

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1542

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Sarah GUENOUNOU

Interne des Hôpitaux

LE 30 JUIN 2015

**ROLE PRONOSTIQUE DES MARQUEURS CYTOGENETIQUES ET MOLECULAIRES
SUR LE DEVENIR DE 140 PATIENTS ATTEINTS DE LEUCEMIES AIGÛES
MYELOBLASTIQUES ALLOGREFFES EN PREMIERE REMISSION COMPLETE AU
CHU DE TOULOUSE ENTRE 2000 ET 2012**

DIRECTRICES DE THESE :

MESDAMES LES DOCTEURS CECILE BOREL & ANNE HUYNH

JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL ATTAL	PRESIDENT
MONSIEUR LE PROFESSEUR CHRISTIAN RECHER	ASSESEUR
MONSIEUR LE PROFESSEUR ERIC DELABESSE	ASSESEUR
MADAME LE DOCTEUR CECILE BOREL	ASSESEUR
MADAME LE DOCTEUR ANNE HUYNH	SUPPLEANT



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : JP. VINEL

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépatogastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAUAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépatogastro-Entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie	P.U.	
M. RECHER Ch.	Hématologie	M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr. MESTHE P.

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. BUSCAIL L.	Hépat-Gastro-Entérologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GROLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. GOURDY P.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémi. Eco. de la Santé et Prévention	M. HUYGHE E.	Urologie
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. KAMAR N.	Néphrologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. LARRUE V.	Neurologie	M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. LEVADE T.	Biochimie	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. PLANTE P.	Urologie	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. RITZ P.	Nutrition	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

Remerciements professionnels

A MON PRESIDENT DU JURY,

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL ATTAL

Directeur de l'Institut Universitaire du Cancer Toulouse

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Hématologie

Toulouse

De me faire l'honneur de présider ce jury.

De m'avoir accueillie dans votre service initialement.

On y ressent toujours votre bienveillance.

C'est un plaisir et un honneur de travailler à l'IUC.

A MON JURY DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHRISTIAN RECHER

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Hématologie

Toulouse

De m'avoir proposé ce travail et d'avoir veillé à sa réalisation.

De m'avoir acceptée en hématologie, moi la rhumatologue/interniste perdue.

Pour ta disponibilité, ton encadrement et ta rigueur.

Pour ton soutien et ta confiance.

C'est en partie de ta faute si je suis restée !

MONSIEUR LE PROFESSEUR ERIC DELABESSE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Laboratoire d'Hématologie

Toulouse

D'avoir accepté mon invitation à ce jury de thèse.

De m'avoir accueillie dans votre service.

De faire perdurer la collaboration entre cliniciens et biologistes.

De faire de Toulouse un centre de référence pour le suivi des hémopathies grâce à votre savoir et votre technicité.

A MES DIRECTRICES DE THESE,

MADAME LE DOCTEUR CECILE BOREL

Praticien Hospitalier

Hématologie

Toulouse

D'avoir accepté de diriger ce travail et de l'avoir rendu souple et agréable.
Pour ta disponibilité de chaque instant et ta relecture minutieuse.
Pour ta confiance sur ces derniers mois.
De m'avoir retenue tes soirs de garde dans ton bureau pour refaire le monde.
Et félicitations de faire le grand saut !

MADAME LE DOCTEUR ANNE HUYNH

Praticien Hospitalier

Hématologie

Toulouse

D'avoir également accepté de diriger ce travail.
Pour ta disponibilité à tous les rendez-vous.
Pour ton humeur joyeuse.
Pour ta confiance depuis déjà quelques années.

C'ETAIT UN VERITABLE HONNEUR DE VOUS AVOIR TOUTES LES DEUX DIRECTRICES DE CETTE THESE.

VOUS AVEZ RENDU CETTE ETAPE AGREABLE ET FACILE.

VOUS M'AVEZ MEME PERMIS D'EN RIRE.

FIERE D'ETRE POULINE GREFFEUSE.

RAVIE D'ETRE VOTRE ELEVE.

ET TOUS LES AUTRES,

MERCI À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPE A MA FORMATION

Vous m'avez fait aimer la médecine, et adorer l'hématologie. Merci à tous pour votre patience, votre pédagogie et votre soutien. J'ai beaucoup appris de chacun de vous.

Françoise, Guy Laurent, Lucie, Loïc, Murielle.

MERCI A CEUX QUI SONT DEJA PASSES PAR LA

Suzanne : Merci de ton soutien dans ces derniers instants. Ta patience, ta rigueur, ta disponibilité. Un bel exemple à suivre...

Benjamin : Avec toi, un nouveau super héros chaque jour pour démarrer la journée : les myélo/lymphomateux n'ont qu'à bien se tenir ! Je suis ravie que tu ne sois pas parti pas au pays du rosbif !

Sarah B : Merci d'avoir débuté ce fastidieux travail qu'est la base LAM. Il semble qu'on démarre l'aventure ensemble (je croise fort les doigts). J'espère qu'on va vite apprendre à se connaître.

Muriel : Tu m'as montré la voie au début. Tu m'as mise en confiance. Et du coup je suis restée ! Ravie de pouvoir encore travailler avec toi, même si tu es passée du côté obscur de la force !

MERCI A TOUTE LA BANDE D'HEMATOLOGUES EN HERBE

Merci pour les soirées champagnes, les soirées « hémato pour les nuls », les crémaillères, les apéros impromptus, et j'en passe. J'ai adoré faire mon internat avec vous. J'espère que malgré mon passage « de l'autre côté », je serais toujours des vôtres. Parce que vous le savez bien : « Moi ? J'en suis !!! Qu'est-ce que je ramène ? ».

Caroline : je n'irai plus jamais à une soirée internat sans toi ! Plein de choses à apprendre ! ^^

Marie V (ne surtout pas prononcer après le V...) : Passer des fous rire aux coups de gueule, entre les pauses clopes. Merci d'avoir ensoleillé ce dernier hiver d'internat.

Sarah B : Femme accomplie : interne rigoureuse, copine rigolote, épouse délicate et mère passionnée. Tout est à ta portée. Mais quand vas tu t'arrêter ??

Nouritza : Arrête de t'excuser Nounou !!!

Martin : L'insaisissable Martin. Toujours souriant et de bonne humeur, toujours un mot pour détendre. J'adore !

Anne : Ou comment se rajouter 45 minutes de plus sur la relève de garde/astreinte ! ^^

Pierre Luc : Patience. Un jour toi aussi, tu deviendras grand ! ^^

Noémie et Benoît : Bienvenue ! Et surtout n'ayez crainte, ça passe (presque) tout seul !

MERCI A TOUTES LES PERSONNES QUI ONT FAIT UN ENORME TRAVAIL ET QUI ONT PERMIS L'ELABORATION DE LA BASE DE GREFFE

Emilie Berard, Edwige Yon, Valérie Lauwers-Cances, Alexis Buisson, Christophe Morin.

Audrey Sarry et Nathalie Leclerc pour la gestion des bases.

MERCI A TOUTES LES EQUIPES D'INFIRMIERES ET D'AIDES-SOIGNANTES DU SERVICE, TOUTES UNITES CONFONDUES

Grâce à vous, pour chaque jour de l'internat, aller travailler a été un plaisir. Vous m'avez beaucoup appris, sur ma spécialité, sur les autres, et sur moi.

Je suis désolée par avance pour toutes celles que j'ai pu oublier.

Une spéciale dédicace aux *poulettes d'Ehrlich*. Ma spécialité, c'est grâce à vous. Vous avez lancé le bolide !

Sandra : Dr Proust et sa course folle avec les protocoles antifongiques (celle-là, elle va te rester jusqu'au bout !).

Emilie : Avec moi tu as toujours été droite, même aux plus hautes branches des arbres. Mais avec un peu de chance ce soir... !

Mélina : Kiss kiss love la blonde ! ^^

Laura : Promis bientôt je dirais (presque) toujours oui à toutes tes invitations ! A nous les pique-niques, Tokyo Train, soirées au Bikini et j'en passe.

Enora : Au moins je sais sur qui compter dans mes futures journées de craquages complets ! On se comprend, on échange. Pourvu que ça dure ! Même si je reste profondément touchée par la perte de Guenoubi... RIP.

Anne : Je te souhaite tout le meilleur pour ta prochaine étape de vie. Lâche toi et profite en !

Et tous les autres : **Déborah, Sophie, Natacha, Valérie, Domitille, Marie, Myriam, Pierrette, Framboise, Johanna, Morgan, Mélanie, Nancy, Marion, Alice, Sarah, Amélia, Alexandra, Flavie, Chrystelle, Sébastien, Paul, Joceline, Anne Marie, Sylvie, ...**

Mes coupines greffeuses !!!

Amélie (heureusement que tu es là pour animer mes gardes ! Quand tu veux pour la belle étoile !), **Marina** (Grrrr... encore une photo de vacances !), **Amandine** (mais...t'as un secteur aujourd'hui !?), **Laura C** (petite Laura ne se laisse pas faire), **Laura V, Marie R** (ou comment faire les trans en fou rires !), **Marie P, Marie P** (l'autre), **Elodie, Caro, Julie, les 2 Audrey, Laurianne, Séverine, Adeline** (garde la confiance ! L'avenir est dans tes mains, et les tiennes sont en or), **Bettina** (personnellement, j'attends toujours de voir si t'es cap !), **Agnès** (toujours en sourire et de bonne humeur), **Ophélie** (encore une fois, toutes mes félicitations !), **Jennifer** (arrête de t'excuser toi aussi !), **Noémie, Lilia, Alysson, Mylène, Bénédicte, Elodie...**

Et la fine équipe Jolly^{ienne}

Tiphaine (mais pourquoi tu t'en vaaaaaasss.....), **Mathilde, Sandra, Laure, Cécilia, Aurore, Mariama, Manue, Laurence, Julia, Valérie** (et toutes ces heures passées à faire notre psychologie de comptoir), **Sam, Flo, Chrystel, Isa, Benoît , ...**

Les filles de l'accueil et de la coordination

Des petites mains indispensables pour le bon fonctionnement des services. Merci pour votre anticipation de tous les jours !

Céline, Nadia, Cathy, Natacha, Maryse, Dominique Fabienne pour les commandes de dossiers.

Remerciements personnels

A L'HOMME DE LA SITUATION

Pierre : Au début, j'étais partie en roue libre. Mais tu n'as pas eu peur de monter à bord. Tu m'as aidé à reprendre la main. Tu me soutiens. Tu m'encourages. Tu me comprends. Tu m'anticipes. Tu m'épates ! Et depuis, toi et moi, bah ça roule... et pour toujours. « Hey bébé... Bébé... tu sais quoi ?... »

« *MA QUE LA FAMILIA !* »

Maman : Que dire à sa mère... MERCI. Mais un merci vrai, franc, dépouillé, tout nu. Merci d'être là. Merci de croire en moi. Merci de ton soutien. On ne se le dit pas assez, alors comme c'est jour de fête, profitons en : je t'aime maman !

Papa : Au final, et malgré tout, tu n'es jamais très loin.

LES « BRO' & C^{IE} » :

Alex & Virginie : Petit frère a bien grandi. Maintenant petit frère prête son canapé pour les formations de sa grande sœur à Paris. Avec une tête blonde à côté. On a encore beaucoup de choses à partager ensemble. Bisous petit Bro' (et petite Sis').

Karim & Michaela & Elisa : A chaque fois que je vous vois ; un nouveau projet, un nouveau défi. Un grand frère toujours dans le challenge. Mais celui de cette année est de taille : devenir Papa !!! Je te souhaite tout le bonheur du monde avec tes nouvelles Madame et Mademoiselle Guenounou !!! ^^

Sam' : Merci pour toutes tes petites aides au quotidien. T'es toujours dans le coin pour nous. Et mine de rien, toutes ces petites aides additionnées... Bah ça fait la masse ! Bisous grand Bro'.

Merci à tous les autres pour votre soutien de près ou de loin : **Françoise, Marie Claude, Albert, Monique, Claude, Benoît, Cécile, Séverine, Jérémie, Thierry, Edith.**

Une pensée toute particulière à toute **ma famille en Tunisie**. Ne jamais oublier d'où l'on vient...

A MES « CHARLIES ANGELS » (PARCE QU'ON A TOUS NOS PREFEREES)

Céline : Ma choubidou, les mots me manquent. Merci pour ton soutien et surtout ton amitié sans limite. Je t'adore. J'apprends beaucoup de toi. Toi aussi t'es un peu mon éponge ! Le meilleur arrive pour toi, j'en suis sûre. Tu as tellement d'amour à donner...

Fanny : Avec toi, c'est un peu « n'importe où n'importe quand ! ». Je partirai au bout du monde les yeux fermés, ou ... à Strasbourg ! Pour le coup, cette destination, c'est toi qui l'as choisi ! Et tu m'as l'air d'y être bien. ^^ Notre complicité me manque. Tu n'as pas idée... Besos guapa !

Marine : Rencontre improbable un dimanche de garde à l'internat de Purpan déserté. Et depuis, des soirées déjantées, des fous rires, des rencontres, de l'émotion. Mais comme l'internat a été tellement plus fun grâce à toi ! Et de retour sur la Villa Tolosa : ma qué ça wa êtwe bienw de se wetwouver toutes lew deuw ! Kiss Darling ! (ça, c'est pour l'écossais en jupe à côté de toi !).

MERCI À TOUS CEUX QUE J'AI CROISE PENDANT CES CINQ ANNEES D'INTERNAT

Marijke (& Baptiste) : Tu fais partie de mes premières co-internes. Tu as été une béquille sur laquelle j'ai pu compter dans les premières galères. Puis tu es surtout devenue une amie. La fin de l'internat nous a un peu éloigné, mais ça n'est que partie remise ! Bisous ma bellotte, et à ton guitariste fou !

Claire (& Stéphane & Arthur) : Délicate et bornée, un mélange inattendu quand on te rencontre au début ! Tu sembles complètement épanouie. Quel bonheur de voir ta petite famille. Faudra quand même que je viennes voir la bestiole !

Anne Pascale : Faut absolument qu'on aille faire une *moon walk* ensembles ! Je suis sûre que tu deviendras pro en moins de deux !

Charlotte : Quelle que soit la voie que tu choisiras, tu feras un excellent médecin. Tu es rigoureuse, intéressée, patiente, accessible. J'ai confiance en toi.

Le petit Nicolas : Petit poisson rouge deviendra grand requin blanc. « C'est comme ça qu'est-ce que j'y peux, faudrait savoir ce que tu veux... ».

Et les autres : **Anne Laure, Gwendoline, Cécile L, Godelieve, Thibault.**

MERCI A MES PARTENAIRES DE M2

Cette année universitaire aura été plus légère, grâce à vous !

Camille (& Céline & Victor), **David, Michaël, Pierre Paul, Régis.**

LES EXTERIEURS

Du : pffff... nan mais regarde ton fut mec !

Aubin & Florence : alors comme ça vous nous quittez bande de sagouins ! On a intérêt à être invités à la Féria de Bessan et la fête de St Thibéry. Et que le meilleur gagne ! ^^

UNE PENSEE A TOUS CEUX QUI SONT LOIN

Mathilde, Louise, Ludo et Sixtine, Raph, Gabi et Chloé (et le petit Nathan), **Ben, Malex, Valou, Laëti, Claire, Nico.**

« MON PERE DISAIT TOUJOURS :
DANS LA VIE Y' A PAS DE GRAND, Y' A PAS DE PETIT ;
LA BONNE LONGUEUR POUR LES JAMBES,
C'EST QUAND LES PIEDS TOUCHENT BIEN PAR TERRE. »

COLUCHE
L'ETUDIANT
1989

Serment de l'Ordre des Médecins (1996)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**ROLE PRONOSTIQUE
DES MARQUEURS CYTOGENETIQUES ET MOLECULAIRES
SUR LE DEVENIR DE 140 PATIENTS
ATTEINTS DE LEUCEMIES AIGÜES MYELOBLASTIQUES
ALLOGREFFES EN PREMIERE REMISSION COMPLETE
AU CHU DE TOULOUSE
ENTRE 2000 ET 2012**

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS RECURRENTES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : LEUCEMIES AIGÜES MYELOÏDES	1
I. Définition.....	1
II. Épidémiologie	1
III. Physiopathologie.....	2
IV. Diagnostic et facteurs pronostiques	3
A. Signes cliniques	3
B. Cytologie	4
1. Anomalies cytologiques	4
2. Classification French-American-British.....	4
C. Immunophénotypage	6
D. Cytogénétique.....	7
E. Biologie moléculaire	8
1. FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3).....	8
2. Nucléophosmine (NPM1).....	9
3. CCAT/enhancer binding protein (CEBPA).....	9
4. Autres mutations	9
i. Isocitrate déshydrogénase (IDH1 et 2)	9
ii. DNA Méthyl transférase 3A (DNMT3A).....	10
iii. Ten-Eleven translocation Gene 2 (TET2).....	10
V. Classifications actuelles et stratification pronostique	11
A. Classification OMS 2008	11
B. Classification de l'European LeukemiaNet.....	13
VI. Traitement.....	14
A. Traitement d'induction.....	14
1. Aracytine.....	15
2. Anthracyclines.....	15
3. Lomustine / CCNU.....	16
B. Traitement de consolidation	17
1. Chimiothérapie exclusive.....	17
2. Allogreffe.....	17
3. Autogreffe.....	18
C. Traitement d'entretien	18
VII. Réponses au traitement/Rechute.....	19
VIII. Stratégies thérapeutiques : place de l'allogreffe en traitement de post induction	20
A. Pronostic favorable.....	21
B. Pronostic intermédiaire	22
C. Pronostic défavorable	23
DEUXIEME PARTIE : ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES.....	24
I. Définition.....	24
II. Historique.....	25
III. Indications.....	26
IV. Sources cellulaires	28
A. La moelle osseuse.....	28
B. Les Cellules Souches Périphériques.....	28
C. Le sang placentaire	29
D. Choix de la source de CSH	30
V. Compatibilité	32
A. Système HLA ou CMH	32
B. Système ABO	34

C.	mHC	35
VI.	Choix du donneur.....	36
A.	Donneur géno-identique	37
B.	Donneur phéno-identique	37
C.	Donneurs alternatifs	38
1.	<i>Donneur incompatible</i>	38
2.	<i>Sang placentaire</i>	39
3.	<i>Donneur haplo-identique</i>	40
VII.	Conditionnements.....	41
A.	Conditionnement myéloablatif.....	42
B.	Conditionnement atténué.....	42
C.	Conditionnement non myéloablatif.....	43
D.	Conditionnement séquentiel.....	43
VIII.	Score de comorbidité.....	43
IX.	Complications les plus fréquentes de l'allogreffe de CSH.....	45
A.	Complications immunologiques.....	45
1.	<i>Rejet</i>	45
2.	<i>Réaction du greffon contre l'hôte</i>	45
i.	Réaction aigüe du greffon contre l'hôte	46
ii.	Réaction chronique du greffon contre l'hôte	48
B.	Infectieuses.....	50
1.	<i>Bactériennes</i>	51
2.	<i>Virales</i>	52
i.	Cytomégalovirus.....	52
ii.	Epstein Barr Virus	53
iii.	Herpes Simplex Virus.....	53
3.	<i>Fongiques</i>	54
4.	<i>Parasitaires</i>	56
C.	Toxicités liées au conditionnement	57
1.	<i>Syndrome d'Obstruction Sinusoïdal</i>	57
2.	<i>Microangiopathie Thrombotique</i>	59
D.	A long terme.....	60
1.	<i>Complications physiques</i>	60
2.	<i>Cancers secondaires</i>	61
3.	<i>Complications psycho-sociales</i>	61
	OBJECTIFS DE L'ETUDE	62
I.	Rôle pronostique des marqueurs cytogénétiques et moléculaires	62
II.	Evaluation des pratiques	62
	PATIENTS ET METHODES	63
I.	Population de l'étude	63
II.	Définitions	64
III.	Recueil et saisie des données.....	64
IV.	Méthodes d'analyses statistiques	65
	RESULTATS	66
I.	Caractéristiques de la population	66
A.	Caractéristiques au diagnostic de la LAM	67
1.	<i>Caractéristiques cliniques</i>	67
2.	<i>Caractéristiques biologiques</i>	68
3.	<i>Classification ELN</i>	71
B.	Caractéristiques de traitement de post induction avant l'allogreffe de CSH	71
C.	Caractéristiques hématologiques au bilan pré-greffe	72
D.	Caractéristiques de greffe.....	74
1.	<i>Délai entre l'obtention de la rémission complète et la réalisation de la greffe</i>	74
2.	<i>Données de greffe</i>	75
3.	<i>Richesses des greffons de MO et de CSP</i>	77

