mai 2011;17(5):710-6.
118. Rodrigues CA, Rocha V, Dreger P, Brunstein C, Sengeloev H, Finke J, et al. Alternative donor hematopoietic stem cell transplantation for mature lymphoid malignancies after reduced-intensity conditioning regimen: similar outcomes with umbilical cord blood and unrelated donor peripheral blood. *Haematologica*. févr 2014;99(2):370-7.

119. Matsuno N, Wake A, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, et al. Impact of HLA disparity in the graft-versus-host direction on engraftment in adult patients receiving reduced-intensity cord blood transplantation. *Blood*. 20 août 2009;114(8):1689-95.
120. Remberger M, Törlén J, Ringdén O, Engström M, Watz E, Uhlin M, et al. Effect of Total Nucleated and CD34(+) Cell Dose on Outcome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mai 2015;21(5):889-93.
121. Yamamoto C, Ogawa H, Fukuda T, Igarashi A, Okumura H, Uchida N, et al. Impact of a Low CD34+ Cell Dose on Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. avr 2018;24(4):708-16.
122. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 15 déc 2002;100(13):4358-66.
123. Junghans C, Marr KA, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2002;8(9):512-20.
124. Ali S, Pimentel JD, Munoz J, Shah V, McKinnon R, Divine G, et al. Iron overload in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Arch Pathol Lab Med*. mai 2012;136(5):532-8.
125. Vande Vusse LK, Madtes DK, Guthrie KA, Gernsheimer TB, Curtis JR, Watkins TR. The association between red blood cell and platelet transfusion and subsequently developing idiopathic pneumonia syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion (Paris)*. avr 2014;54(4):1071-80.
126. Harvey AR, Basavaraju SV, Chung K-W, Kuehnert MJ. Transfusion-related adverse reactions reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module, United States, 2010 to 2012. *Transfusion (Paris)*. avr 2015;55(4):709-18.
127. Konuma T, Oiwa-Monna M, Mizusawa M, Isobe M, Kato S, Nagamura-Inoue T, et al. Red blood cell transfusion burden by day 30 predicts mortality in adults after single-unit cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. nov 2019;54(11):1836-46.
128. Hosoba S, Waller EK, Shenvi N, Graiser M, Easley KA, Al-Kadhimi Z, et al. Peritransplantation Red Blood Cell Transfusion Is Associated with Increased Risk of Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2018;24(5):973-82.

129. Dominietto A, Raiola AM, van Lint MT, Lamparelli T, Gualandi F, Berisso G, et al. Factors influencing haematological recovery after allogeneic haemopoietic stem cell transplants: graft-versus-host disease, donor type, cytomegalovirus infections and cell dose. *Br J Haematol.* janv 2001;112(1):219-27.
130. Pihlstedt P, Paulin T, Sundberg B, Nilsson B, Ringdén O. Blood transfusion in marrow graft recipients. *Ann Hematol.* août 1992;65(2):66-70.
131. Bolwell B, Pohlman B, Sobecks R, Andresen S, Brown S, Rybicki L, et al. Prognostic importance of the platelet count 100 days post allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant.* févr 2004;33(4):419-23.
132. Dahl D, Hahn A, Koenecke C, Heuft H-G, Dammann E, Stadler M, et al. Prolonged isolated red blood cell transfusion requirement after allogeneic blood stem cell transplantation: identification of patients at risk. *Transfusion (Paris).* mars 2010;50(3):649-55.
133. Sommadossi JP, Carlisle R. Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine for normal human hematopoietic progenitor cells in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 1987;31(3):452-4.
134. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* mars 2016;3(3):e119-127.
135. Locatelli F, Bertaina A, Bertaina V, Merli P. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients - management of infection. *Expert Rev Hematol.* nov 2016;9(11):1093-105.
136. Prébet T, Ladaique P, Ferrando M, Chabannon C, Faucher C, De Lavallade H, et al. Platelet recovery and transfusion needs after reduced intensity conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol.* janv 2010;38(1):55-60.
137. Kong Y, Chang Y-J, Wang Y-Z, Chen Y-H, Han W, Wang Y, et al. Association of an Impaired Bone Marrow Microenvironment with Secondary Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* oct 2013;19(10):1465-73.
138. Sun Y-Q, He G-L, Chang Y-J, Xu L-P, Zhang X-H, Han W, et al. The incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after unmanipulated haploidentical stem cell transplantation. *Ann Hematol.* oct 2015;94(10):1699-705.
139. Chang Y-J, Zhao X-Y, Xu L-P, Zhang X-H, Wang Y, Han W, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. *J Hematol Oncol/J Hematol Oncol.* 2015;8(1):84.