4.	<i>Prophylaxie de la GVH</i>	77
E.	Hospitalisation de greffe et au décours	78
1.	<i>Reconstitution hématologique</i>	78
2.	<i>Besoins transfusionnels</i>	79
3.	<i>Caractéristiques hématologiques à J100</i>	79
4.	<i>Complications immunologiques</i>	81
i.	Rejet.....	81
ii.	GVH aigüe.....	81
iii.	GVH chronique.....	82
iv.	Arrêt de la ciclosporine.....	83
5.	<i>Complications infectieuses</i>	84
i.	Infections bactériennes	84
ii.	Infections virales.....	84
iii.	Infections fongiques.....	86
iv.	Infections parasitaires	86
6.	<i>Syndrome Obstructif Sinusoïdal</i>	86
7.	<i>Cancer secondaire</i>	86
F.	Rechute.....	87
G.	Décès	87
1.	<i>Taux de décès</i>	87
2.	<i>Causes de décès</i>	88
II.	Survie sans évènement	89
A.	Analyse univariée	89
1.	<i>Variable quantitative continue</i>	89
2.	<i>Variables qualitatives</i>	90
B.	Analyse multivariée.....	96
C.	Courbe de survie sans évènement	97
III.	Survie globale.....	98
A.	Analyse univariée	99
1.	<i>Variable quantitative continue</i>	99
2.	<i>Variables qualitatives</i>	99
B.	Analyse multivariée.....	105
C.	Courbe de survie globale.....	106
IV.	Incidence cumulée de rechute	107
A.	Analyse univariée	107
1.	<i>Variable qualitative continue</i>	107
2.	<i>Variables quantitatives</i>	108
B.	Analyse multivariée.....	109
C.	Courbe de l'incidence cumulée de rechute	110
V.	Incidence des complications en post allogreffe	111
VI.	Impact des complications en post allogreffe sur la mortalité non liée à la rechute	112
A.	Analyse univariée.....	112
B.	Taux global de mortalité non liée à la rechute	114
VII.	Analyses supplémentaires sur le statut CMV-/-	115
A.	Caractéristiques de la population	115
B.	Survie sans évènement	116
C.	Survie globale.....	117
D.	Incidence cumulée de rechute	117
E.	Décès	118
DISCUSSION		119
CONCLUSION		136
BIBLIOGRAPHIE		138

ABREVIATIONS RECURRENTES

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AraC : Aracytine

BCR : *B Cell Receptor*

BGN : Bacille Gram Négatif

Bu : Busulfan

CBF : *Core Binding Factor*

CCNU : N-(2-Chloroethyl)N'-Cyclohexyl-N-nitroso-urée : Lomustine

CD : Antigènes de surface appelés *Cluster of Differentiation*

CEBPA : *CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha*

CGA : Culot Globulaire Adulte

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIVD : Coagulation Intra-vasculaire Disséminée

CMV : *Cytomégalo*virus

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CP : Concentré Plaquettaire

CPA : Cellule(s) Présentatrice(s) d'Antigène(s)

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

CSP : Cellules Souches Périphériques

Cy : Cyclophosphamide

D : Donneur

DC : Cellules Dendritiques (*Dendritic cells*)

DLI : Injection de lymphocytes du donneur (*Donor Lymphocyte Infusion*)

DNMT3A : *DNA Methyl Transferase 3A*

EBV : *Epstein-Barr Virus*

EFS : Survie sans évènements (*Event Free Survival*)

F : Femme

FAB : *French-American-British*

FISH : *Fluorescence In Situ Hybridization*

Flu : Fludarabine

FLT3-ITD : *Fms-Like Tyrosine kinase 3-Internal Tandem Duplication*

GB : Globules blancs

G-CSF : *Granulocyte-Colony Stem Factor*

GVH : Réaction du greffon contre l'hôte (*Graft Versus Host*)

GVHa : Réaction aigüe du greffon contre l'hôte

GVHc : Réaction chronique du greffon contre l'hôte

GVL : Réaction du greffon contre la leucémie (*Graft versus Leukemia*)

H : Homme

Hb : Hémoglobine

HR : *Hazard Ratio*

HHV6 : 6^{ème} Herpès virus humain (*Human Herpes Virus*)

HLA : Complexe majeur d'histocompatibilité de l'Homme (*Human Leucocyte Antigen*)

HSV : *Herpes Simplex Virus*

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

ICT : Irradiation Corporelle Totale

Ida : Idarubicine

IDH : *Isocitrate Déshydrogénase*

IFI : Infection Fongique Invasive

IFN : Interféron

IgIV : Immunoglobulines Intra-Veineuses

IL : Interleukines

IP : Indice de Performance de l'OMS

IQ : Intervalle Interquartile

IRA : Insuffisance Rénale Aigüe

LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aigüe Myéloblastique

LB : Lymphocyte B

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LDH : Lactate Déshydrogénase
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
LNH : Lymphome Non Hodgkinien
LT : Lymphocyte T
MAC : Conditionnement myéloablatif (*Myeloablative Conditioning*)
MAT : Microangiopathie Thrombotique
Mel : Melphalan
mHC : Complexe mineur d'Histocompatibilité
MMF : Mycophénolate Mofétil
MO : Moelle Osseuse
MPO : Myéloperoxydase
MTX : Méthotrexate
MVO : Maladie Veino-Occlusive
n : Nombre de patients
NK : Lymphocyte Natural Killer
NMA : Conditionnement non myéloablatif (*Non Myeloablative Conditioning*)
NPM1 : Nucléophosmine
NRM : Mortalité non liée à la rechute (*Non Relapse Mortality*)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OS : Survie globale (*Overall Survival*)
p : Puissance statistique du test

PCR : *Polymerase Chain Reaction*
PNN : Polynucléaire Neutrophile
PTLD : Syndrome de lymphoprolifération post transplantation (*Post Transplantation Lymphoproliferative Disorders*)
R : Receveur
RC : Réponse Complète
RCi : Réponse complète avec reconstitution imparfaite de l'hémogramme
RIC : Conditionnement d'intensité réduite (*Reduced Intensive Conditioning*)
SAL : Sérum Anti-Lymphocytaire
SARM : *Staphylococcus aureus* Méricilline Résistant
SMD : Syndrome Myélodysplasique
SMP : Syndrome Myéloprolifératif
SNC : Système Nerveux Central
SOS : Syndrome d'Obstruction Sinusoïdal
TBI : Irradiation corporelle totale (*Total Body Irradiation*)
TCR : *T Cell Receptor*
TET2 : *Tet oncogene family member 2*
TNF α : *Tumor Necrosis Factor alpha*
USP : Unité de Sang Placentaire
VZV : *Varicella Zoster Virus*

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : LEUCEMIES AIGÜES MYELOÏDES

I. Définition

Les Leucémies Aigües Myéloïdes ou Myéloblastiques (LAM) sont un groupe hétérogène de maladies. Elles sont définies par une prolifération clonale de progéniteurs hématopoïétiques bloqués dans leur différenciation. Ces cellules tumorales sont également appelées blastes (Estey and Dohner, *Lancet* 2006). Elles se développent dans la moelle osseuse à partir de cellules immatures, dites cellules souches leucémiques. Elles présentent un degré de maturation variable.

Les cellules tumorales dérivant du clone leucémique envahissent la moelle. Elles entraînent une altération de l'hématopoïèse normale et une insuffisance médullaire. Il s'ensuit une accumulation de cellules malignes avec envahissement consécutif de la moelle puis du sang.

II. Épidémiologie

Les LAM sont les leucémies aigües de l'adulte les plus fréquentes (80%). Toutefois, elles restent des cancers relativement rares, avec une incidence d'environ 3% de tous les cancers confondus (*SEER: Surveillance, Epidemiology End Result Program*, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>). L'incidence de la LAM augmente avec l'âge. En France, l'incidence est estimée à 2,6 cas pour 100 000 habitants par an chez les hommes et 2,3 cas pour 100 000 habitants par an chez les femmes (Rapport de l'Institut de Veille Sanitaire, Monnereau, 2013). Le sex-ratio est de 1,1 et l'âge médian au diagnostic est de 71 ans. La fréquence des LAM a tendance à augmenter, parallèlement au vieillissement de la population.

Les facteurs de risque des LAM de l'adulte sont peu nombreux. Dans une grande majorité de cas, aucune étiologie n'est retrouvée. La maladie est alors appelée « *de novo* ». Des affections constitutionnelles comme la trisomie 21 ou l'anémie de Fanconi sont associées à un risque accru de LAM. Des facteurs de risque liés à l'exposition à des produits toxiques, tels que le benzène, les solvants organiques ou les radiations ionisantes, augmentent la fréquence d'apparition des LAM (Travis et al., *Leukemia & lymphoma* 1994). Des chimiothérapies anticancéreuses comme les agents alkylants, ou encore les inhibiteurs de la topoisomérase-II, peuvent également entraîner des LAM (Smith et al., *Blood* 2003). La maladie est dite alors « secondaire », bien que pouvant présenter les mêmes caractéristiques que les LAM de novo. Certaines maladies hématologiques peuvent évoluer en LAM secondaires, comme les myélodysplasies ou les syndromes myéloprolifératifs.

III. Physiopathologie

Les LAM sont des pathologies malignes clonales où les cellules ont acquis des propriétés tumorales les distinguant des cellules hématopoïétiques normales : blocage de différenciation, excès d'autorenouveauement et de prolifération, résistance à la mort cellulaire, dissémination, instabilité génomique, altération des voies métaboliques, migration et adhésion des cellules leucémiques.

Gilliland et al. suggèrent une leucémogénèse en 2 étapes (figure 1) (*Gilliland and Griffin, Blood 2002*). La première étape est l'acquisition de mutations dites de classe I. Ces mutations confèrent à la cellule un avantage de prolifération et de survie et/ou de résistance à l'apoptose, conduisant à l'expansion clonale au détriment des cellules médullaires normales. Elles sont responsables d'une activation constitutive des voies de signalisation intracellulaire, via *RAS* ou des récepteurs de type tyrosine kinase comme *FLT3* et *c-KIT*. L'étape suivante est la survenue d'une mutation de classe II qui permet de bloquer la différenciation cellulaire à un stade immature, et d'acquérir une capacité d'autorenouveauement. Il s'agit soit de mutations aboutissant à un produit de fusion de deux gènes, comme par exemple *RUNXT1/RUNX1* dans la translocation t(8;21), *CBFB/MYH11* dans l'inversion du chromosome 16, *PML/RARA* dans la translocation t(15;17), soit de mutations ponctuelles, comme celle du gène *CEBPA*. Ces deux mutations de classe I et II sont nécessaires au développement de la LAM. En effet, l'acquisition d'un seul type de mutation n'est pas suffisante pour induire un processus tumoral dans des modèles murins (*Kelly et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2002*).

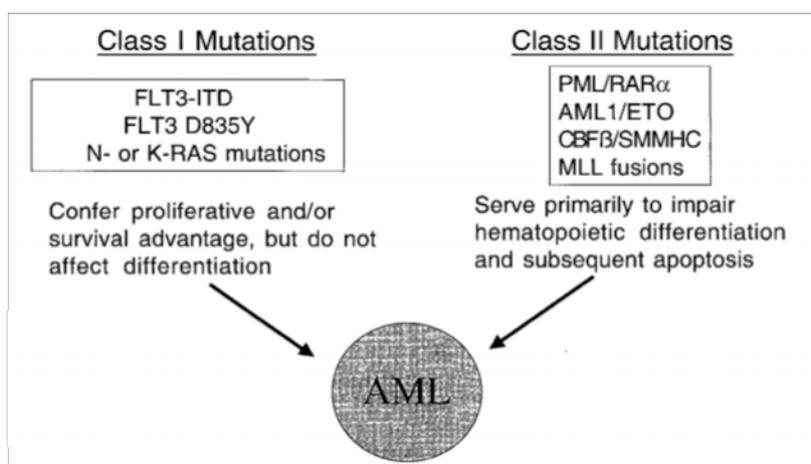


Figure 1 : Mutations de classe I et II intervenant dans la leucémogénèse (*Gilliland and Griffin, Blood 2002*).

Depuis, les techniques de séquençage génomique ont permis d'identifier de nombreuses mutations, notamment de certains gènes modulateurs de l'expression génique comme : *ASXL1*, *EZH2*, *MLL*, *DNMT3A*, *TET2*, *IDH1* et 2. Ces gènes étant impliqués dans la régulation épigénétique, leurs mutations pourraient favoriser l'expression de protéines oncogéniques et contribuer à une certaine instabilité génétique (*Dombret, Blood 2011*; *Shih et al., Nature reviews Cancer 2012*; *Woods and Levine, Immunological reviews 2015*). Ainsi, le nombre de classes de mutations ne cesse de s'accroître, en parallèle des découvertes de nouvelles anomalies génomiques dans les cellules de LAM (figure 2) (*Meyer and Levine, The lancet oncology 2014*). La présence simultanée de plusieurs de ces mutations est en faveur

d'un processus de leucémogénèse en plusieurs étapes, avec acquisition de plusieurs évènements oncogéniques à partir d'un clone souche leucémique. Toutes les LAM n'ont cependant pas ce type de mutation, prouvant bien que les mécanismes de la leucémogénèse ne sont pas encore tous élucidés.

Analysis	Before 2008	2008-12	From 2013	Prevalence in AML (%)
	Cytogenetic and molecular genetic analysis	Next-generation sequencing approaches	The Cancer Genome Atlas project	
Functional groups	Class I: activated signalling— eg, <i>FLT3</i> , <i>KIT</i> , <i>RAS</i> mutations	Class I: activated signalling—eg, <i>FLT3</i> , <i>KIT</i> , <i>RAS</i> mutations	Class 1: transcription factor fusions— eg, t(8;21), t(16;16), t(15;17), <i>MLL</i> fusions	18%
			Class 2: nucleophosmin 1, <i>NPM1</i> mutations	27%
			Class 3: tumour suppressor genes— eg, <i>TP53</i> , <i>WT1</i> , <i>PHF6</i> mutations	16%
	Class II: transcription and differentiation— eg, t(8;21), t(16;16), t(15;17) <i>CEBPA</i> mutations	Class II: transcription and differentiation—eg, t(8;21), t(16;16), t(15;17), <i>CEBPA</i> , <i>RUNX1</i> mutations	Class 4: DNA-methylation-related genes: DNA hydroxymethylation— eg, <i>TET2</i> , <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> DNA methyltransferases eg, <i>DNMT3A</i>	44%
			Class 5: activated signalling genes— eg, <i>FLT3</i> , <i>KIT</i> , <i>RAS</i> mutations	59%
			Class 6: chromatin-modifying genes, eg, <i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> mutations, <i>MLL</i> fusions, <i>MLL</i> partial tandem duplications	30%
	Class III: epigenetic modifiers— eg, <i>TET2</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>ASXL1</i> mutations	Class III: epigenetic modifiers— eg, <i>TET2</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>ASXL1</i> mutations	Class 7: myeloid transcription factor genes— eg, <i>CEBPA</i> , <i>RUNX1</i> mutations	22%
			Class 8: cohesin-complex genes— eg, <i>STAG2</i> , <i>RAD21</i> , <i>SMC1</i> , <i>SMC2</i> mutations	13%
			Class 9: spliceosome-complex genes— eg, <i>SRSF2</i> , <i>U2AF35</i> , <i>ZRSR2</i> mutations	14%

Figure 2 : Classes de mutations intervenant dans la leucémogénèse (Meyer and Levine, *The lancet oncology* 2014).

IV. Diagnostic et facteurs pronostiques

A. Signes cliniques

Les principales manifestations cliniques des LAM sont les conséquences de l'insuffisance médullaire. En effet, on peut retrouver les symptômes du syndrome anémique (pâleur, asthénie, tachycardie, dyspnée, angor d'effort...), un syndrome hémorragique secondaire à la thrombopénie et des infections consécutives de la leuconéutropénie.

Un syndrome tumoral est parfois associé. L'infiltration tumorale peut entraîner une hypertrophie gingivale ou une infiltration des organes lymphoïdes secondaires (hépatomégalie, splénomégalie, adénopathies). Il peut également exister des atteintes cutanées spécifiques ou paranéoplasiques (leucémides, syndrome de Sweet, dermatose neutrophilique), ou plus rarement du système nerveux central (syndrome méningé, hypoesthésie de la houppe du menton). De manière exceptionnelle, des tumeurs myéloïdes de localisation extra-médullaire, sans atteinte hématopoïétique associée, donnent des symptômes spécifiques à leur localisation. Ces tumeurs myéloïdes sont également appelées sarcomes myéloïdes, chloromes ou sarcomes granulocytaires.

Enfin, la LAM peut se révéler par des complications engageant le pronostic vital à court terme : la leucostase, la coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) et le syndrome de lyse tumoral.

Toutefois, dans un certain nombre de cas le patient peut être asymptomatique. Le diagnostic est alors suspecté uniquement sur les anomalies de l'hémogramme.

B. Cytologie

1. Anomalies cytologiques

Les cytopénies, isolées mais plutôt associées, sont les principales anomalies de l'hémogramme faisant suspecter une LAM. Une blastose circulante peut également être présente, parfois responsable d'une hyperleucocytose si celle-ci est très élevée.

En cas de suspicion diagnostique, l'examen de référence est le myélogramme. Il doit être réalisé par ponction sternale ou iliaque. Le seuil retenu par l'OMS pour la définition de la leucémie aigüe est une blastose médullaire supérieure ou égale à 20% sur le frottis médullaire. Celle-ci se recherche au microscope optique après coloration de la lame au May-Grüwald Giemsa (Jaffe, *Lyon : IARC Press* 2001). Du fait de l'origine myéloïde, on peut parfois retrouver des granulations ou des corps d'Auer dans le cytoplasme des cellules blastiques. En fonction des sous-types de LAM, les blastes peuvent être accompagnés d'autres cellules, comme des monocytes ou des promonocytes.

Il est parfois retrouvé de manière associée des signes de dysmyélopoïèse (dysgranulopoïèse, dysérythroïèse, dysmégacaryopoïèse) ou de myélofibrose (dacryocytes, érythromyélie) permettant d'indiquer l'origine secondaire de la LAM.

2. Classification *French-American-British*

Les LAM ont longtemps été classées uniquement sur l'aspect morphologique des cellules leucémiques. Mise au point en 1976, la classification *French-American-British* (FAB) permet de classer les LAM par la morphologie des cellules leucémiques retrouvées dans la moelle osseuse et dans le sang (Bennett et al., *British journal of haematology* 1976). Les cellules étant bloquées à un stade donné de la différenciation granulocytaire, elles sont classées par analogie avec les cellules de la myélopoïèse normale. Huit catégories sont ainsi définies, allant de 0 à 7 (tableau 1).

Les critères cytologiques sont couplés à des examens de cytochimie recherchant une activité myéloperoxydase des cellules leucémiques pour affirmer leur caractère myéloïde ou une réaction des butyrate estérases montrant l'origine monoblastique des blastes.

La classification FAB a ensuite été utilisée au niveau international. Bien que cette classification reconnaisse l'hétérogénéité morphologique des LAM, elle ne reflète pas toujours la diversité clinique et génétique de la maladie. Elle apporte peu d'information quant au pronostic de la LAM. La corrélation morphologie-génétique est toutefois valable pour les leucémies aigües promyélocyaires (LAM3 à t(15;17)(q22;q12)) et pour les leucémies myélomonocytaires avec éosinophiles anormaux [LAM4Eo à inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22)] mais pas pour les autres sous-types FAB. Les sous-types FAB M6 et M7 sont fréquemment associés à des anomalies cytogénétiques défavorables et un statut secondaire. Cependant, l'impact pronostique intrinsèque du sous-type FAB n'est pas toujours retrouvé dans les analyses multivariées (Oki et al., *Blood* 2006; Santos et al., *Leukemia* 2009; Walter et al., *Blood* 2013). C'est pourquoi de nouvelles classifications sont actuellement utilisées. Ces classifications sont basées sur la cytogénétique et la biologie moléculaire. Elles évoluent au gré de la découverte de l'impact pronostique de ces anomalies sur de larges séries de patients.

Sous type FAB	Description	Caractéristiques cytologiques
LAM 0	Indifférenciée	Blastes sans grain, sans corps d'Auer, de morphologie myéloïde ou indifférenciée MPO négatif
LAM 1	Sans maturation granuleuse	Myéloblastes peu ou pas granuleux < 10% de la lignée granuleuse Chromatine fine et nucléolée, forme régulière du noyau Cytoplasme abondant et basophile ± corps d'Auer MPO positif
LAM 2	Avec maturation granuleuse t(8;21)(q22;q22)	Myéloblastes souvent granuleux (granulations azurophiles) ± corps d'Auer <10% de la lignée granuleuse MPO positif Blastes de grande taille, cytoplasme abondant, basophile Granulations azurophiles, corps d'Auer longs et fins Dysgranulopoïèse associée (cytoplasme couleur chamois, segmentation anormale du noyau)
LAM 3	Promyélocytaire LAM 3 variante	Blastes hypergranuleux Granulations azurophiles nombreuses et volumineuses Corps d'Auer en fagots, noyau souvent bilobé MPO positif Hyperleucocytose à l'hémogramme Forme microgranulaire Noyau bilobé en ailes de papillon ± fagots de corps d'Auer
LAM 4	Myélomonocytaire	Monocytes et promonocytes, monoblastes ≥ 20% de blastes + promonocytes médullaires ou sanguins ≥ 20% de cellules à différenciation granulocytaire ≥ 20% de cellules à différenciation monocytaire dans la moelle ou ≥ 5 G/L de monocytes dans le sang
LAM 4Eo	Myélomonocytaire à éosinophilie	Composante éosinophile > 5% dans la moelle Granulations anormales violettes, parfois défaut de segmentation nucléaire
LAM 5A/5B	Monoblastique sans maturation/avec maturation	Monoblastes ± promonocytes dans le sang et la moelle ≥ 80% de cellules monocytaire dans la moelle Lignée granulocytaire < 20% Blastes de grande taille à cytoplasme basophile, émettant parfois un pseudopode MPO variable Butyrates estérases positifs
LAM 6	Erythroïde	≥ 50% de la lignée érythroïde ≥ 20% de blastes non érythroïdes, blastes d'allure myéloblastique, dysmyélopoïèse
LAM 7	Mégacaryoblastique	Blastes de morphologie hétérogène, parfois expansions cytoplasmiques Myélofibrose fréquente MPO négatif

Tableau 1: Classification *French-American-British (FAB)* (Bennett et al., *British journal of haematology* 1976).

C. Immunophénotypage

L'immunophénotypage permet de confirmer la nature myéloïde de la leucémie aigüe en déterminant les antigènes de surface des cellules blastiques. L'analyse de ces marqueurs se fait par cytométrie en flux. Les cellules blastiques ont souvent un phénotype aberrant les distinguant des cellules immatures normales. Ces aberrations phénotypiques peuvent être :

- des expressions de marqueurs de surface non myéloïdes ou habituellement non présents sur les cellules myéloïdes
- des surexpressions ou pertes d'expression de certains antigènes
- la présence simultanée de marqueurs de différenciation précoce et tardive
- l'absence de marqueurs spécifique de lignée myéloïde.

Les marqueurs des précurseurs immatures sont CD34, HLA DR et myéloperoxydase (MPO) intra-cytoplasmique. Les autres marqueurs précoces de la différenciation myéloïdes sont CD13, CD33 et CD117. Les cellules engagées au-delà dans la lignée myéloïde peuvent alors exprimer CD15 et CD65 plutôt caractéristique des polynucléaires neutrophiles, ou CD14 plus spécifique des monocytes. Les autres marqueurs de la lignée monocyttaire sont CD11c/CD18, CD64, lysozyme, CD4 et CD11b/CD18. Les marqueurs de la lignée mégacaryocytaire sont CD41 (Gp IIb/IIIa), CD61 (Gp IIIa) et CD42. Les marqueurs érythroïdes sont CD36 et la Glycophorine A. Les marqueurs de la lignée lymphoïde comme CD19, CD2, CD4 et CD7 peuvent parfois être présents sur les cellules blastiques (Bene, *Immunology letters* 2005; Bene et al., *Haematologica* 1999).

CD34 est une protéine transmembranaire exprimée sur les cellules progénitrices hématologiques précoces et restant exprimée au niveau des cellules leucémiques à différents stades de maturation myéloïde ou lymphoïde. L'expression de CD34 semble être associée à un pronostic péjoratif (Kanda et al., *Cancer* 2000). Toutefois, les LAM ayant une mutation *NPM1* ont souvent une très faible expression de CD34. On peut alors se demander si l'impact pronostique de l'expression de CD34 est réellement un facteur indépendant (Falini et al., *The New England journal of medicine* 2005; Taussig et al., *Blood* 2010).

CD56 (*Neural Cell Adhesion Molecule*, N-CAM) est une molécule d'adhésion cellulaire impliquée dans la croissance neurale mais aussi exprimée à la surface de cellules NK, certaines cellules T et myéloïdes, ainsi que des progéniteurs précoces. Le gène codant pour CD56 se situe sur le chromosome 11, locus q23, site fréquent de cassure dans les leucémies aigües. CD56 est associé à des localisations extra-médullaires. Dans le cas des LAM de type 2 avec t(8;21)(q22;q22), il semble définir un sous-groupe de moins bon pronostic au sein d'une population de bon pronostic (Baer et al., *Blood* 1997; Yang et al., *American journal of hematology* 2007).

CD7 est une protéine transmembranaire de la superfamille des immunoglobulines. Elle est essentiellement présente sur les thymocytes et les lymphocytes T matures. CD7 est souvent exprimée de manière aberrante sur les cellules blastiques myéloïdes. Cette molécule semble être corrélée à un pronostic péjoratif notamment dans les LAM à caryotype normal (Chang et al., *Leukemia research* 2007).

La molécule CD25 est la sous-unité alpha du récepteur à l'IL-2. Cette protéine transmembranaire est présente sur les lymphocytes T et B, les thymocytes ainsi que les précurseurs myéloïdes. Dans une petite série de 65 cas, l'expression de CD25 est associée à une moins bonne survie, d'autant plus que la surexpression de CD25 est combinée à la mutation *FLT3-ITD* (Terwijn et al., *European journal of cancer* 2009).

D. Cytogénétique

La recherche d'anomalies chromosomiques présentes dans les cellules leucémiques est nécessaire pour la classification cytogénétique des LAM. Cette recherche s'effectue au stade de métaphase du cycle cellulaire des cellules blastiques, sur des prélèvements médullaires si possible, ou sanguins à défaut.

Lorsqu'il n'y a pas d'anomalie, le caryotype est considéré normal si l'analyse a pu se faire sur au moins 20 mitoses. Lors d'un échec du caryotype, pour la recherche des anomalies cryptiques ou pour confirmation, les techniques de cytogénétique conventionnelle sont complétées par des techniques de « *Fluorescent In Situ Hybridization* » (FISH).

La cytogénétique est un examen essentiel au diagnostic, car elle est un facteur pronostique majeur dans les LAM. Diverses classifications pronostiques ont été établies à partir de grandes séries de patients (Byrd et al., *Blood* 2002; Grimwade et al., *Blood* 2010; Slovak et al., *Blood* 2000). Ces classifications distinguent trois catégories pronostiques : la catégorie favorable incluant les LAM promyélocytaires et les LAM avec anomalies *Core Binding Factor* (CBF) ; la catégorie défavorable comprenant essentiellement les caryotypes monosomiques, les caryotypes complexes, la translocation t(9;22) dite « chromosome Philadelphie », des translocations impliquant le chromosome 3 et le chromosome 11 incluant un réarrangement du gène *Mixed Lineage Leukemia* (MLL) ; et la catégorie intermédiaire correspondant aux caryotypes non classés favorables ni défavorables, comprenant notamment les caryotypes normaux (tableau 2).

Les échecs de cytogénétique concernent environ 10% des patients. D'après deux études récentes, les échecs de cytogénétique par échec du prélèvement au diagnostic ou échec de réalisation technique sont assimilés à la catégorie de pronostic défavorable (Lazarevic et al., *European journal of haematology* 2014; Medeiros et al., *British journal of haematology* 2014).

Catégorie	Anomalie cytogénétique	Commentaire	Survie globale à 10 ans
Favorable	t(15;17)(q22;q12) t(8;21) inv(16) ou t(16;16)	Quelles que soient les anomalies cytogénétiques additionnelles	De 55 à 81%
Intermédiaire	Entités non classées en favorable ni défavorable		De 24 à 38%
Défavorable	anomalies (3q) à l'exception de la t(3;5)(q21-25;q31-35) inv(3)(q21q26) / t(3;3)(q21;q26) add(5q), del(5q), -5 -7, add(7) / del(7q) t(6;11)(q27;q23) t(10;11)(p11~13;q23) t(11q23) à l'exception des t(9;11)(p21~22;q23) et t(11;19)(q23;p13) t(9;22)(q34;q11) -17 / anomalies 17p Caryotype complexe (> 3 anomalies indépendantes)	Sauf en cas d'association avec des anomalies de la catégorie favorable	De 3 à 22%

Tableau 2 : Classification pronostique des anomalies cytogénétiques de LAM du *Medical Research Council* MRC (Grimwade et al., *Blood* 2010).

E. Biologie moléculaire

Depuis une dizaine d'années, les techniques de biologie moléculaire d'amplification de l'ADN et de l'ARN par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) ainsi que de séquençage se sont considérablement développées. Des anomalies moléculaires récurrentes ont été mises en évidence, concernant des gènes de prolifération, de survie, de régulation des processus de différenciation, et autres mécanismes.

La détection de ces anomalies a permis de considérablement modifier la prise en charge globale des LAM, à savoir:

- établissement de nouvelles classifications pronostiques, surtout dans les LAM à caryotype normal
- suivi de la réponse moléculaire aux traitements par détection de la maladie résiduelle (MRD)
- précision des indications thérapeutiques, et notamment de l'allogreffe de moelle osseuse en première rémission complète
- élaboration de nouvelles thérapeutiques ciblées dans le traitement des LAM.

Certaines mutations fréquemment retrouvées dans les LAM à caryotype normal, dont la valeur pronostique a été bien caractérisée, sont désormais intégrées à la classification OMS au titre d'entités provisoires.

1. *FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)*

Le récepteur *FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)* est un récepteur à activité tyrosine kinase de type III. Il est exprimé par les progéniteurs hématopoïétiques précoces. Via la transduction d'un signal intracellulaire, il agit sur la différenciation, la survie et la prolifération cellulaire (Kiyoi and Naoe, *Leukemia & lymphoma* 2002). Sur ces dernières années, de nombreuses études ont confirmé le rôle primordial des mutations activatrices dans la genèse et la progression des LAM.

Les mutations du gène *FLT3* aboutissent à une activation constitutive du récepteur par modification de sa structure. Elles entraînent une dimérisation et une autophosphorylation du récepteur, avec une signalisation d'aval constitutivement active (Kiyoi et al., *Leukemia* 1998). Il s'agit d'une mutation de classe I.

Ces mutations sont de 2 types. La mutation la plus fréquente consiste en l'insertion de petites duplications en tandem d'acides aminés au sein de la région juxta membranaire. Ces mutations sont appelées *FLT3-ITD* pour "*internal tandem duplication*". Elles sont présentes dans 25 à 30% des LAM à caryotype normal (Thiede et al., *Blood* 2002), et sont généralement issues de LAM *de novo*. Elles sont souvent associées à une hyperleucocytose et à un plus mauvais pronostic du fait d'un important taux de rechute (Kottaridis et al., *Blood* 2001). Le pronostic semblerait plus particulièrement corrélé au ratio du taux de *FLT3-ITD* sur le taux d'allèle sauvage (Gale et al., *Blood* 2008; Linch et al., *Blood* 2014; Thiede et al., *Blood* 2002). Cependant, le seuil pronostique du ratio de l'allèle muté sur l'allèle sauvage n'est pas encore défini.

La mutation la moins fréquente est une mutation ponctuelle au sein du domaine tyrosine kinase, par substitution de l'acide aspartique D835 (mutation *FLT3-TKD*). Elle est présente dans 10% des cas (Thiede et al., *Blood* 2002). Sa valeur pronostique est moins bien établie et semble plutôt dépendante des autres mutations associées (Bacher et al., *Blood* 2008).

2. Nucléophosmine (*NPM1*)

La Nucléophosmine (*NPM1*) appartient à la famille des protéines chaperonnes nucléaires (Borer et al., *Cell* 1989). C'est une protéine ubiquitaire. Son rôle intervient dans la régulation de la synthèse des ribosomes ou le contrôle de la duplication du centrosome. Cette molécule est impliquée dans la différenciation myéloïde.

La mutation *NPM1* est de loin la plus fréquente des anomalies moléculaires dans les LAM (Falini et al., *The New England journal of medicine* 2005). Elle est retrouvée dans environ 50% des cas de LAM à caryotype normal.

Cette mutation entraîne une localisation cytoplasmique aberrante de la nucléophosmine, du fait d'insertions récurrentes au sein de l'exon 12 (Falini et al., *The New England journal of medicine* 2005). Cette mutation est stable et présente au diagnostic ainsi qu'à la rechute (Haferlach et al., *Blood* 2009). Elle permet un suivi moléculaire spécifique, par quantification du taux de *NPM1* par PCR.

Cette mutation est souvent associée au sous-type cytologique de LAM de type 4 ou 5, ainsi qu'à des signes de dysmyélopoïèse. La présentation clinique est souvent hyperleucocytaire et tumorale. Le marqueur de surface CD34 est absent dans 95% des cas.

La mutation *NPM1* est fortement associée à la mutation *FLT3-ITD*. En l'absence de mutation *FLT3-ITD* associée, elle est un facteur de bon pronostic indépendant pour les LAM à caryotype normal (Dohner et al., *Blood* 2005; Schlenk et al., *The New England journal of medicine* 2008; Thiede et al., *Blood* 2006).

3. CCAT/enhancer binding protein (*CEBPA*)

La molécule *CCAT/enhancer binding protein* est un facteur de transcription appartenant à la famille des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et la différenciation myéloïde (Radomska et al., *Molecular and cellular biology* 1998).

Les mutations *CEBPA* sont fréquentes dans les LAM de types 1 et 2 selon la classification FAB. Elles sont présentes dans 10% des cas (Schlenk et al., *The New England journal of medicine* 2008). Les mutations inhibent la liaison à l'ADN permettant la différenciation myéloïde. Dans la majorité des cas, les 2 allèles sont mutés.

Les mutations de *CEBPA* confèrent un bon pronostic pour les patients ayant une LAM à caryotype normal. Ce facteur positif est uniquement valable pour les mutations bi-alléliques et en l'absence de mutation de *FLT3-ITD* (Green et al., *Journal of clinical oncology* 2010; Wouters et al., *Blood* 2009).

4. Autres mutations

La recherche d'autres mutations n'est pas encore recommandée en routine. Leur impact pronostique n'est pas encore clairement établi. Toutefois, le développement de nouvelles molécules ciblées (comme les inhibiteurs d'*IDH2*) va rendre leur détection quasi obligatoire pour la prise en charge des LAM. Il s'agit pour la plus part de molécules intervenant dans la régulation de l'épigénétique.

i. Isocitrate déshydrogénase (*IDH1* et 2)

Les enzymes de la famille des IDH (Isocitrate Déshydrogénase) catalysent la carboxylation oxydative de l'isocitrate en α -céoglutarate. *IDH1* est une enzyme cytosolique alors qu'*IDH2* est une enzyme mitochondriale participant au cycle de Krebs.

Les mutations d'*IDH1* ont été découvertes dans les LAM par séquençage génomique (codon R132) et sont détectées dans 8 à 16% des LAM à caryotype normal (Mardis et al., *The New England journal of medicine* 2009). Les mutations d'*IDH2*, l'homologue mitochondrial de *IDH1*, ont été retrouvées dans 12 à 15% des cas (codon R172 et R140) (Thol et al., *Blood* 2010). Ces mutations entraînent un gain de fonction menant à une accumulation aberrante d'un onco-métabolite (2-hydroxyglutarate) (Gross et al., *The Journal of experimental medicine* 2010; Ward et al., *Cancer cell* 2010). Les enzymes mutées perdent leur activité catalysante.

L'impact pronostique des mutations d'*IDH1* et d'*IDH2* n'est pas encore élucidé. Un certain nombre d'études n'en retrouvent pas (Chou et al., *Blood* 2010; Ravandi et al., *Cancer* 2012; Thol et al., *Blood* 2010). Concernant les mutations d'*IDH1*, certaines études le retrouvent comme péjoratif (Aslanyan et al., *Annals of hematology* 2014; Schnittger et al., *Blood* 2010). La réponse est moins claire pour les mutations d'*IDH2* (Boissel et al., *Blood* 2011; Marcucci et al., *Journal of clinical oncology* 2010; Paschka et al., *Journal of clinical oncology* 2010).

Ces mutations offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques. Des molécules inhibitrices d'*IDH2* sont actuellement en cours d'essai thérapeutique (Stein, *ASH Abstracts* 2014).

ii. DNA Méthyl transférase 3A (DNMT3A)

DNMT3A est un membre de la famille des DNA méthyltransférases. Elles sont impliquées dans la méthylation de l'ADN. Des mutations somatiques du gène de la DNA méthyltransférase 3A ont récemment été mises en évidence grâce au séquençage du génome de cellules de LAM (Ley et al., *The New England journal of medicine* 2010). Ces mutations entraîneraient une perte de différenciation par hypométhylation des gènes impliqués (Yan et al., *Nature genetics* 2011).