140. Kong Y, Wang Y-T, Hu Y, Han W, Chang Y-J, Zhang X-H, et al. The bone marrow microenvironment is similarly impaired in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients with early and late poor graft function. *Bone Marrow Transplant.* févr 2016;51(2):249-55.
141. Gale RP. Early and late graft-failure after transplants. *Bone Marrow Transplant.* févr 2016;51(2):182-3.
142. Battipaglia G, Ruggeri A, Brissot E, Mamez A-C, Malard F, Belhocine R, et al. Safety and feasibility of romiplostim treatment for patients with persistent thrombocytopenia after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* déc 2015;50(12):1574-7.
143. Tanaka T, Inamoto Y, Yamashita T, Fuji S, Okinaka K, Kurosawa S, et al. Eltrombopag for Treatment of Thrombocytopenia after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* mai 2016;22(5):919-24.
144. Zhao X, Zhao X, Huo M, Fan Q, Pei X, Wang Y, et al. Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigen Antibodies Predict Prolonged Isolated Thrombocytopenia and Inferior Outcomes of Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Immunol Res.* 2017;2017:1-8.
145. Mohty M, Faucher C, Chabannon C, Vey N, Stoppa AM, Ladaique P, et al. CD34(+) immunoselected cells for poor graft function following allogeneic BMT. *Cytherapy.* 2000;2(5):367-70.
146. Larocca A, Piaggio G, Podestà M, Pitto A, Bruno B, Di Grazia C, et al. Boost of CD34+-selected peripheral blood cells without further conditioning in patients with poor graft function following allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* juill 2006;91(7):935-40.
147. Askaa B, Fischer-Nielsen A, Vindeløv L, Hastrup EK, Sengeløv H. Treatment of poor graft function after allogeneic hematopoietic cell transplantation with a booster of CD34-selected cells infused without conditioning. *Bone Marrow Transplant.* mai 2014;49(5):720-1.
148. Klyuchnikov E, El-Cheikh J, Sputtek A, Lioznov M, Calmels B, Furst S, et al. CD34(+)-selected stem cell boost without further conditioning for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* mars 2014;20(3):382-6.
149. Haen SP, Schumm M, Faul C, Kanz L, Bethge WA, Vogel W. Poor graft function can be durably and safely improved by CD34+-selected stem cell boosts after allogeneic unrelated matched or mismatched hematopoietic cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol.* déc 2015;141(12):2241-51.

150. Ghobadi A, Fiala MA, Ramsingh G, Gao F, Abboud CN, Stockerl-Goldstein K, et al. Fresh or Cryopreserved CD34 + -Selected Mobilized Peripheral Blood Stem and Progenitor Cells for the Treatment of Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* juill 2017;23(7):1072-7.

## VI Annexes.

Tableau 5 bis : proportion de patient transfusés en fonction de leur taux en PNN à J60 (255 patients).

	CGR	CGR indép.	p	CP	CP indép	p
<b>PNN &lt; 1 G/L</b>	79%	21%	< 0.001	44%	56%	p = 0.01
<b>PNN ≥ 1 G/L</b>	41%	59%		22%	78%	

Abréviations : J30 : trentième jour post-allogreffe; CGR : concentré de globules rouges; indép : indépendance; CP : concentré de plaquettes d'aphérèse ou mélange de concentré de plaquettes; PNN : polynucléaires neutrophiles.

Tableau 5 ter : proportion de patients transfusés en fonction de leur taux en PNN à J100 (231 patients).