Dans une série de 281 patients, les mutations de *DNMT3A* étaient retrouvées dans 22% des cas (Ley et al., *The New England journal of medicine* 2010). Pour la majorité d'entre eux, il s'agit de mutations ponctuelles au niveau de l'acide aspartique R882. Elles sont plus fréquemment associées aux sous-groupes de cytogénétique intermédiaire et aux caryotypes normaux, notamment avec la mutation *NPM1*. Elles sont associées à un mauvais pronostic (Aslanyan et al., *Annals of hematology* 2014; Gale et al., *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; Renneville et al., *Leukemia* 2012; Shen et al., *Blood* 2011; Thol et al., *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011).

iii. Ten-Eleven translocation Gene 2 (TET2)

Le gène *TET2* est le membre d'une famille de trois gènes homologues (*TET1*, *TET2*, *TET3*). Les protéines *TET* sont impliquées dans la régulation épigénétique, notamment dans un processus intervenant dans la déméthylation de l'ADN (Ito et al., *Science* 2011; Ko et al., *Nature* 2010)

Les mutations de *TET2* sont hétérogènes. Elles entraînent une perte de fonction de la protéine. Elles sont rapportées dans 12% des LAM *de novo* (Abdel-Wahab et al., *Blood* 2009). L'impact pronostique des mutations de *TET2* dans les LAM semble péjoratif sur la survie (Aslanyan et al., *Annals of hematology* 2014; Chou et al., *Blood* 2011; Liu et al., *Leukemia & lymphoma* 2014; Metzeler et al., *Journal of clinical oncology* 2011).

V. Classifications actuelles et stratification pronostique

A. Classification OMS 2008

La classification OMS 2008 des leucémies aigües myéloïdes et néoplasies associées est issue d'une révision de la classification 2001 des néoplasies myéloïdes préalablement publiée (Jaffe, Lyon : IARC Press 2001). Cette classification rassemble des données cliniques, cytologiques et génétiques pour définir des entités spécifiques, pertinentes sur le plan diagnostique, pronostique et thérapeutique. Elle inclut les critères de la classification FAB pour définir la catégorie des « *LAM not otherwise specified* » (NOS) (tableau 3).

<p>LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes</p>	<p>Translocations équilibrées / inversions : LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i> LAM avec t(15;17) (q22;q12) ; <i>PML-RARA</i> LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16 ;16)(p13.1q22) ; <i>CBFB-MYH11</i> LAM avec t(9;11)(p22;q23) ; <i>MLLT3-MLL</i> LAM avec t(6;9)(p23;q34) ; <i>DEK-NUP214</i> LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; <i>RPN1-EVII</i> LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22)(p13;q13) ; <i>RBM15-MKLI</i></p> <p>Mutations génétiques : entités provisoires : LAM avec mutation <i>NPM1</i> LAM avec mutation <i>CEBPA</i></p>
<p>LAM associées à des anomalies de type myélodysplasie</p>	<p>Soit faisant suite à un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif/dysplasique Soit présentant des anomalies cytogénétiques identiques à celles des myélodysplasies Soit présentant une dysplasie sur > 50% des cellules d'au moins 2 lignées myéloïdes</p>
<p>Néoplasies myéloïdes liées à une thérapie</p>	<p>Une seule entité quel que soit le traitement</p>
<p>LAM sans spécificité particulière (NOS)</p>	<p>Leucémie aigüe myéloblastique avec différenciation minimale Leucémie aigüe myéloblastique sans maturation Leucémie aigüe myéloblastique avec maturation Leucémie aigüe myélomonocytaire Leucémie aigüe monoblastique / monocytaire Leucémie aigüe érythroïde : - érythroïde pure - érythroleucémie (= érythroïde/myéloïde) Leucémie aigüe mégacaryoblastique Leucémie aigüe myéloblastique à composante basophile Leucémie aigüe avec myélofibrose</p>
<p>Sarcome granulocyttaire</p>	
<p>Proliférations myéloïdes associées à la trisomie 21 constitutionnelle</p>	<p>Réaction leucémoïde transitoire LAM associée à la trisomie 21 constitutionnelle</p>

Néoplasies à cellules dendritiques blastiques plasmacytoïdes	
Leucémies aigües de lignée ambiguë	Leucémie aigüe indifférenciée Leucémie aigüe à phénotype mixte avec t(9;22)(q34;q11,2) ; BCR-ABL1 Leucémie aigüe à phénotype mixte t(v;11q23) ; MLL réarrangé Leucémie aigüe à phénotype mixte, B myéloïde, NOS Leucémie aigüe à phénotype mixte, T myéloïde, NOS Entité provisoire : « Natural Killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma »

Tableau 3 : Classification OMS 2008 des leucémies aigües et néoplasies myéloïdes associées (Swerdlow SH, Lyon, France: IARC 2008).

L'analyse cytologique du frottis médullaire reste l'examen central pour définir les LAM. Le seuil du taux de blastes médullaires est de 20% dans cette classification OMS. Elle permet également d'identifier de nouvelles entités à la lumière de nouvelles anomalies cytogénétiques et d'anomalies moléculaires.

Deux entités dites « provisoires », dont le pronostic était en train d'être établi au moment de la révision de la classification OMS, ont été rajoutées : LAM avec mutation du gène *NPM1* ou du gène *CEBPA*. Les mutations de *FLT3* n'ont pas été incluses dans la classification comme une entité distincte. Il est toutefois recommandé de systématiquement les rechercher au diagnostic, en particulier dans les LAM à caryotype normal.

La catégorie « LAM sans spécificité particulière (NOS) » regroupe les LAM ne remplissant pas les critères sus-cités. Elle ne représente plus que 25 à 30% des cas. Ce taux diminuera encore avec l'identification de nouvelles anomalies génétiques ou moléculaires.

B. Classification de l'European LeukemiaNet

L'organisation européenne *European LeukemiaNet* (ELN) a émis des recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge des LAM (Dohner et al., *Blood* 2010). Elle a également publié une classification pronostique, reprenant les anomalies cytogénétiques et moléculaires dont le pronostic a été étudié sur de larges séries de patients. Ainsi, elle distingue quatre sous-groupes pronostiques figurant dans le tableau 4 suivant.

Sous-groupe	Caractéristiques
Favorable	t(8;21)(q22;q22) ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ; <i>CBFB-MYH11</i> Mutation de <i>NPM1</i> sans mutation de <i>FLT3-ITD</i> (caryotype normal) Mutation de <i>CEBPA</i> (caryotype normal)
Intermédiaire-I	Mutation de <i>NPM1</i> et de <i>FLT3-ITD</i> (caryotype normal) Absence de mutation de <i>NPM1</i> mais mutation de <i>FLT3-ITD</i> (caryotype normal) Absence de mutation de <i>NPM1</i> et de <i>FLT3-ITD</i> (caryotype normal)
Intermédiaire-II	t(9;11)(p22;q23) ; <i>MLLT3-MLL</i> Anomalies cytogénétiques non classées dans favorable ou défavorable
Défavorable	inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVII</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); réarrangement de <i>MLL</i> -5 or del(5q); -7; anomalies (17p); caryotypes complexes

Tableau 4 : Sous-groupes pronostiques de la classification de l'European LeukemiaNet (Dohner et al., *Blood* 2010).

La mise en évidence d'un avantage de survie chez les patients ayant un caryotype normal et une mutation de *NPM1* ou de *CEBPA* sans mutation de *FLT3-ITD*, permet de les classer dans le sous-groupe favorable, aux côtés des anomalies de bon pronostic du sous-groupe *CBF* [t(8;21)(q22;q22) et inv(16)(p13.1;q22)].

Pour les autres caryotypes normaux, les mutations de *FLT3-ITD*, quel que soit le statut mutationnel de *NPM1*, permettent de définir un sous-groupe intermédiaire dit intermédiaire-I, dont le pronostic est meilleur que les autres anomalies [t(9;11)(p22;q23) et les autres anomalies chromosomiques qui ne sont ni favorables ni défavorables].

La classification de l'ELN affine les classifications antérieures en intégrant à la fois les données cytogénétiques et moléculaires. Elle permet de stratifier ces anomalies selon leur valeur pronostique. Les données cytologiques et cliniques ne sont par contre pas intégrées à cette classification. Son but principal est de mieux interpréter les résultats des protocoles de traitement des différents groupes coopérateurs internationaux.

VI. Traitement

Le traitement de chimiothérapie des LAM s'articule en deux phases. La première phase dite d'induction a pour objectif l'obtention d'une rémission complète (RC). La rémission complète est définie par une normalisation de l'examen clinique associée à la restauration de l'hémogramme et une blastose médullaire inférieure à 5%. La deuxième phase dite de consolidation a pour but de prolonger la rémission complète afin de prolonger la survie voire d'obtenir une guérison, qui ne peut être affirmée qu'après quelques années de rémission complète.

La prise en charge des LAM est adaptée d'une part à l'âge et aux comorbidités du patient et aux caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de la maladie d'autre part. Les comorbidités et les facteurs pronostiques sont analysés en particulier chez les sujets âgés avant de débiter une chimiothérapie intensive, en raison de l'importante toxicité liée à ce traitement. En effet, il existe un nombre non négligeable de décès précoces même si les progrès thérapeutiques de ces dernières années ont permis une réduction significative du taux de décès à l'induction (Othus et al., *Leukemia* 2014).

A. Traitement d'induction

La chimiothérapie d'induction standard est une combinaison de 3 jours d'une anthracycline à 7 jours d'aracytine (dite « 3+7 »). Elle constitue le traitement type d'induction depuis plus de quarante ans, en particulier pour les sujets jeunes (Preisler et al., *Blood* 1979; Yates et al., *Cancer chemotherapy reports Part 1* 1973). De nombreuses autres drogues ont été ajoutées en induction afin d'augmenter les taux de rémission complète (etoposide, fludarabine, topotecan, facteurs de croissance, etc.), avec des résultats souvent décevants sur la survie globale et une majoration de la toxicité liée au traitement (Bishop et al., *Blood* 1990; Estey et al., *Blood* 2001; Lowenberg et al., *The New England journal of medicine* 2003).

Une évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie peut inciter à la réalisation d'une chimiothérapie supplémentaire, dite de renforcement. Une étude prospective du groupe coopérateur du GOELAMS (Groupe Ouest-Est d'Etude des Leucémies Aigües et autres Maladies du Sang) a démontré que l'évaluation précoce de la clairance médullaire après 15 jours de l'initiation de la chimiothérapie (J15) est un indicateur de bonne réponse. Les patients ayant moins de 5% de blastes à J15 ont une meilleure survie globale, une meilleure survie sans rechute et une meilleure survie sans événement (Bertoli et al., *Haematologica* 2014). Lorsqu'au terme de cette chimiothérapie la rémission complète n'est pas obtenue, une chimiothérapie de rattrapage peut être proposée. Il est également possible d'orienter ces patients réfractaires sur des protocoles précoces de phase I/II ou de thérapies ciblées, en fonction des marqueurs cytogénétiques et moléculaires de la maladie (Thol et al., *Blood* 2015).

La phase d'aplasie post chimiothérapie d'induction dure trois à quatre semaines. Elle nécessite une hospitalisation en milieu spécialisé. Cette période est à haut risque de complications infectieuses bactériennes et fongiques, ainsi qu'hémorragiques. Des mesures de prophylaxie anti-infectieuse (bains de bouche, décontamination digestive, traitement de l'air par pression positive, prophylaxie antifongique, antibiothérapie probabiliste à large spectre en cas d'aplasie fébrile), des transfusions régulières en concentrés globulaires et plaquettaires ainsi qu'une surveillance rapprochée justifient cette hospitalisation prolongée.

Drogues utilisées dans le traitement d'induction :

1. Aracytine

L'Aracytine (AraC) (ou cytarabine ou cytosine arabinoside) est un antinéoplasique antimétabolite inhibant la synthèse de l'ADN. L'action cytotoxique de cet analogue de base pyrimidique (nucléoside) se situe à la phase S du cycle cellulaire (Grant, *Advances in cancer research* 1998). L'aracytine est, en association avec une anthracycline (daunorubicine ou idarubicine), la drogue principale de la chimiothérapie d'induction dans le traitement des LAM.

Les doses conventionnelles sont administrées par voie intraveineuse continue sur 24h à la posologie de 100 à 200 mg/m²/jour pendant 7 jours. Ce schéma de dose constitue le « 3+7 » traditionnel et est actuellement le plus utilisé (Estey, *American journal of hematology* 2014).

La toxicité de l'aracytine est hématologique, digestive (nausées, vomissements), hépatique (cytolyse, hyperbilirubinémie), muqueuse (mucite, conjonctivites, altération de la muqueuse digestive pouvant favoriser les translocations bactériennes) (Bishop et al., *Blood* 1996; Herzig et al., *Blood* 1983). Elle est également cutanée avec une toxidermie dose-dépendante touchant classiquement les racines des membres, la paume des mains, la plante des pieds, les oreilles. Un syndrome fébrile est fréquemment associé à son administration. Il existe aussi une toxicité neurologique cérébelleuse survenant à forte dose. Dans ce cas, il s'agit d'une contre-indication la reprise de l'aracytine (Baker et al., *Journal of clinical oncology* 1991).

Des tentatives d'augmentation de doses ou de durée par rapport au schéma conventionnel dans le traitement d'induction n'ont pas clairement fait la preuve d'une amélioration de la survie globale. L'avantage des fortes doses d'aracytine à l'induction n'est pas démontré, au prix d'une majoration de la toxicité (Lowenberg et al., *The New England journal of medicine* 2011).

2. Anthracyclines

Les anthracyclines les plus utilisées dans le traitement des LAM sont la daunorubicine, l'idarubicine et la mitoxantrone. Leur mécanisme d'action passe par un effet inhibiteur de topoisomérase-II. Il s'agit d'un agent intercalant qui s'interpose entre les paires de bases azotées de l'ADN, inhibant l'activité de la topoisomérase-II et entraînant des cassures de la chaîne et une défaillance de la réplication (Hefti and Blanco, *Cardiovascular toxicology* 2015).

La dose de daunorubicine traditionnellement employée était de 60 mg/m² dans les groupes coopérateurs depuis de nombreuses années. L'escalade de dose de daunorubicine à 90 mg/m²/jour pendant 3 jours est actuellement proposée dans le traitement des sujets jeunes. Deux études prospectives de phase III ont démontré la supériorité de la dose de 90 mg/m² en terme d'obtention de RC et de survie globale par rapport à une dose de 45 mg/m²/jour, surtout chez les patients jeunes à cytogénétique favorable (Fernandez et al., *The New England journal of medicine* 2009; Lowenberg et al., *The New England journal of medicine* 2009). Cependant, la dose de 45 mg/m² de daunorubicine n'est quasiment plus employée.

Plus récemment, la dose de daunorubicine 60 mg/m² et 90 mg/m² ont été comparées dans deux études dirigées par le GOELAMS. Là encore, l'escalade de dose à 90mg/m² semble profitable aux sujets jeunes à cytogénétique favorable, avec une meilleure survie globale (82% dans le groupe 60mg/m² versus 92% dans le groupe 90mg/m², p=0,07) et une meilleure survie sans rechute (55% dans le groupe 60mg/m² versus 91% dans le groupe 90mg/m², p=0,003) (Prebet et al., *Haematologica* 2014). En revanche, cette escalade de dose ne semble pas

procurer de bénéfice pour les patients avec un profil cytogénétique intermédiaire ou défavorable (Devillier et al., *American journal of hematology* 2015).

L'idarubicine est également fréquemment utilisée en association à l'aracytine pour la chimiothérapie d'induction des LAM. L'étude prospective de phase III du GOELAMS comparant l'idarubicine 8 mg/m² sur 5 jours *versus* daunorubicine 60 mg/m² sur 3 jours montre une tendance à la supériorité de l'effet antileucémique de l'idarubicine, sans que ces résultats ne soient significatifs (Recher et al., *Leukemia* 2014). Une autre étude japonaise prospective randomisée comparant l'idarubicine 12 mg/m² sur 5 jours à la daunorubicine 50 mg/m² sur 5 jours ne montre pas de différence entre les 2 molécules sur le taux de RC et l'efficacité à long terme chez les sujets de moins de 65 ans (Ohtake et al., *Blood* 2011).

Une étude prospective randomisée de phase III est actuellement en cours dans les centres français afin de comparer les deux anthracyclines dans le traitement d'induction des LAM du sujet jeune : idarubicine 9 mg/m²/jour pendant 5 jours *versus* daunorubicine 90 mg/m²/jour pendant 3 jours (protocole BIG-1).

Les effets secondaires classiques des anthracyclines, hormis la toxicité hématologique et muqueuse, sont représentés par une toxicité cardiaque cumulative liée aux radicaux libres générés par la peroxydation de lipides par des complexes anthracycline-Fer. Cette toxicité cumulative peut en partie être prévenue par l'administration de dexrazoxane (CARDIOXANE®). Compte tenu de cette cardiotoxicité, une évaluation cardiaque est indispensable avant son administration, par estimation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) en médecine nucléaire ou échocardiographie (Raj et al., *Current treatment options in cardiovascular medicine* 2014). Les anthracyclines sont administrées en intraveineux strict, du fait de leur toxicité caustique en cas d'extravasation (nécroses cutanées).

3. Lomustine / CCNU

La lomustine est un agent alkylant de la famille des nitroso-urées. L'action anti leucémique des agents alkylants passe par l'induction de dommages à l'ADN et/ou des anomalies de la réplication. Cette molécule peut être associée à l'induction standard anthracycline-aracytine pour optimiser la réponse à la chimiothérapie.

L'adjonction de lomustine à l'association idarubicine-aracytine a permis l'amélioration du taux de rémission complète chez les sujets âgés (67% *vs* 58%) et l'allongement de la survie globale médiane (12 mois *vs* 7 mois) dans le protocole BGMT 95, bien que la survie à 2 ans ne soit pas statistiquement différente entre les bras avec et sans lomustine (Pigneux et al., *Haematologica* 2007).

La principale toxicité de la lomustine est médullaire. Cette toxicité est cumulative et retardée.

B. Traitement de consolidation

Une fois la rémission complète atteinte, la deuxième phase du traitement consiste en un traitement de consolidation, afin de réduire le risque de rechute. Différentes stratégies existent et la décision est guidée par l'état général du patient (âge, comorbidités) et les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de la maladie (indications d'allogreffe en première RC ou chimiothérapie).

1. Chimiothérapie exclusive

La poursuite de la chimiothérapie est une des possibilités de traitement de consolidation. Le nombre précis de cures de chimiothérapie est largement discuté. Des cures répétées d'aracytine à haute dose (3 g/m²/12h pendant 3 jours) sont administrées pour un total de trois cycles généralement, voire quatre (Estey, *American journal of hematology* 2014). Cette stratégie bénéficie particulièrement aux LAM de bon pronostic : LAM CBF et LAM à caryotype normal avec génotype favorable (mutation de *NPM1* ou de *CEBPA* sans duplication en tandem *FLT3-ITD*) (Schlenk et al., *The New England journal of medicine* 2008).