	CGR	CGR indép.	p	CP	CP indép	p
<b>PNN &lt; 1 G/L</b>	76%	24%	p < 0.001	56%	44%	< 0.001
<b>PNN ≥ 1 G/L</b>	37%	63%		18%	82%	

Abréviations : J30 : trentième jour post-allogreffe; CGR : concentré de globules rouges; indép : indépendance; CP : concentré de plaquettes d'aphérèse ou mélange de concentré de plaquettes; PNN : polynucléaires neutrophiles.

Tableau 7 bis : impact du statut hématologique à J30 ajusté selon un modèle de Cox.

J30		PFS			CIR		
		HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<b>Age</b>	(continu)	1.01	(0.99 - 1.02)	0.426	1.00	(0.98 - 1.02)	0.946
<b>DRI</b>							
<b>Faible</b>	(réf : élevé et très élevé)	0.87	(0.44 - 1.74)	0.695	0.26	(0.06 - 1.13)	0.072
<b>Int.</b>	(réf : élevé et très élevé)	0.82	(0.55 - 1.22)	0.329	0.72	(0.41 - 1.25)	0.241
<b>Autres que NMAC</b>	(réf : NMAC)	1.35	(0.93 - 1.97)	0.117	1.41	(0.83 - 2.41)	0.206
<b>HCT-CI ≥ 3</b>	(réf : HCT-CI < 3)	1.28	(0.88 - 1.88)	0.2	0.89	(0.53 - 1.49)	0.66
<b>PNN &lt; 1 G/L</b>	(réf : PNN ≥ 1 G/L)	1.65	(1.07 - 2.56)	0.025	1.02	(0.49 - 2.13)	0.949
<b>Besoin en CGR</b>	(réf : indép. en CGR)	1.42	(0.84 - 2.39)	0.187	1.54	(0.79 - 2.98)	0.204
<b>Besoin en CP</b>	(réf : indép. en CP)	1.21	(0.77 - 1.91)	0.404	0.57	(0.30 - 1.07)	0.079

Abréviations : J30 : 30ème jour post-allogreffe; NRM : mortalité sans rechute; OS : survie globale; HR : hazard ratio; IC 95% : intervalle de confiance à 95%; DRI : disease risk index; NMAC : conditionnement non myélo-ablatif; HCT-CI : Hematopoietic stem Cell Transplantation - Comorbidity Index; PNN polynucléaires neutrophiles; CGR : concentré de globules rouges; CP : mélange de concentré de plaquettes ou concentré de plaquettes d'aphérèse; indép : indépendance; réf : référence.

Tableau 8 bis : impact du statut hématologique à J60 ajusté selon un modèle de Cox.

J60		PFS			CIR		
		HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<b>Age</b>	(continu)	1.01	(0.99 - 1.03)	0.292	1.01	(0.99 - 1.04)	0.317
<b>DRI</b>							
<b>Faible</b>	(réf : élevé et très élevé)	0.68	(0.32 - 1.46)	0.322	0.31	(0.07 - 1.36)	0.122
<b>Int.</b>	(réf : élevé et très élevé)	0.82	(0.53 - 1.27)	0.368	0.70	(0.40 - 1.23)	0.212
<b>Autres que NMAC</b>	(réf : NMAC)	1.27	(0.84 - 1.91)	0.253	1.46	(0.85 - 2.53)	0.173
<b>HCT-CI ≥ 3</b>	(réf : HCT-CI < 3)	1.30	(0.86 - 1.95)	0.21	0.89	(0.52 - 1.53)	0.673
<b>PNN &lt; 1 G/L</b>	(réf : PNN ≥ 1 G/L)	1.78	(1.07 - 2.96)	0.025	1.22	(0.54 - 2.77)	0.633
<b>Besoin en CGR</b>	(réf : indép. en CGR)	0.76	(0.45 - 1.29)	0.308	0.68	(0.35 - 1.32)	0.256
<b>Besoin en CP</b>	(réf : indép. en CP)	3.44	(2.02 - 5.85)	0	0.79	(0.31 - 1.98)	0.61