L'évolution actuelle est à la diminution de la posologie d'aracytine à une dose dite intermédiaire de 1,5 g/m². Les résultats du protocole AML15 du *Medical Research Council* (MRC) démontre en effet qu'il n'y a pas de différence en terme de survie entre la dose intermédiaire et la haute dose d'aracytine (Burnett et al., *Journal of clinical oncology* 2013). Cette étude ne retrouve pas non plus d'avantage à la réalisation d'une poly-chimiothérapie en consolidation ou à la réalisation de plus de 4 cures d'aracytine haute dose. L'étude française prospective de phase III BIG-1, actuellement en cours, randomise également en consolidation la dose d'aracytine haute dose 3 g/m² versus dose intermédiaire 1,5 g/m² afin de confirmer les résultats du MRC.

2. Allogreffe

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été le traitement standard de consolidation de la LAM pendant près de 25 ans. Mais depuis l'individualisation de sous-groupes de LAM à faible risque en fonction des anomalies cytogénétiques et moléculaires, et devant l'importante toxicité liée aux procédures de greffe, la place de l'allogreffe en première rémission complète est débattue. La décision de réaliser une allogreffe dépend de la balance bénéfice-risque : lorsque le risque de rechute imputé à la maladie est estimé plus important que la toxicité liée à la procédure d'allogreffe. Toutefois, elle reste la stratégie de choix pour prévenir la rechute *via* l'effet du greffon contre la leucémie (GVL : *Graft Versus Leukemia*).

Trois conditions doivent être idéalement réunies pour pouvoir proposer l'allogreffe : absence de comorbidités ou de complication liées à la chimiothérapie, contrôle de la maladie avec obtention de la rémission complète et disponibilité d'un donneur géno-identique ou phéno-identique. Les autres cas de figures doivent être examinés avec prudence ou envisagés au sein de protocoles expérimentaux.

Les principes de l'allogreffe sont plus amplement développés dans la deuxième partie de l'introduction ci-après.

3. Autogreffe

L'autogreffe est un autre moyen d'intensifier le traitement de consolidation. Après un conditionnement comportant de la chimiothérapie à base d'agents alkylants et/ou une irradiation corporelle totale, un greffon de cellules souches autologues est réinjecté au patient pour raccourcir la durée d'aplasie.

Récemment, une étude de *Cornelissen et al.* en 2015 a comparé le devenir de 760 patients traités en post induction soit par chimiothérapie, soit par autogreffe soit par allogreffe (*Cornelissen et al., Leukemia* 2014). Dans cette étude, la survie globale est meilleure pour les patients ayant bénéficié d'une allogreffe, comparé à la chimiothérapie (57% versus 40% à 5 ans, $p < 0,001$). Chez les sujets ayant une LAM à risque intermédiaire, l'autogreffe est équivalente à l'allogreffe en terme de survie globale. Cependant, il y a significativement moins de rechute et une meilleure survie sans rechute chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe.

Dans le cadre des LAM à caryotype normal, l'autogreffe semble être une option thérapeutique pour les sujets porteurs d'une mutation de *NPM1* sans mutation de *FLT3-ITD* associée (*Ferrara et al., Biology of blood and marrow transplantation* 2010; *Gorin et al., Haematologica* 2013). Le suivi de la MRD par biologie moléculaire pourrait permettre d'affiner la stratégie thérapeutique pour ces patients (*Kronke et al., Journal of clinical oncology* 2011).

L'autogreffe n'a qu'une place modeste pour le traitement de consolidation des patients à risque intermédiaire ou défavorable. Elle est indiquée pour les patients n'ayant pas la possibilité de réaliser une allogreffe, en l'absence de contre-indication pour ce traitement.

C. Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien ne concerne à l'heure actuelle que les sujets âgés. Quand ils peuvent bénéficier d'une induction, le taux de rémission complète est aux alentours de 50% (*Dombret et al., Seminars in oncology* 2008). En revanche, le taux de survie globale s'éloigne nettement de ce pourcentage, ce qui incite à améliorer le traitement de consolidation.

Un traitement d'entretien par de faibles doses de chimiothérapie semble supérieur à une chimiothérapie de consolidation intensive. L'étude ALFA 9803 montrait un bénéfice en termes de survie sans maladie et de survie globale chez les patients ayant reçu les 6 cures de chimiothérapie ambulatoire par rapport aux patients ayant reçu une consolidation intensive (*Gardin et al., Blood* 2007).

Le traitement d'entretien, tel qu'il est réalisé à l'heure actuelle, comporte des réinductions ambulatoires avec une dose d'anthracycline et de l'aracytine faible dose par voie sous-cutanée (50-60 mg/m² x2/jour pendant 5 jours), plus ou moins associées à un traitement par chimiothérapie orale (méthotrexate et purinethol) soit entre les cures de réinduction, soit après les cures de réinduction.

Quoi qu'il en soit, les résultats décevants des traitements post-rémission des sujets âgés actuels incitent à envisager de nouvelles stratégies de consolidation, utilisant de nouvelles molécules, de nouvelles procédures d'allogreffe ou de nouvelles stratégies thérapeutiques (*Ossenkoppele and Lowenberg, Blood* 2015; *Pollyea et al., British journal of haematology* 2011).

VII. Réponses au traitement/Rechute

Les critères de réponse au traitement et de rechute ont été révisés en 2003 par un groupe de travail international (Cheson et al., *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003). Le but était d'harmoniser la terminologie utilisée notamment pour garantir l'interprétation et la comparabilité des protocoles thérapeutiques. Des définitions pratiques et reproductibles ont été proposées et sont actuellement communément admises (tableau 5).

Réponse	Définition
RC	Disparition des localisations extra médullaires Sur 200 cellules nucléées : < 5% blastes médullaires, pas de corps d'Auer PNN \geq 1 G/L et Plaquettes \geq 100 G/L Indépendance transfusionnelle Si signes de dysmyélopoïèse : analyse cytogénétique ou immunophénotypage
RCi	Disparition des localisations extra médullaires Sur 200 cellules nucléées : < 5% blastes médullaires, pas de corps d'Auer PNN < 1 G/L et/ou Plaquettes < 100 G/L Si signes de dysmyélopoïèse : analyse cytogénétique ou immunophénotypage
Echec	Absence d'obtention des critères de RC ou RCi ± Après une ou plusieurs cures de rattrapage
Rechute	Chez un patient ayant préalablement atteint les critères de RC ou RCi : Réapparition de localisations extra-médullaires documentées Et/ou réapparition de \geq 5% blastes médullaires Et/ou réapparition de blastes circulants non attribuables à de la régénération Et/ou réapparition de signes de dysmyélopoïèse

Tableau 5 : Différents types de réponse au traitement et définitions (Cheson et al., *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003).

La rémission complète est dite « morphologique » ou « cytologique ». Dans certains cas, un niveau plus fin de détermination de la RC peut être utilisé : RC cytogénétique (normalisation du caryotype lorsqu'il y avait des anomalies cytogénétiques au diagnostic) ou RC moléculaire (disparition d'un marqueur moléculaire présent au diagnostic, transcrit de fusion ou protéine issue d'un gène mute ou surexprimée au diagnostic). Le moment idéal pour l'évaluation de la RC n'est pas précisé dans le document de Cheson. Elle est traditionnellement réalisée entre le 35^e et le 40^e jour de la chimiothérapie d'induction, ou de façon plus pragmatique lorsque l'hémogramme s'est corrigé.

La rémission complète avec restauration imparfaite de l'hémogramme (RCi) est parfois appelée aussi RCp. Cette distinction permet d'individualiser une population dont l'évolution semble différente des patients ayant atteint une RC. En effet, les patients en RCi semblent avoir une rémission moins durable dans le temps, et une survie plus courte que les sujets en RC stricte (Chen et al., *Journal of clinical oncology* 2015; Walter et al., *Journal of clinical oncology* 2010).

La définition de l'échec est l'absence d'obtention de la rémission complète après le traitement d'induction, voire après une nouvelle chimiothérapie dite de rattrapage. En cas d'absence d'obtention de la RC au terme du traitement de rattrapage, on parle de LAM réfractaire. Un autre traitement de rattrapage ou un traitement expérimental peut être alors envisagé.

VIII. Stratégies thérapeutiques : place de l'allogreffe en traitement de post induction

Le devenir des LAM au décours du traitement est très hétérogène. A l'ère de la meilleure compréhension des anomalies géniques à l'origine des LAM, la stratégie thérapeutique est de plus en plus guidée par les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires présentes au diagnostic. La tendance actuelle est l'établissement d'un traitement à la carte, stratifié sur ces éléments biologiques pronostiques avec des stratégies de thérapie ciblée et de consolidations adaptées (chimiothérapies ou allogreffes) à chaque sous-groupe pronostique. Ainsi, le défi actuel est d'optimiser les possibilités thérapeutiques afin de réduire la toxicité liée aux traitements tout en maintenant une survie sans maladie et une survie globale maximales ainsi qu'une qualité de vie optimale. Les recommandations en traitement de post induction établie par *Estey et al.* en 2014 en fonction du risque sont résumées dans le tableau 6, de manière non exhaustive.

Sous-groupes de la classification ELN révisée	Anomalies cytogénétiques ou moléculaires	Traitement post rémission
Favorable	Inv16 ou t(16;16) ou t(8;16) Caryotype normal avec : - <i>NPM1+/FLT3-ITD-</i> - <i>CEPBA+/+</i>	<ul style="list-style-type: none"> Chimiothérapie par Aracytine 2 à 3 g/m²/jour x 3 ou 4 Allogreffe si décroissance de la MRD après la première consolidation < 3 log ou si mutation de <i>c-KIT</i>
Intermédiaire-I	Caryotype normal et : - <i>NPM1-/FLT3-ITD-</i> - <i>CEPBA+/-</i>	<ul style="list-style-type: none"> Allogreffe si donneur géno-identique Possibilité d'allogreffe avec un donneur phéno-identique si RC de mauvaise qualité (RCi ou MRD positive)
Intermédiaire-II	Mutations <i>FLT3-ITD+</i> Anomalies cytogénétiques n'appartenant pas au groupe favorable ni défavorable	<ul style="list-style-type: none"> Allogreffe avec un donneur géno-identique ou phéno-identique
Défavorable	-5, -7, 5q-, anomalies(3q), 17p, 11q (autres que t(9;11)), t(6;9) Caryotype complexe Echec de cytogénétique	<ul style="list-style-type: none"> Allogreffe avec un donneur géno-identique ou phéno-identique

Tableau 6 : Résumé des recommandations de traitement en fonction du risque (Estey, *American journal of hematology* 2014).

A. Pronostic favorable

Le traitement des LAM CBF, de par leur bon pronostic, s'articule autour d'une induction standard « 3+7 » suivie de 3 à 4 cures de consolidation par aracytine haute dose (Solh et al., *American journal of hematology* 2014). Comme vu précédemment, l'escalade de dose d'anthracycline par daunorubicine 90 mg/m² à l'induction permet d'augmenter la réponse et la survie des patients (Prebet et al., *Haematologica* 2014). La présence d'une protéine de fusion dans ces LAM permet le suivi de la maladie résiduelle (MRD) par biologie moléculaire. Cette technique d'amplification du transcrite ou de la protéine de fusion par PCR permet de détecter une maladie indétectable sur le plan cytologique ou morphologique. Cet outil permet d'anticiper les sujets en RC avec toutefois un risque de rechute. L'utilisation de la MRD et son suivi au cours du traitement des LAM CBF ont permis d'identifier deux sous populations à risque distinct (Jourdan et al., *Blood* 2013). Jourdan et al. ont démontré qu'une réduction de la MRD inférieure à 3 log après la première consolidation est associée à un plus haut risque de rechute et une moindre survie sans rechute comparé aux sujets ayant une décroissance de la MRD supérieure à 3 log (incidence cumulée de rechute : 53% versus 22%, p=<0,001 ; survie sans rechute 44% versus 73%, p=<0,001). Dans cette population à plus haut risque, il est concevable de réaliser un traitement plus intensif de type autogreffe ou allogreffe (Yoon et al., *Bone marrow transplantation* 2014; Zhu et al., *Blood* 2013). D'autres études sont encore nécessaires pour préciser la stratégie thérapeutique en post induction.

D'autres sous-groupes des LAM CBF ayant des anomalies moléculaires surajoutées ont des pronostics plus péjoratifs (Cairolì et al., *Blood* 2006; Care et al., *British journal of haematology* 2003; Park et al., *Leukemia research* 2011; Yoon et al., *Bone marrow transplantation* 2014). La mutation de *c-KIT* notamment confère aux LAM CBF un pronostic péjoratif sur la rechute et la survie. Dans ce cadre, l'allogreffe en post induction peut également être recommandée en traitement de post induction (Estey, *American journal of hematology* 2014; Qin et al., *Leukemia & lymphoma* 2015).

Pour les LAM à caryotype normal, la présence d'une mutation de *NPM1*, lorsqu'elle est isolée, est un facteur indépendant de bon pronostic en ce qui concerne l'obtention de la RC et la survie. Dans l'étude de Schlenk et al. en 2008, les patients avec la mutation de *NPM1* sans mutation de *FLT3-ITD* associée et n'ayant pas de donneur n'ont pas de différence en terme de survie sans rechute par rapport aux patients allogreffés (test du log-rank : p=0,71). Actuellement, les recommandations de l'ELN encouragent une consolidation par chimiothérapie seule pour les patients avec une mutation isolée de *NPM1*, l'allogreffe est considérée comme une option thérapeutique (Rollig et al., *Journal of clinical oncology* 2011). Toutefois, la place de l'allogreffe sur ce profil mutationnel n'est pas encore résolue. Une étude récente de Röllig et al. chez 304 patients avec mutation de *NPM1* démontre l'effet antileucémique de l'allogreffe avec une meilleure survie sans rechute chez les patients allogreffés (70% versus 47%, p=0,005), mais sans différence sur la survie à 3 ans (70% versus 60%, p=0,014) par rapport aux sujets non allogreffés (Rollig et al., *Journal of clinical oncology* 2015). Seuls les patients bénéficiant d'un donneur géno-identique recevaient une allogreffe. Les résultats sur la survie s'expliquent notamment par une bonne réponse au traitement de rattrapage chez les patients en rechute. Le suivi de la MRD par biologie moléculaire dans le cadre d'une mutation *NPM1* est également possible (Chou et al., *Leukemia* 2007; Kronke et al., *Journal of clinical oncology* 2011; Schnittger et al., *Blood* 2009). L'intégration de cette MRD dans l'adaptation de la prise en charge est souvent déjà faite en pratique clinique, même en l'absence d'essai thérapeutique randomisé disponible actuellement dans la littérature.

La mutation bi-allélique de *CEPBA*, sans autre anomalie associée, est également de bon pronostic. Dans l'étude de *Schlenk et al.*, la mutation de *CEBPA* sans mutation de *FLT3-ITD* est significativement associée à l'obtention de la RC et à une diminution du risque de rechute, sans bénéfice de l'allogreffe. Plus récemment, 2 études semblent montrer un bénéfice à l'allogreffe en première RC dans les LAM avec mutation de *CEPBA*. Celle de *Chou et al.* compare une petite cohorte de patients avec mutation de *CEPBA* ayant reçu une allogreffe ou une consolidation par chimiothérapie. La survie chez ces patients semble meilleure après l'allogreffe qu'après chimiothérapie, dans une population déjà de bon pronostic par ailleurs (*Chou et al., Leukemia research* 2014). La 2^e étude de *Schlenk et al.* repose sur 124 patients en première RC avec mutation de *CEBPA*. Elle trouve un bénéfice de l'allogreffe et de l'autogreffe sur la survie sans rechute comparée à la chimiothérapie en consolidation ($p < 0,001$) (*Schlenk et al., Blood* 2013). Il n'y a pas de différence sur la survie globale à 5 ans sur les 3 types de traitement post induction. Là encore, l'absence de différence sur la survie s'explique notamment par une bonne réponse au traitement de rattrapage chez les patients en rechute.

Actuellement, il est communément admis par la plupart des groupes coopérateurs, que l'indication d'allogreffe ne doit plus concerner les LAM de génotype dit favorable. Il semblerait que chez ces patients, le pronostic se rapproche de celui des LAM *CBF* sans mutation de *c-KIT*. Toutefois, le suivi de la MRD pour ces génotypes favorables pourrait permettre de distinguer des sous-groupes de patients plus à risque de rechute, et d'intensifier la prise en charge thérapeutique en post induction. La place de l'allogreffe en traitement post induction reste encore à préciser.

B. Pronostic intermédiaire

Pour le sous-groupe de risque intermédiaire, les études comparant la survie des patients ayant un donneur à ceux n'ayant pas de donneur trouvent un bénéfice à l'allogreffe, et en particulier avant l'âge de 40 ans (*Cornelissen et al., Blood* 2007; *Koreth et al., JAMA* 2009). Dans l'étude de *Schlenk et al.* en 2008 sur 872 patients, seuls les patients ayant une mutation de *FLT3-ITD* ou n'ayant aucune des trois mutations (ni *FLT3-ITD* ni *CEPBA* ni *NPM1*) avaient un bénéfice à recevoir une allogreffe (*Schlenk et al., The New England journal of medicine* 2008).

Plus spécifiquement, pour les mutations de *FLT3-ITD*, le bénéfice de l'allogreffe est communément admis (*Chou et al., Leukemia research* 2014; *Lin et al., Leukemia research* 2013; *Ma et al., Clinical transplantation* 2015). Le pronostic semblerait plus particulièrement corrélé au ratio du taux de *FLT3-ITD* muté sur le taux d'allèle sauvage. Sur une analyse de 303 patients à caryotype normal, *Pratcorona et al.* montrent que les patients ayant la double mutation *NPM1* et *FLT3-ITD* avec un ratio de l'allèle *FLT3-ITD* muté sur l'allèle sauvage $< 0,5$ ont une survie globale, une survie sans rechute et un risque de rechute similaire aux patients ayant la mutation *NPM1* sans mutation de *FLT3-ITD* associée (*Pratcorona et al., Blood* 2013). En revanche, les patients ayant un ratio de l'allèle muté sur l'allèle sauvage $\geq 0,5$ ont un pronostic plus péjoratif, avec un bénéfice de l'allogreffe sur le risque de rechute. Plus récemment, *Schlenk et al.* ont étudié le devenir de 323 patients ayant la mutation *FLT3-ITD* (*Schlenk et al., Blood* 2014). Les patients ayant un ratio de l'allèle *FLT3-ITD* muté sur l'allèle sauvage $\geq 0,5$ avaient un plus faible taux de rémission complète ($=0,004$), et une plus mauvaise survie sans rechute ($p=0,0008$) et survie globale ($p=0,004$) après traitement par chimiothérapie ou autogreffe en post induction. Le devenir de ces patients était amélioré par l'allogreffe, alors que les patients avec un ratio $< 0,5$ n'en tiraient pas de bénéfice.

Pour les patients à caryotype normal avec autres profils mutationnels, l'analyse en routine de ces mutations permettra de mieux discerner leur impact pronostique. Toutefois, les données actuelles sur *TET2*, *DNMT3A* et quelques autres mutations (*Tp53*, *MLL*) semblent orienter vers un pronostic défavorable. Le traitement post induction et le bénéfice de l'allogreffe nécessitent encore d'être précisés.

C. Pronostic défavorable

La place de l'allogreffe est moins sujette à débat pour les patients ayant un pronostic défavorable. Ces patients se voient proposer une greffe allogénique lorsqu'elle est possible, car elle permet d'augmenter la survie de ces malades (Koreth et al., *JAMA* 2009; Schetelig et al., *Leukemia* 2014). Malgré cette stratégie thérapeutique, ces patients gardent un mauvais pronostic en post allogreffe avec un taux élevé de rechute.

Oran et al. ont étudié rétrospectivement le devenir de 464 patients allogreffés entre 2001 et 2014 (Oran et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2015). La survie sans leucémie à 3 ans chez les 145 patients ayant un pronostic défavorable selon la classification ELN est de 44,6% pour les sujets de moins de 60 ans, et de 23,8% chez les sujets dont l'âge est supérieur ou égal à 60 ans. Les sujets arborant des anomalies del5q-/-5 ou des anomalies (17p) ont un pronostic encore plus défavorable, avec une survie sans maladie à 3 ans de 18,4% et de 20% chez les sujets jeunes. Dans leur étude, l'ajout d'une monosomie 7 aggrave encore le pronostic des patients âgés (survie sans leucémie à 6,7% à 3 ans), mais pas des sujets de moins de 60 ans.

Dans ce contexte, l'allogreffe a comme principal objectif un allongement de la survie sans rechute et de la survie globale. Mais son caractère curatif est difficile à atteindre pour ces patients. De ce fait ces patients peuvent également être orientés vers d'autres alternatives ou essais thérapeutiques.

DEUXIEME PARTIE : ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏTIQUES

I. Définition

Le terme allogreffe définit une greffe de tissu ou d'organe provenant d'un individu de la même espèce mais génétiquement différent.

La cellule souche est une cellule indifférenciée caractérisée par sa capacité de différenciation (en cellule spécialisée dans certaines conditions physiologiques ou expérimentales) et sa capacité d'autorenouveau à l'état indifférencié.

La cellule souche hématopoïétique (CSH) est une cellule souche adulte multipotente, se trouvant dans la moelle osseuse. Elle participe au maintien de ce tissu dans un état physiologique.

Concernant l'hématopoïèse, celle-ci correspond aux phénomènes de fabrication et de remplacement des cellules sanguines à partir des cellules souches (figure 3). Elle se déroule de façon continue et régulée. (Ratajczak, *Leukemia* 2015).

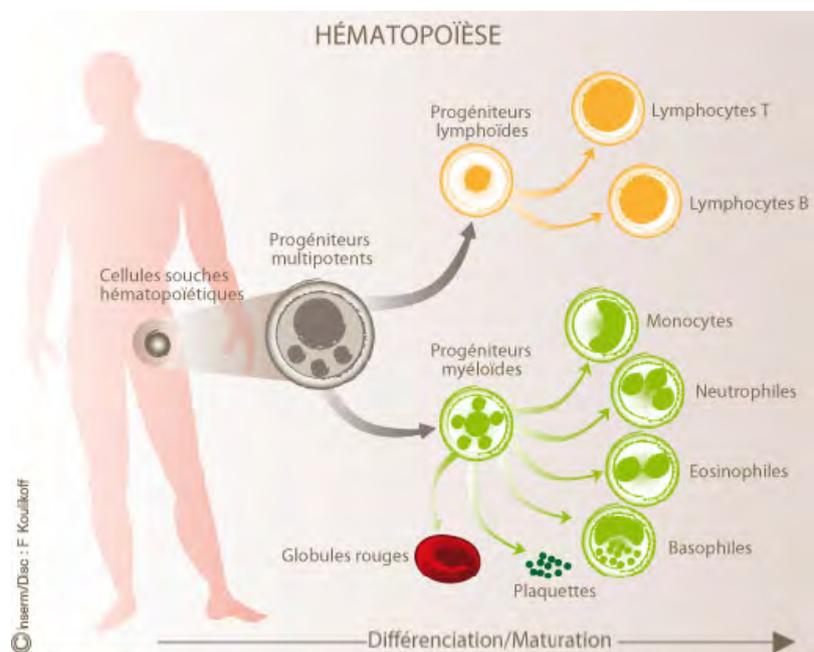


Figure 3 : Hématopoïèse sanguine.

Olivier Bernard, Inserm Unité 985 « Génétique des tumeurs » Institut Gustave Roussy.

L'allogreffe de CSH permet l'utilisation de chimiothérapie et/ou de radiothérapie à fortes doses dans le but de réduire la maladie au minimum et de détruire la moelle osseuse du malade. Les CSH du donneur sont injectées au receveur pour reconstituer l'hématopoïèse et pour générer un effet du greffon contre la maladie (effet GVL) par les lymphocytes du donneur. Ceci permet d'améliorer la survie voire de permettre la guérison du patient.

II. Historique

Les premières tentatives de greffe remontent à la fin du XIX^{ème} siècle par Brown-Séquard, suite à des travaux scientifiques italiens qui émettaient l'hypothèse de l'origine médullaire des cellules sanguines. A cette époque, le transfert de cellules se faisait par ingestion orale de moelle osseuse (Quine, *Journal of the American Medical Association* 1896). Au début du XX^{ème} siècle est apparu le terme de cellule souche, basé sur la théorie que seul un petit nombre de cellules issues de la moelle osseuse est à l'origine du développement de toutes les cellules sanguines.

La recherche scientifique sur la greffe de moelle osseuse a débuté à la fin de la Seconde Guerre mondiale, après l'exposition aux radiations de soldats et de civils, causée par la bombe atomique ou par des accidents industriels dans les centrales nucléaires. Les modèles de transplantation animale se sont déroulés durant les années 1950 (Ford et al., *Nature* 1956; Lorenz et al., *Journal of the National Cancer Institute* 1951; Main and Prehn, *Journal of the National Cancer Institute* 1955). Les premières transplantations de moelle osseuse chez l'homme ont été réalisées en 1957 par le Dr Thomas à New York (Thomas et al., *The New England journal of medicine* 1957). Ces greffes n'ont pas permis la survie des 6 receveurs au-delà de 3 mois. A cette époque, la notion de compatibilité n'existait pas encore. Le premier succès de greffe a été réalisé en France en 1959 par le Dr Mathé (Mathe et al., *Revue française d'études cliniques et biologiques* 1959). En se basant sur ses expériences murines, il a réalisé une greffe de moelle osseuse par infusion chez des physiciens yougoslaves irradiés accidentellement dans un réacteur nucléaire. Parmi les 6 patients greffés, 4 ont survécu à ce traitement. Par la suite, le Dr Mathé a greffé avec succès un patient atteint de leucémie aigüe à l'aide de 6 donneurs familiaux différents dont l'ensemble des cellules médullaires avait été mélangé avant la réinjection en 1963 (Mathe et al., *British medical journal* 1963). Il s'agit d'une des premières descriptions de chimérisme hématopoïétique. Le patient est décédé 20 mois plus tard suite à une réaction du greffon contre l'hôte, mais en état de rémission complète de sa maladie hématologique.

Il faut attendre quelques années plus tard la découverte du système majeur d'histocompatibilité (CMH) par le Dr Dausset en 1958 pour la réalisation de greffes HLA compatibles. En 1968, le Dr Good a décrit la guérison d'un patient atteint du syndrome d'immunodéficience sévère grâce à une greffe de moelle osseuse allogénique de donneur apparenté (Gatti et al., *Lancet* 1968). Les premiers succès se sont prolongés dans les années 70, avec notamment la première description de greffe réalisée avec un donneur non apparenté en 1973 (Foroozfar, *Lancet* 1997).

Durant les années 1980, le concept de « greffe de moelle osseuse » a évolué pour devenir « greffe de cellules souches hématopoïétiques ». En effet les sources cellulaires sont devenues plus nombreuses avec l'apparition en parallèle de donneurs alternatifs. La première greffe de sang de cordon ombilical est alors réalisée en 1987 par le Dr Gluckman à l'hôpital Saint Louis, sur un enfant souffrant de la maladie de Fanconi (Gluckman et al., *The New England journal of medicine* 1989). La diversification des donneurs apparaît avec les greffes haplo-identiques. Elles se sont développées dans les mêmes années, avec les premières réalisations en 1983 sur 35 patients par le Dr Powles (Powles et al., *Lancet* 1983).

Parallèlement, les traitements utilisés pour le conditionnement se sont diversifiés. Les premiers conditionnements n'étaient constitués que d'irradiation corporelle totale (ICT). Puis à partir des années 1970, ces conditionnements ont associé une chimiothérapie par cyclophosphamide avec une ICT. En 1983 sont apparus les conditionnements sans ICT avec

l'utilisation du busulfan associé au cyclophosphamide (Santos et al., *The New England journal of medicine* 1983). Dans les années 1990, le développement de conditionnements moins intensifs (« mini-allogreffe », conditionnement non myéloablatif ou à intensité réduite) ont permis de transplanter des patients plus âgés ou avec des comorbidités, ou encore de réaliser chez un patient plusieurs allogreffes successives (Giralt et al., *Blood* 1997).

Dans le même temps, les médecins impliqués dans la greffe ont été confrontés aux complications immunologiques de la greffe de moelle nécessitant une immunosuppression (rejet, réaction du greffon contre l'hôte, etc.). Après des procédés physiques tels que l'irradiation lymphoïde totale ou la déplétion lymphocytaire, des traitements immunosuppresseurs ont été utilisés. L'azathioprine et le sérum anti-lymphocytaire (SAL) ont été utilisés dans les années 1960, le cyclophosphamide dans les années 1970. Le méthotrexate a été la première molécule à montrer son efficacité dans la prévention de la GVH au milieu des années 1970 (Thomas et al., *Blood* 1977). Puis est apparue la ciclosporine dans les années 1980, premier immunosuppresseur non cytotoxique, qui a révolutionné le pronostic de la transplantation. Ne montrant pas de supériorité au méthotrexate, ces deux molécules ont été utilisées en combinaison (Storb et al., *The New England journal of medicine* 1986). D'autres molécules telles que le mycophénolate mofétil et le tacrolimus sont utilisées depuis les années 1990. Durant cette même période, l'efficacité de la corticothérapie a été démontrée pour prolonger la survie de patients souffrant de GVH (Sullivan et al., *Blood* 1988). Depuis, le panel des immunosuppresseurs et immunomodulateurs continue de s'agrandir, et de nouveaux agents sont sans cesse investigués.

Devant toutes ces avancées, des registres nationaux de volontaires au don de moelle osseuse se sont organisés. En France, l'association « Greffe de Moelle » a été créée en 1987, à l'initiative du Dr Dausset et du Dr Bernard. Cette association est devenue France Greffe de Moelle en 1991, reliée à l'ensemble des registres européens. En 2004, elle a obtenu la première accréditation professionnelle internationale par la *World Marrow Donor Association* (WMDA). Elle a ensuite intégré l'Agence de la Biomédecine en 2006.

Au total, la greffe de cellule souche hématopoïétique (CSH) a lentement progressé d'une procédure hautement expérimentale jusqu'à devenir un traitement spécifique pour une grande variété de maladies. De nombreux progrès sont encore nécessaires pour les années futures, notamment sur la réduction des conditionnements pour élargir l'accessibilité à la greffe, sur la gestion des complications à long terme, sur la modulation de l'immunosuppression et sur l'élaboration de consensus pour l'harmonisation des pratiques.

III. Indications

Du fait de l'élargissement des indications, le nombre de réalisation d'allogreffe de CSH ne cesse d'augmenter depuis ces dernières décennies (figure 4). Initialement, l'allogreffe de CSH était réservée aux hémopathies malignes (leucémies aigües myéloblastiques ou lymphoblastiques, myélodysplasies). Peu à peu, les indications se sont élargies à d'autres pathologies malignes comme les lymphomes ou les tumeurs solides (figure 5). Dans ces indications, elle a pour but d'éradiquer le clone malin, d'une part par myéloablation du conditionnement, et d'autre part par réaction immunologique des lymphocytes T du greffon contre les cellules tumorales.

Il existe également un vaste champ d'indication de l'allogreffe pour des pathologies non malignes. En effet, très rapidement ce traitement a été indiqué pour certains déficits immunitaires sévères, ou des aplasies médullaires, comme la maladie de Fanconi chez l'enfant. Aujourd'hui, les indications comprennent des pathologies comme les

hémoglobinopathies (thalassémies, drépanocytose) dont les premières transplantations ont été réalisées par l'équipe du Dr Lucarelli (Lucarelli et al., *Experimental hematology* 1984), les maladies métaboliques comme la mucopolysaccharydose, la porphyrie ou l'ostéopétrose. La première allogreffe pour maladie de Hurler a eu lieu en 1981 (Hobbs et al., *Lancet* 1981). Dans ces indications non malignes, l'allogreffe de CSH a pour objectif la restitution d'une hématopoïèse déficiente (non fonctionnelle ou pathologique) par une autre fonctionnelle, ou d'apporter un système immunitaire compétent.

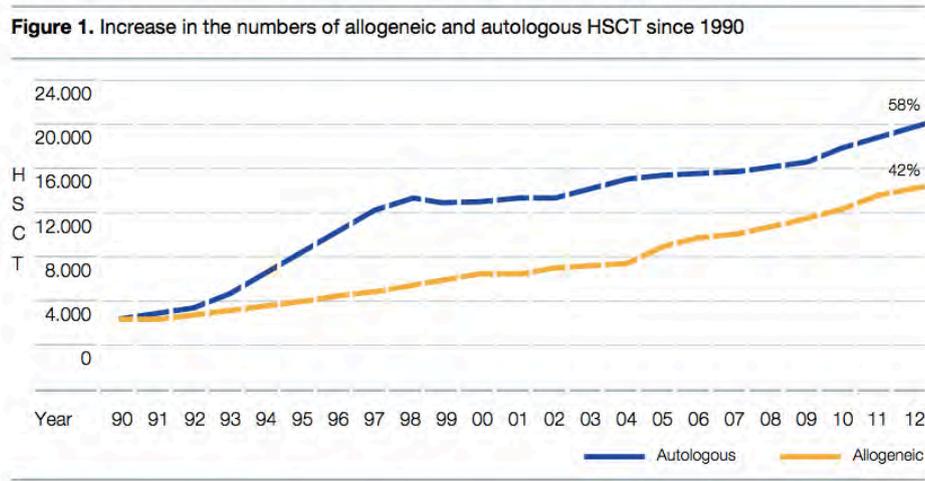


Figure 4 : Augmentation de l'activité de greffe de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) depuis 1990.

Rapport de l'EBMT 2013.

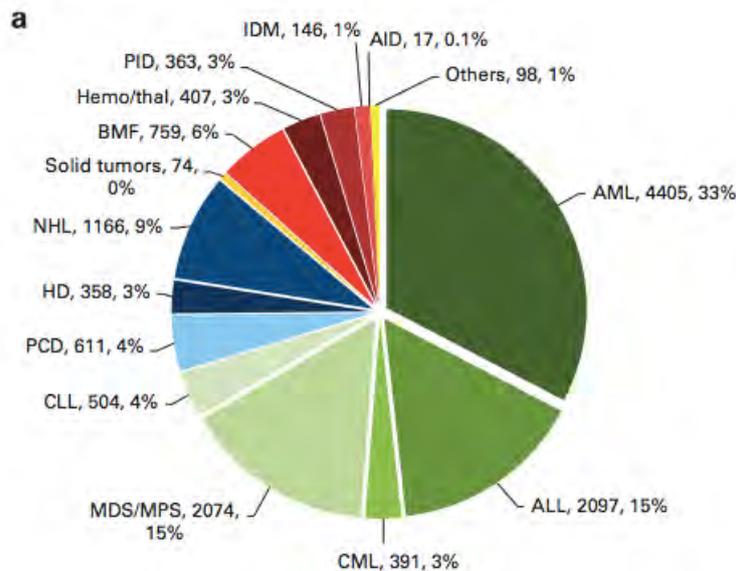


Figure 5 : Principales indications à une 1^{ère} greffe allogénique de CSH en Europe en 2011.

Rapport de l'EBMT 2011 (Passweg et al., *Bone marrow transplantation* 2013).

BMF : aplasie médullaire constitutionnelles et acquises (*Bone Marrow Failure*); HD : maladie de Hodgkin (*Hodgkin's Disease*); IDM : maladie métabolique (*Inherited Disorders of Metabolism*); MDS : syndrome

myélodysplasique (*Myelodysplastic Syndrome*); MPS : syndrome myéloprolifératif (*Myeloproliferative Syndrome*); NLH ; lymphome non hodgkinien (*Non-Hodgkin's Lymphoma*); PCD : maladie plasmocytaire (*Plasma Cell Disorder*) ; PID : immunodéficience primaire (*Primary Immunodeficiency*).

IV. Sources cellulaires

Initialement, la moelle osseuse était la principale source de CSH. Progressivement, le choix des sources cellulaires s'est étendu, permettant d'élargir les indications de greffe. A ce jour, trois sources de CSH sont disponibles : la moelle osseuse (MO), les cellules souches périphériques (CSP) mobilisées par du G-CSF, ou du sang placentaire.

A. La moelle osseuse

Le prélèvement de moelle osseuse a lieu au niveau des crêtes iliaques postérieures. Ce geste est réglementé par un arrêté du 16 décembre 1998 du Code de la Santé Publique (Kouchner, *Code de la Santé Publique* 1998). Le recueil est réalisé au bloc opératoire sous une anesthésie générale pour une durée de 1h30 à 2h. Il nécessite généralement une hospitalisation de 48h. L'objectif est de recueillir 3 à 4.10^8 cellules nucléées/kg de poids du receveur, soit entre 3 et 4.10^6 CD34/kg de poids du receveur. Quoiqu'il en soit, la réglementation limite le volume du prélèvement à 20 mL/kg de poids du donneur. Pour pallier à la déplétion sanguine, il peut être réalisé une autotransfusion de concentré érythrocytaire et de plasma frais congelé durant l'intervention, mais cette pratique est actuellement remise en cause. Dans les suites, il est recommandé d'administrer au donneur une supplémentation martiale.

B. Les Cellules Souches Périphériques

Dès 1979, une seconde source de CSH a été explorée : les cellules souches périphériques (CSP). Pour que cette source cellulaire soit recueillie en quantité suffisante, il a fallu mettre au point des techniques de mobilisation des CSH médullaires par les facteurs de croissance (notamment le G-CSF : *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) vers le sang périphérique. Ces procédés de mobilisation ont été difficiles à mettre au point. La première greffe de CSP mobilisées par un facteur de croissance n'a été possible qu'en 1995 (Korbling et al., *Blood* 1995). Le donneur doit ainsi subir plusieurs injections de facteurs de croissance et le greffon est prélevé par cytophérèse sur un appareil de tri cellulaire. Actuellement, il s'agit de la source cellulaire la plus utilisée.

Pour la mobilisation, seul le G-CSF a une AMM en France. Deux formes équivalentes sont actuellement disponibles : le *filgrastim* (forme recombinante non glycosylée commercialisée sous le nom de NEUPOGEN®) et le *lénograstim* (forme glycosylée commercialisée sous le nom de GRANOCYTE®). La plupart des centres utilisent la dose de 10 µg/kg/jour pendant 4 à 5 jours, répartie sur 2 doses journalières (soit 5 µg/kg toutes les 12h).

Pour la phase de recueil, il faut que le nombre de cellules CD34⁺ circulantes soit suffisant dans le sang périphérique. Le nombre de 20 cellules CD34⁺/µL de sang est généralement la valeur cible pour obtenir la quantité minimale de CD34⁺ en une seule aphérèse. Les cellules sont séparées selon leur masse par centrifugation lors de la cytophérèse. Le recueil final de cellules CD34⁺ doit être compris entre 6 et 8.10^6 cellules/kg de poids du receveur (Duong et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2014). Le volume maximal pouvant être prélevé est de 10mL/kg de poids de donneur, ou 600 mL de volume total (Kouchner, *Code de la Santé Publique* 1998).