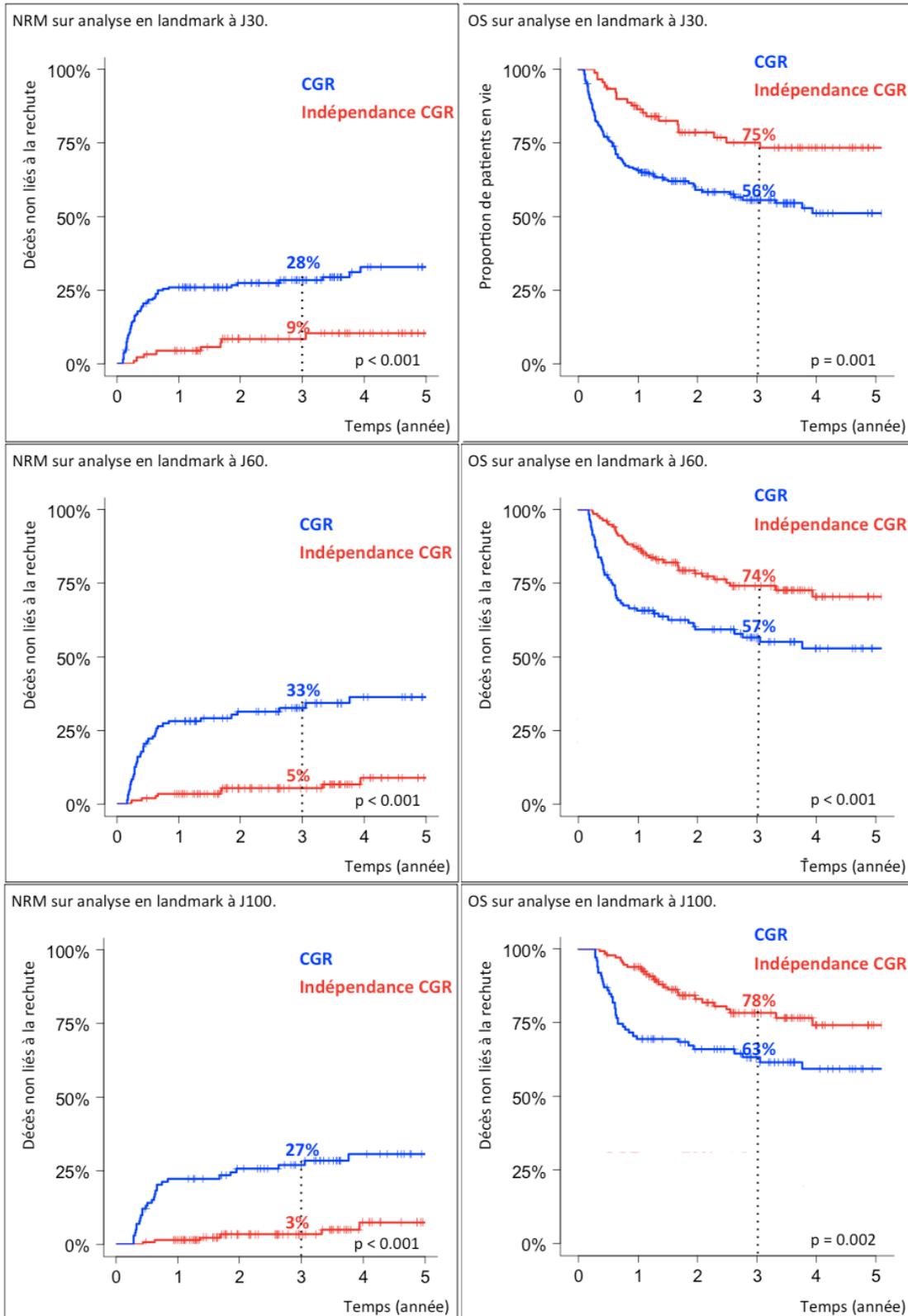
Abréviations : J60 : 60ème jour post-allogreffe; NRM : mortalité sans rechute; OS : survie globale; HR : hazard ratio; IC 95% : intervalle de confiance à 95%; DRI : disease risks index; NMAC : conditionnement non myélo-ablatif; HCT-CI : Hematopoietic stem Cell Transplantation - Comorbidity Index; PNN polynucléaires neutrophiles; CGR : concentré de globules rouges; CP : mélange de concentré de plaquettes ou concentré de plaquettes d'aphérèse; indép : indépendance; réf : référence.

Tableau 9 bis : impact du statut hématologique à J100 ajusté selon un modèle de Cox.

J100		PFS			CIR		
		HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<b>Age</b>	(continu)	1.01	(0.99 - 1.03)	0.316	1.01	(0.98 - 1.03)	0.486
<b>DRI</b>							
<b>Faible</b>	(réf : élevé et très élevé)	0.89	(0.39 - 2.03)	0.79	0.44	(0.10 - 1.96)	0.279
<b>Int.</b>	(réf : élevé et très élevé)	0.81	(0.49 - 1.33)	0.397	0.81	(0.42 - 1.53)	0.513
<b>Autres que NMAC</b>	(réf : NMAC)	1.60	(1.00 - 2.55)	0.049	1.78	(0.97 - 3.28)	0.064
<b>HCT-CI ≥ 3</b>	(réf : HCT-CI < 3)	1.16	(0.71 - 1.89)	0.561	1.02	(0.55 - 1.87)	0.951
<b>PNN &lt; 1 G/L</b>	(réf : PNN ≥ 1 G/L)	1.49	(0.85 - 2.60)	0.165	1.20	(0.51 - 2.80)	0.677
<b>Besoin en CGR</b>	(réf : indép. en CGR)	0.58	(0.30 - 1.13)	0.107	0.46	(0.20 - 1.06)	0.068
<b>Besoin en CP</b>	(réf : indép. en CP)	4.68	(2.37 - 9.24)	0	1.92	(0.71 - 5.13)	0.197

Abréviations : J100 : 100ème jour post-allogreffe; NRM : mortalité sans rechute; OS : survie globale; HR : hazard ratio; IC 95% : intervalle de confiance à 95%; DRI : disease risk index; NMAC : conditionnement non myélo-ablatif; HCT-CI : Hematopoietic stem Cell Transplantation - Comorbidity Index; PNN polynucléaires neutrophiles; CGR : concentré de globules rouges; CP : mélange de concentré de plaquettes ou concentré de plaquettes d'aphérèse; indép : indépendance; réf : référence.

Figure e : impact pronostic du besoin transfusionnel en CGR à J30, J60 et J100 sur la mortalité sans rechute et la survie globale à 3 ans.



## VII Abréviations.

Bu : busulfan

CGR : concentré de globules rouges.

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.

CNT : cellules nucléées totales.

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CsA : ciclosporine A.

CSH : cellule souche hématopoïétique (hematopoietic stem cell)

CSL : cellules souches leucémiques.

CSP : cellules souches périphériques.

Cy : cyclophosphamide.

DLI : donor lymphocyte infusion, infusion de lymphocytes du donneur.

DRI : Disease Risk Index, index de risque de la maladie.

EPO : érythropoïétine.

G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor, facteur de croissance granulocytaire.

GvHa : acute graft versus host disease, maladie du greffon contre l'hôte aiguë.

GvHc : chronic graft versus host disease, maladie du greffon contre l'hôte chronique.

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

GvL : graft versus leukemia, effet du greffon contre la leucémie, par extension, effet du greffon contre la maladie.

Hb : hémoglobine.

HCT-CI : Hematopoietic Cell Transplantation – specific Comorbidity Index, score de comorbidité pré-transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Ig : immunoglobuline ou anticorps.

IPC : Institut Paoli-Calmettes.

HLA : Human Leukocyte Antigen, antigène leucocytaire humain.

LyT : lymphocyte T.

MAC : Myelo-Ablative Conditioning, conditionnement myélo-ablatif.

MAT : Microangiopathie Thrombotique.

MMF : mycophénolate mofétil.

MO : moelle osseuse.

MVO : maladie veino-occlusive.

NFS : numération formule sanguine.

NMAC : Non Myelo Ablative Conditioning, conditionnement non myélo-ablatif.

NRM : Non-Relapse Mortality, mortalité sans rechute.

OS : Overall Survival, survie globale

PGF : Poor Graft Function, mauvais fonctionnement du greffon.

PNN : polynucléaire neutrophile.