C. Le sang placentaire

Le sang placentaire est une source intéressante de CSH. Son prélèvement est simple et ne nécessite aucune stimulation préalable. Le sang de cordon ombilical est collecté dans les minutes suivant l'accouchement avant la délivrance (alors que le placenta est encore dans l'utérus). Le cordon est clampé puis sectionné à environ 5 cm de la région ombilicale de l'enfant. Le dispositif de prélèvement est fixé dans la veine ombilicale au-dessus du clamp en direction du placenta. Le recueil se fait directement dans la poche de prélèvement avec un volume moyen de 75 mL (entre 10 mL et 250 mL). Dès que le prélèvement est effectué, il est envoyé dans les 24 heures à la banque de sang placentaire afin d'être analysé puis stocké dans les banques de sang placentaire (figure 6). Pour éviter tout risque infectieux non détectable à la date du prélèvement, le sang de cordon est mis en quarantaine pendant au moins deux mois. Lors de la visite post-natale du deuxième mois, un échantillon de sang de la mère est prélevé afin de renouveler les tests de dépistage. Une séroconversion entraîne la destruction du greffon. De plus, l'enfant est examiné pour s'assurer de l'absence de toute pathologie (Kouchner, *Code de la Santé Publique* 1998).

Seul 10% des cordons collectés seront banqués. Pour cela, il faut que le prélèvement possède les critères biologiques suivants : volume supérieur à 70 mL, richesse en cellules nucléées totales supérieure à $60 \cdot 10^7$ après miniaturisation, $CD34^+$ supérieure à $1,8 \cdot 10^6$. Le nombre de cellules nucléées totales greffées après décongélation doit être supérieur à $2,5 \cdot 10^7$ cellules/kg de poids du receveur. Le nombre de cellules $CD34^+$ doit être supérieur à $2 \cdot 10^5$ cellules/kg de poids du receveur (Gluckman and Rocha, *Haematologica* 2009).

Les greffons obtenus sont de beaucoup plus faibles volumes, et contiennent moins de cellules nucléées que les greffons issus de moelle osseuse ou de CSP. Les cellules du cordon ombilical sont plus immatures et ont des capacités de prolifération et d'expansion plus grande que celles de l'adulte. Cette immaturité permet de réaliser des allogreffes avec une compatibilité HLA moindre : seuls les locus HLA A, B et DR sont actuellement pris en compte dans le choix des unités de sang placentaire (USP), mais le rôle du locus HLA C est actuellement source de débat (Eapen et al., *The lancet oncology* 2011; Michel et al., *Pathologie-biologie* 2013). Cette immaturité permet également de réduire l'incidence et la sévérité de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH). En revanche, la pauvreté en cellules nucléées totales rend la prise de greffe plus lente, et augmente le risque de rejet et d'infections (Gluckman et al., *The New England journal of medicine* 1997; Kurtzberg et al., *Blood* 2008; Wagner et al., *Lancet* 1995). Les CSH issues du sang placentaire ont d'abord été utilisées lors de greffes allogéniques pédiatriques. Leur utilisation en greffe adulte a été permise par l'injection simultanée de plusieurs unités de sang placentaire (Barker et al., *Blood* 2005; Kindwall-Keller et al., *Bone marrow transplantation* 2012). Cette procédure de greffe de double sang placentaire a récemment donné lieu à deux études prospectives randomisées la comparant à la greffe d'un seul sang placentaire. L'étude américaine de Wagner et al. rapporte une incidence plus faible de GVH chez les enfant et adolescents ayant reçu une seule unité de sang placentaire comparé à ceux ayant reçu deux unités (Wagner et al., *The New England journal of medicine* 2014). Une étude randomisée prospective a également eu lieu en France chez les patients atteints de leucémie aigüe âgés de moins de 35 ans (NCT01067300). Les résultats ne sont pas encore publiés à ce jour.

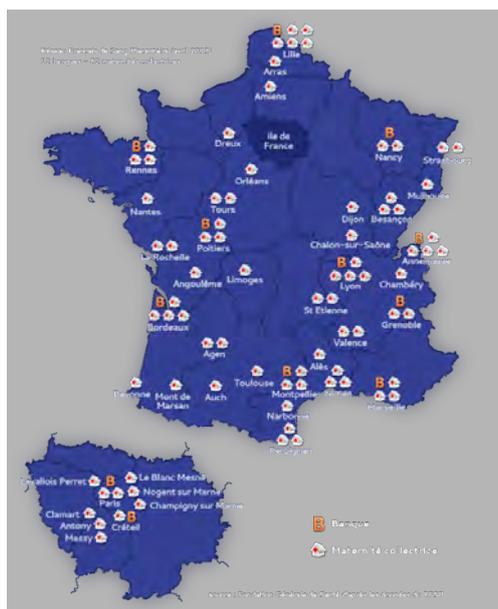


Figure 6 : Répartition des Maternité collectives et Banques de sang Placentaire.

Réseau Français du Sang placentaire 2013.

D. Choix de la source de CSH

Le greffon hématopoïétique utilisé a une importante influence sur les résultats de la greffe. En effet, la cinétique de reconstitution immunologique et hématologique, ou encore la survenue de complications post transplantation varient en fonction du type de greffon.

Dans les années 1980-1990, la moelle osseuse était la source cellulaire principale des allogreffes de CSH. Depuis l'amélioration des techniques de mobilisation à partir de la fin des années 1990, les CSP ont devancé la moelle osseuse. L'utilisation du sang placentaire s'est développée en parallèle, le tout engendrant un recul de l'utilisation des prélèvements de moelle osseuse (figure 7).

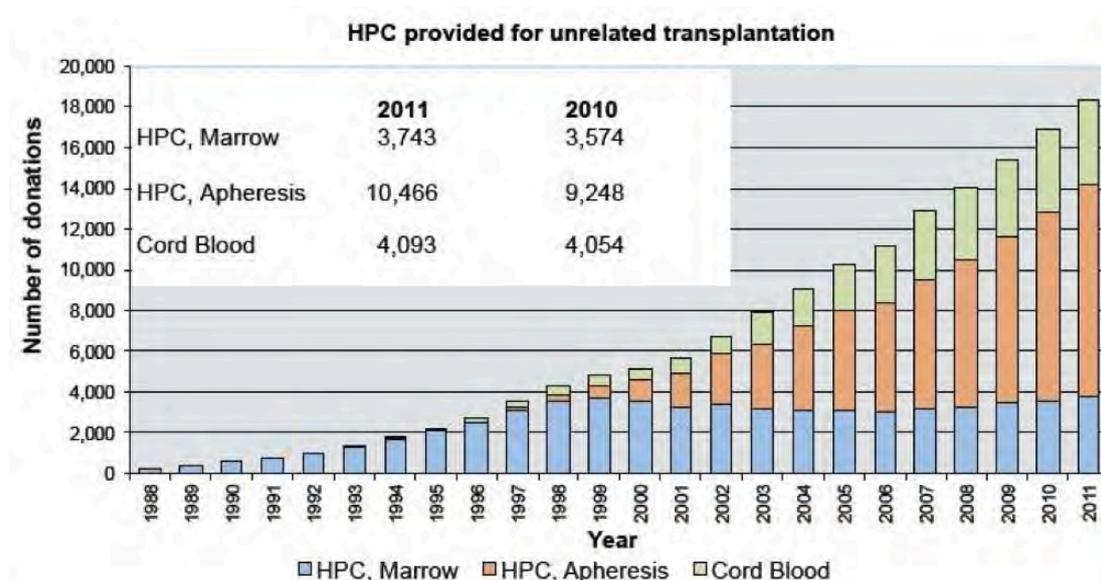


Figure 7 : Répartition mondiale des sources cellulaires de donneur non apparenté pour greffe allogénique de CSH.

Pour les allogreffes, un facteur important pour une bonne reconstitution hématologique est la quantité de cellules CD34⁺ infusée. Mais d'autres sous-populations cellulaires présentes dans le greffon jouent également un rôle capital dans la greffe, notamment les lymphocytes T du donneur. Ils sont responsables de la prise de greffe, des réactions immunologiques, comme la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) ou la maladie du greffon contre la leucémie (GVL). Ainsi, en fonction de la teneur du greffon en CD34⁺ ou en lymphocytes T, les risques en terme de GVH, de rejet ou d'infection diffèrent.

Quand elle est disponible, la moelle osseuse reste la source cellulaire de choix dans le cadre d'une allogreffe avec un donneur apparenté. C'est la seule source cellulaire possible en cas de donneur mineur. Elle est donc fréquemment utilisée en situation allogénique en pédiatrie. Dans le contexte d'allogreffe à conditionnement standard, la moelle osseuse est préférentiellement utilisée car moins pourvoyeuse de réaction du greffon contre l'hôte, favorisée par les lésions tissulaires liées au conditionnement.

Cependant, dès l'amélioration des techniques de mobilisation, les CSP ont été utilisées préférentiellement à la moelle osseuse. Plusieurs facteurs ont contribué à l'essor des CSP. Tout d'abord, il existe moins de contraintes techniques au recueil des CSP (disponibilité du bloc opératoire, personnel qualifié pour réaliser l'aspiration médullaire au bloc). La faisabilité du recueil de CSP a permis d'augmenter le nombre de donneurs (contre-indication du donneur à l'anesthésie, etc.). La composition cellulaire d'un greffon issu de CSP est environ 3 fois plus riche en CD34⁺ qu'un prélèvement issu de moelle osseuse. De ce fait, la reconstitution hématologique et la sortie d'aplasie se font plus rapidement avec un greffon issu de CSP. En revanche, les CSP contiennent également 10 fois plus de lymphocytes T du donneur, augmentant l'incidence de GVH, surtout chronique. Ces greffons sont donc préférentiellement utilisés dans les allogreffes à conditionnement atténués afin de diminuer la durée d'aplasie chez des patients âgés et de favoriser la réaction du greffon contre la leucémie dans un contexte de conditionnement peu anti leucémique.

Toutefois, il ne semble pas y avoir de différence significative en terme de survie globale, de survie sans maladie ou de mortalité non liée à la rechute entre l'utilisation de moelle osseuse ou de CSP (Bensinger et al., *The New England journal of medicine* 2001; Champlin et al., *Blood* 2000; Ringden et al., *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; Schmitz et al., *Blood* 2002). Ainsi, il n'existe pas de recommandation à ce jour permettant de choisir entre moelle osseuse ou CSP (Chang et al., *Annals of hematology* 2012; Holtick et al., *Critical reviews in oncology/hematology* 2015).

Les greffons issus de sang placentaire contiennent moins de cellules nucléées que les greffons issus de moelle osseuse ou de CSP. Ils ont l'avantage d'être disponibles très rapidement. De plus, la grande variabilité génétique des USP congelées permet de réaliser une allogreffe de CSH chez des patients ne bénéficiant pas de donneurs familiaux ou non apparentés (minorités ethniques, patients originaires de pays ne possédant pas de fichiers de donneurs volontaires). Toutefois, du fait d'une prise de greffe plus lente, d'un risque de rejet est augmenté et les infections sont plus fréquentes (Gluckman et al., *The New England journal of medicine* 1997; Kurtzberg et al., *Blood* 2008; Wagner et al., *Lancet* 1995). La mortalité liée au traitement est élevée surtout chez l'adulte. Le sang placentaire reste donc une source cellulaire dite « alternative », qui n'est réalisée qu'en l'absence de donneur apparenté ou non apparenté compatible.

V. Compatibilité

La compatibilité génétique, en particulier sur les loci HLA, entre le donneur et le receveur est un facteur critique influençant le devenir de la greffe de CSH, notamment concernant la prise de greffe et ses toxicités. Des efforts dans la compréhension, l'élaboration de la nomenclature et les techniques de typage HLA ont permis des recommandations claires facilitant la sélection du donneur. Cependant, d'autres facteurs génétiques existent, pouvant également jouer un rôle dans les complications liées à la greffe.

A. Système HLA ou CMH

Les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) ont un rôle unique dans la reconnaissance du Soi, du non-Soi et dans l'initiation de la réponse immune. Ce sont des molécules de surfaces impliquées dans la présentation de peptides antigéniques aux lymphocytes T, ainsi que dans leur activation et action. Il existe deux classes de molécules de CMH. Le CMH de classe I est présent sur toutes les cellules nucléées (à l'exception des cellules germinales). Il est reconnu par les lymphocytes T $CD8^+$. Le CMH de classe II, présent sur les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B), est reconnu par les lymphocytes T $CD4^+$.

Le complexe génique contenant les molécules du CMH est situé sur le bras court du chromosome 6 (figure 8). Pour le CMH de classe I, on trouve principalement les gènes HLA A, B et C. Pour celui de classe II, on trouve les gènes HLA DQ, DR et DP. Les deux allèles (maternel et paternel) des gènes du CMH sont exprimés en codominance. Une compatibilité dite de 8 sur 8 en greffe de CSH correspond à une compatibilité sur les 2 allèles des gènes HLA A, B, C et DR. Cette compatibilité est parfois étendue aux allèles HLA DQ et DP. On parle alors de compatibilité 10/10 ou 12/12 respectivement. Pour les sangs placentaires, l'immaturation des cellules souches permet une compatibilité sur seulement 3 gènes du système HLA : HLA A, B et DR.

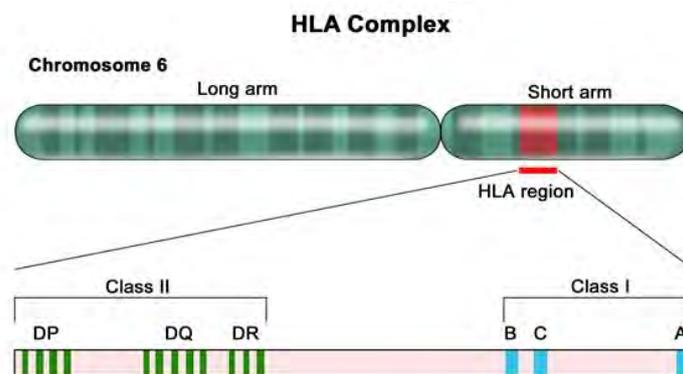


Figure 8 : Répartition des gènes du CMH sur le chromosome 6.

National Institute of Health, HLA matching and hematopoietic stem cell source, HLA overview.

Le système HLA possède le plus fort degré de polymorphisme du génome humain. Il est donc difficile de trouver un individu compatible à un autre individu. Les individus d'une fratrie ont 25% de chance d'hériter des deux mêmes allèles parentaux et d'être compatibles. On parle alors d'individus géno-identiques. Un parent est quant à lui semi-identique. En effet, il possède un allèle similaire, soit un haplotype. On parle alors de compatibilité haplo-identique (figure 9).

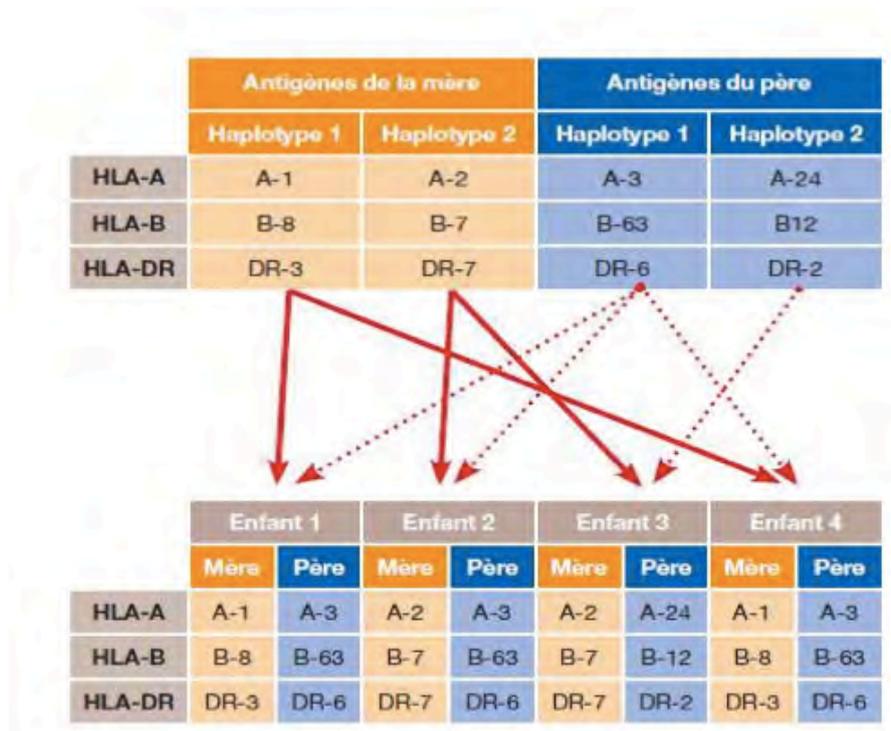


Figure 9 : Représentation de la transmission familiale des antigènes principaux du système HLA.

Malgré cette très grande diversité, il est possible d'identifier des donneurs compatibles grâce à l'héritage Mendélien du système HLA et au déséquilibre de liaison existant pour certains allèles. Le déséquilibre de liaison signifie que certains allèles sont transmis ensemble plus fréquemment que ne le voudraient les statistiques. Un haplotype décrit un groupe de gènes hérités ensemble. Ainsi, certains haplotypes sont plus ou moins fréquents en fonction du groupe ethnique notamment.

Pour déterminer quel système HLA possède un individu, on procède à un typage HLA, qui peut se réaliser soit par sérologie, soit par séquençage de l'ADN. La nomenclature du système HLA suit des conventions strictes. Chaque allèle HLA porte un numéro unique. Le signe * indique que le typage a été réalisé par technique de séquençage de l'ADN (l'autre technique étant le typage sérologique). Le premier nombre décrit le groupe de l'allèle, correspondant généralement à l'antigène sérologique (typage en basse résolution). Le second numéro précise les sous-types en technique de haute résolution, décrivant un ou plusieurs nucléotides de substitution dans la séquence de l'allèle (exemple : HLA A*24:02 ou A*24:05) (Bochtler et al., *Bone marrow transplantation* 2013; Marsh et al., *Tissue antigens* 2010). Cette nomenclature est mise à jour mensuellement (Marsh, *Tissue antigens* 2014).

La probabilité d'identifier un donneur non apparenté peut être estimée selon plusieurs variables, comme l'haplotype du patient, la présence d'allèles rares ou d'associations HLA inhabituelles.

B. Système ABO

Le système ABO correspond aux groupes sanguins érythrocytaires. La CSH n'exprime pas le système ABO à sa surface. L'incompatibilité entre donneur et receveur sur le système ABO n'est donc pas un obstacle à la greffe allogénique, et représente 30 à 40% des greffes allogéniques (Stussi et al., *Transfusion and apheresis science* 2006). Cependant, elle expose à des complications particulières.