PT-Cy : post transplant cyclophosphamide, cyclophosphamide 50 mg/kg à J3 et J4 post greffe.

RIC : Reduced Intensity Conditioning, conditionnement à intensité réduite.

SAL : sérum anti-lymphocytaire.

TPO : thrombopoïétine.

vs. : contre.

## VIII Serment d'Hippocrate.

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

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

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

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

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

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

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



## **Résumé**

### **Introduction.**

La greffe de moelle allogénique avec un donneur haploidentique (Haplo-SCT) est une stratégie alternative de traitement des hémopathies malignes en l'absence de donneur HLA-identique. Si la survie au décours de ces greffes semble prometteuse, la reconstitution hématologique et les cytopénies post-greffe pourraient poser problème. Cette étude vise à évaluer la reconstitution hématopoïétique et l'impact des cytopénies après une Haplo-SCT.

### **Méthode.**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique qui a inclus les patients adultes ayant bénéficié d'une première greffe en Haplo-SCT pour une hémopathie maligne avec un greffon de cellules souches périphériques non T déplété entre janvier 2011 et décembre 2018 et conditionné en non-myéloablatif ou intensité réduite ou myélo-ablatif ou séquentiel avec cyclophosphamide haute dose à 3 et 4 jours post-greffe pour l'immunosuppression. Le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN), de plaquettes (PLT) et d'hémoglobine (Hb) ainsi que le traitement par G-CSF, le besoin transfusionnel en concentré de globules rouges (CGR), et en concentré plaquettaire (CP) ont été analysés parmi les patients sans maladie à 30 jours (J30), 60 jours (J60) et 100 jours (J100) post-greffe. On a ensuite étudié l'impact des cytopénies à J30, J60 et J100 sur le pronostic des patients à 3 ans.

### **Résultats.**

336 patients ont été collectés. 274 patients inclus et analysés à J30, 255 à J60 et 231 à J100. La médiane d'âge est de 61 ans (19 - 75) et le suivi médian est de 39 mois (2 à 87). La durée médiane pour PNN > 0.5 G/L et PLT > 20 G/L est à 22 et 30 jours post-greffe respectivement. La proportion de patients ayant des PNN < 1 G/L, des besoins transfusionnels en CGR et des besoins transfusionnels en CP étaient respectivement de : 18%, 68%, 55% à J30 ; 13%, 46%, 25% à J60 ; 15%, 43%, 23% à J100. On retrouve un impact du statut hématologique à J30 sur la NRM et l'OS à 3 ans puisqu'elle est à 40% vs. 13%,  $p = 0.001$  et 49% vs. 65%,  $p = 0.005$  (PNN < 1 G/L vs. PNN  $\geq$  1 G/L). A 3 ans, la NRM est diminuée (4% vs. 44%,  $p < 0.001$ ) et l'OS est améliorée chez les patients n'ayant pas de besoin transfusionnel en CP à J100 (80% vs. 45%,  $p < 0.001$ ). Ces résultats sont confirmés en analyse multivariée sur la NRM et l'OS. Ainsi, on retrouve, sur la NRM, un impact négatif des PNN < 1 G/L à J30 avec un HR à 2.22,  $p = 0.006$  et sur l'OS avec un HR à 1.65,  $p = 0.039$ . Les besoins transfusionnels en CP à J100 impactent négativement l'OS et la NRM avec un HR à 5.87,  $p < 0.001$  et un HR à 11.01,  $p < 0.001$  respectivement.

### **Conclusion.**

Les cytopénies post- Haplo-SCT ont un impact majeur sur le pronostic (NRM augmentée, OS diminuée) des patients. Des PNN < 1 G/L à J30 ainsi que des besoins transfusionnels en CP à J100 peuvent être considérés comme des facteurs importants de mauvais pronostic en post-allogreffe. Développer une prise en charge diagnostique rapide des cytopénies post- Haplo-SCT, afin d'adapter la prise en charge des patients, paraît indispensable. Une fois les causes classiques de cytopénies traitées, les agonistes de la TPO ou des boosts pourraient être des alternatives thérapeutiques.

**Mots-clés** : greffe allogénique, haploidentique, pronostic, cytopénies, besoins transfusionnels