Il existe trois types d'incompatibilité du système ABO (figure 10). L'incompatibilité majeure se définit par la présence d'allo-anticorps anti-ABO chez le receveur, dirigés contre les érythrocytes du donneur (par exemple un donneur de groupe érythrocytaire A ou B pour un receveur de groupe O). Elle peut entraîner un retard à la reconstitution érythropoïétique ou une érythroblastopénie, responsables d'une augmentation des besoins transfusionnels érythrocytaires. L'incompatibilité est mineure lorsque le donneur possède des allo-anticorps dirigés contre les érythrocytes du receveur (par exemple un donneur de groupe érythrocytaire O pour un receveur de groupe A ou B). Elle peut se compliquer de réactions hémolytiques aiguës retardées dans les premiers mois post greffe dues à la persistance de lymphocytes B à longue durée de vie du greffon qui sécrètent des anticorps anti-A ou anti-B (Sniecinski and O'Donell, *Hematopoietic Cell Transplantation* 1999). Enfin, l'incompatibilité est dite bidirectionnelle lorsqu'il existe des allo-anticorps à la fois chez le donneur et chez le receveur.

Ces complications sont prévenues par la déplétion du greffon en globules rouges. Dans de rare cas, il est possible de réaliser des plasmaphèreses afin d'épurer les anticorps anti-ABO présents chez le receveur. En post greffe, l'utilisation de traitements immunosuppresseurs de la réponse lymphocytaire B peut diminuer les complications d'hémolyse retardée ou d'érythroblastopénie. Enfin, les supports transfusionnels en post greffe immédiat doivent être administrés en compatibilité avec le système sanguin du donneur mais aussi du receveur (Malfuson et al., *Transfusion clinique et biologique* 2007).

Toutefois, une incompatibilité ABO entre le donneur et le receveur ne semble pas avoir d'impact sur la survie globale ou la mortalité liée au traitement (Seebach et al., *Biology of blood and marrow transplantation Transplantation* 2005). Ainsi, le système ABO n'est pas déterminant pour le choix du donneur.

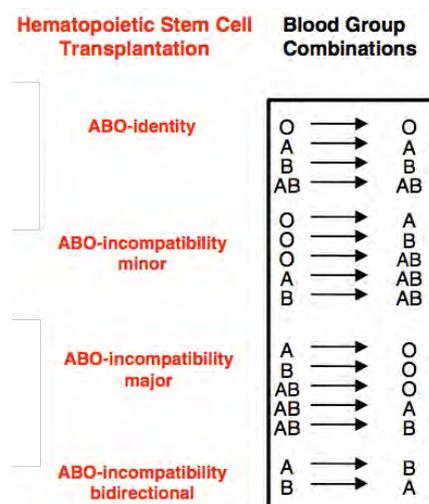


Figure 10 : Compatibilité ABO (Stussi et al., *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 2006).

C. mHC

Les antigènes mineurs d'histocompatibilité sont tous les antigènes d'histocompatibilité qui ne font pas partie du CMH. Ce sont des peptides polymorphiques spécifiques d'un individu. Ils peuvent être présentés par les molécules de CMH et engendrer une réaction immune. Cette réaction immunitaire reste plus faible que lors d'une incompatibilité HLA. Ils sont d'importance négligeable lors d'une transfusion sanguine, d'importance mineure lors d'une transplantation d'organe solide, mais d'importance plus conséquente lors d'une allogreffe de CSH. Ils sont responsables des réactions de GVH lors d'une greffe HLA compatible (estimées à 30%). Il s'agit par exemple des antigènes codés par le chromosome Y lorsque le receveur est un homme et le donneur une femme. Les cellules T du donneur reconnaissent les protéines exprimées par le chromosome Y (antigène H-Y) comme faisant partie du non-Soi, une réaction immune est alors induite (Falkenburg et al., *Experimental hematology* 2003).

Les mHC étant trop nombreux et la GVH causée moins sévère, ils ne sont pas pris en compte lors de la recherche de compatibilité. Toutefois, plusieurs investigations sont faites sur l'identification de ces mHC, notamment ceux exclusivement présents sur les cellules hématopoïétiques. En effet, ils sont une voie de recherche pour accentuer l'effet du greffon contre la maladie, sans augmenter le risque de réaction du greffon contre l'hôte (Spierings, *Tissue antigens* 2014).

VI. Choix du donneur

En vue d'une greffe de CSH, trois types de donneurs peuvent être utilisés : les donneurs apparentés géno-identiques, les donneurs non apparentés phéno-identiques qui, en Europe, ont une compatibilité 10/10 (ces deux catégories pouvant être regroupés sous le terme de « donneurs conventionnels ») et les donneurs dits « alternatifs ». Parmi ces derniers, on décrit les donneurs non apparentés « *mismatch* » (compatibilité inférieure à 10/10), les unités de sang placentaire et les donneurs haplo-identiques. Le donneur syngénique est un vrai jumeau du receveur. Ce type de donneur, initialement très utilisé du fait d'une HLA identité parfaite, ne l'est actuellement plus du tout dans les allogreffes pour les hémopathies malignes du fait d'un taux de rechute extrêmement élevé (Thomas et al., *The Journal of clinical investigation* 1959). La figure 11 montre la répartition des différents types de donneur d'après le registre d'activité de l'*European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) en 2011, les donneurs non apparentés 10/10 et « *mismatch* » étant regroupés sous le terme de « *unrelated* », et les donneurs haplo-identiques désignés sous « *other relative* ». Les USP ne sont pas représentées.

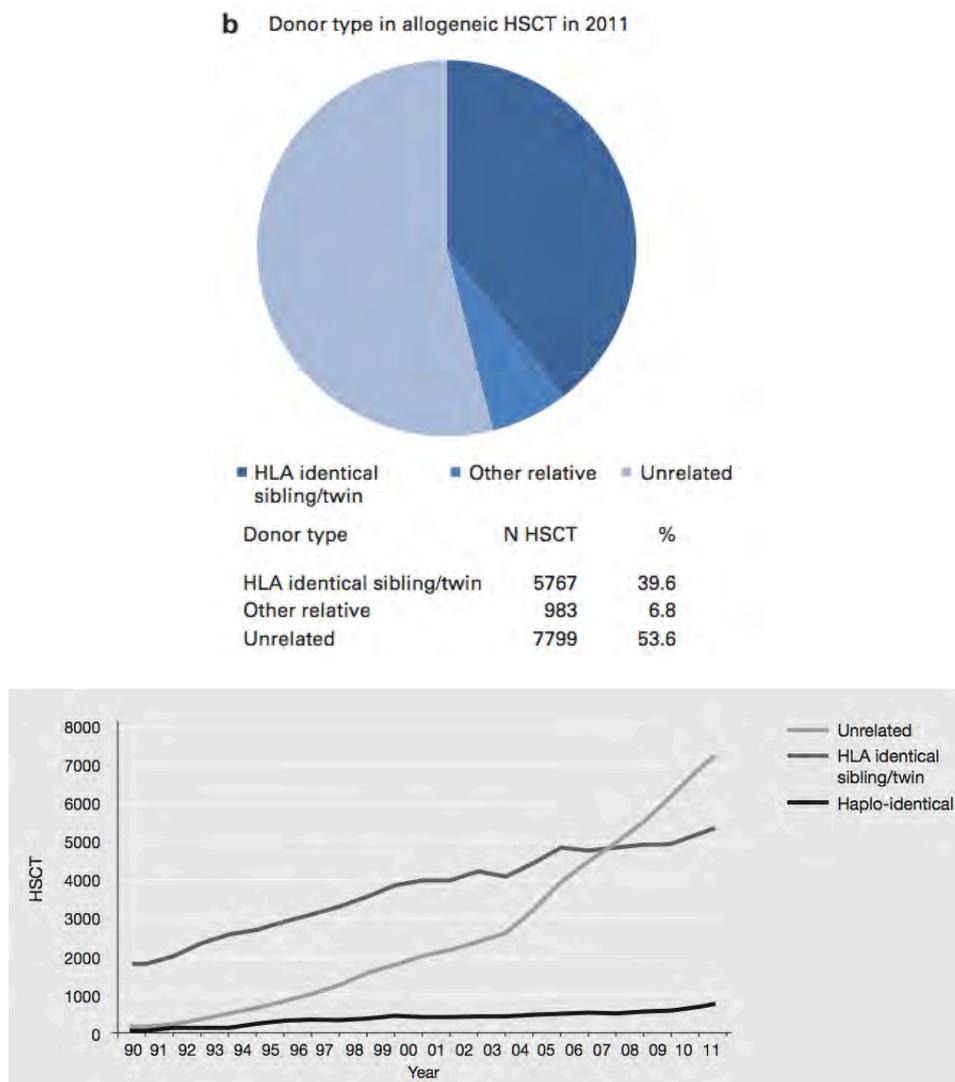


Figure 11 : Répartition des types de donneur pour une greffe allogénique de CSH.
Registre de l'EBMT 2011 (Passweg et al., *Bone marrow transplantation* 2013).

A. Donneur géno-identique

Une greffe géno-identique signifie que le donneur fait partie de la fratrie du receveur. Il s'agit d'une greffe HLA identique, le frère ou la sœur ayant hérité des mêmes haplotypes parentaux. Il existe toutefois des différences sur des antigènes mineurs (mHC). S'il existe dans une fratrie plusieurs frères et sœurs HLA identiques avec le patient, le donneur est choisi en fonction de son sexe, son âge, du nombre de grossesse si la donneuse est une femme et de manière plus anecdotique sur son statut sérologique pour le *Cytomégalo*virus (CMV) et son groupe sanguin [Cinquièmes ateliers de la Société Française de Greffe de Moelle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) pour l'harmonisation des pratiques en allogreffe, *Loiseau et al.*, Pathologie Biologie, *in press*]. Un donneur géno-identique a la plus grande compatibilité HLA avec le receveur. Il s'agit donc du donneur de choix.

B. Donneur phéno-identique

Un donneur phéno-identique est un donneur volontaire sain non apparenté au receveur, inscrit sur les fichiers de donneurs. En cas d'absence de donneur géno-identique, il est sélectionné selon sa compatibilité HLA 8/8 avec le receveur sur les antigènes HLA A, B, C et DR. Il s'agit de la compatibilité de référence internationale. Toutefois, beaucoup de centres de transplantation européens étendent systématiquement cette compatibilité au locus HLA DR, réalisant une compatibilité HLA 10/10. C'est le cas pour le service de transplantation de CSH de Toulouse. Il est également possible d'étendre cette compatibilité à 12/12 en prenant compte de l'antigène HLA DP. Mais ce dernier n'est pas décisionnel dans le choix du donneur.

Les différents registres internationaux de donneurs de CSH sont regroupés dans le *Bone Marrow Donors Worldwide* (BMDW). On y retrouve 74 registres de donneurs de CSH de 53 pays différents, et 48 registres de banques de sang de cordon provenant de 28 pays. Les registres internationaux comptent au total 24 437 811 donneurs de CSH, dont 612 150 unités de sang placentaire (données au 22/08/2014, www.bmdw.org). Pour la France, le registre France Greffe de Moelle est constitué de plus de 200 000 donneurs et environ 16 000 unités de sang de cordon (www.agence-biomedecine.fr/RFGM#1).

C. Donneurs alternatifs

1. Donneur incompatible

Si aucun donneur n'est HLA compatible à 10/10, il est possible d'envisager des greffes à partir d'un donneur non apparenté possédant un certain degré d'incompatibilité sur le système HLA. Cette incompatibilité conditionne le pronostic des patients et les complications immunologiques post greffe. En effet, la survie globale est significativement diminuée de 9 à 10% en présence d'une incompatibilité HLA pour les antigènes HLA A, B, C et DR (Lee et al., *Blood* 2007). Ce risque est cumulatif à l'ajout d'une nouvelle incompatibilité (figure 12), même s'il semble que les incompatibilités HLA B ou C soient mieux tolérées.

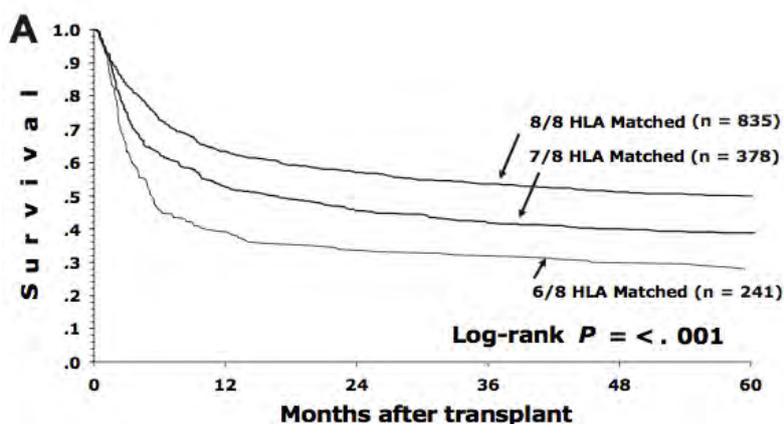


Figure 12 : Survie globale à 5 ans en fonction du degré d'incompatibilité HLA de 1354 patients allogreffés de 1988 à 2003 (Lee et al., *Blood* 2007).

Concernant le risque de GVH, celui-ci est différent en fonction de l'antigène HLA incompatible. En effet, d'après une étude rétrospective de *Flomenberg et al.* sur 1874 patients allogreffés entre 1988 et 1996, l'incidence de GVH aigüe sévère (grade III-IV) est significativement augmentée pour une incompatibilité sur les antigènes HLA A, B, C et DR ($p=0,005$, $0,03$, $0,05$ et $0,04$ respectivement) (tableau 7) (Flomenberg et al., *Blood* 2004). Pour la GVH chronique, seul l'antigène HLA A ressort comme un facteur de risque dans cette étude ($p=0,006$). En revanche, plusieurs études ne retrouvent pas d'impact sur la survie globale d'une incompatibilité sur les antigènes de classe II HLA DQ et DP (Kawase et al., *Blood* 2007; Morishima et al., *Blood* 2002). La compatibilité sur ces loci permet surtout une diminution de l'incidence de GVH en post greffe (Shaw et al., *British journal of haematology* 2010). Ainsi, dans le cas d'une greffe HLA incompatible, c'est le rapport bénéfice risque qui détermine l'utilisation ou non de ces greffons.

Incompatibilité HLA	n	Prise de greffe		GVH aigüe grade II-IV		GVH chronique		Mortalité	
		RR	p	RR	p	RR	p	RR	p
HLA-A	374	0,68	0,20	1,41	0,0005	1,35	0,006	1,33	0,0002
HLA-B	477	1,07	0,82	1,24	0,03	1,04	0,71	1,22	0,007
HLA-C	749	0,54	0,02	1,19	0,05	1,01	0,92	1,21	0,005
HLA-DR	311	1,07	0,83	1,26	0,04	1,27	0,07	1,23	0,01
HLA-DQ	415	0,67	0,14	1,03	0,76	0,93	0,5	0,98	0,80
HLA-DP	1648	0,69	0,22	1,19	0,06	1,17	0,08	1,07	0,48

Tableau 7 : impact de l'incompatibilité HLA sur le devenir de 1874 en post allogreffe de 1988 à 1996 (Flomenberg et al., *Blood* 2004).

2. Sang placentaire

Le sang de cordon placentaire est une source cellulaire alternative facilement accessible, représentant peu de risque pour le donneur. Du fait de l'immaturation des cellules souches, ces greffes peuvent être réalisées avec un plus grand degré d'incompatibilité sur le système HLA entre le donneur et le receveur. Le taux de GVH aigüe est souvent moindre par rapport aux greffes réalisées avec des CSP ou de moelle osseuse. Cependant, cette source cellulaire comporte des limites notamment chez l'adulte, à savoir une importante mortalité liée au traitement. Celle-ci est due principalement à une prise de greffe retardée, voire une non prise de greffe, du fait de greffons souvent pauvres en cellules souches CD34⁺. Il est d'ailleurs possible d'utiliser 2 unités de cordons placentaires en cas de richesse insuffisante d'une unité chez l'adulte. La supériorité de greffer avec deux unités de sang placentaires plutôt qu'une seule chez l'adulte n'est toutefois pas clairement démontrée à ce jour (Kindwall-Keller et al., *Bone marrow transplantation* 2012; Wagner et al., *The New England journal of medicine* 2014). Du fait de la reconstitution hématologique tardive, le risque infectieux est également majoré. En revanche, la survie globale ne semble pas différente des autres sources cellulaires (Eapen et al., *The lancet oncology* 2010; Hamza et al., *British journal of haematology* 2004; Rocha et al., *The New England journal of medicine* 2004; Takahashi et al., *Blood* 2004).

3. Donneur haplo-identique

Les greffes haplo-identiques sont réalisées avec un donneur familial non géno-identique. Le donneur est semi-compatible à 5/10 (ou 6/12) car il diffère du patient par un haplotype du système HLA. Au même titre que le sang de cordon, les donneurs haplo-identiques font partie des donneurs alternatifs en cas d'absence de donneur géno-identique ou phéno-identique compatible. Les premières greffes haplo-identiques réalisées ont été responsables d'une toxicité majeure, entraînant de fortes incidences de rejet et de GVH sévères (Beatty et al., *The New England journal of medicine* 1985; Clift et al., *Transplantation* 1979; Powles et al., *Lancet* 1983).

Pour s'affranchir de la barrière HLA, il a fallu attendre les années 1990 et l'avènement de techniques de déplétion en lymphocytes T. Il existe à ce jour 2 techniques de déplétion. La première est une déplétion *in vitro* permettant une bonne prise de greffe avec une incidence faible de GVH sans immunosuppression post greffe. L'équipe italienne de Perugia a été la première à décrire ce type de greffe grâce à l'utilisation de greffon déplété en lymphocytes T (TCD) et hautement purifié en CD34⁺ après un conditionnement myéloablatif (Aversa et al., *Blood* 1994; Aversa et al., *The New England journal of medicine* 1998). Cependant, la reconstitution hématologique est souvent retardée, avec un risque important d'infection et une mortalité non liée à la rechute élevée. D'autre part, ce type de préparation du greffon couteuse n'est pas réalisable dans tous les centres de greffe et nécessite un plateau technique particulier (Velardi, *Blood* 2013).

La déplétion lymphocytaire T *in vivo* est actuellement la technique la plus utilisée. Elle est permise par l'utilisation de chimiothérapie en post greffe immédiat sans manipulation du greffon. L'utilisation de cyclophosphamide permet de réduire de manière sélective la population de cellules alloréactives *in vivo*, permettant d'induire une tolérance immunologique sans perte de l'effet bénéfique du greffon contre la leucémie (GVL). L'effet GVL est permis grâce aux cellules NK alloréactives sans augmentation de l'incidence de GVH (Luznik et al., *Seminars in oncology* 2012; Luznik et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2008; Ruggeri et al., *Science* 2002). A titre d'information, les premières greffes haplo-identiques à Toulouse ont été réalisées en 2014, selon cette approche de l'équipe de Baltimore. L'équipe pékinoise de Huang et al. utilise une autre approche de greffe haplo-identiques avec déplétion lymphocytaire T *in vivo* (Huang et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2009). Cette méthode combine l'injection de MO et de CSP stimulées par du G-CSF associée à une immunosuppression intensive comportant du sérum anti lymphocytaire (SAL). Cette technique permet de moduler le répertoire des lymphocytes T alloréactifs et de diminuer la mortalité liée au traitement.

Une étude rétrospective du registre de l'EBMT comparant 335 greffes haplo-identiques à 796 greffes réalisées avec du sang placentaire démontre qu'il n'y a pas de différence significative sur l'incidence de rechute, la mortalité liée au traitement, la survie sans maladie et la survie globale entre les 2 techniques de greffes (Ruggeri, *Bone Marrow Transplantation (Abstract)* 2014). Ainsi, les greffes haplo-identiques sont une option alternative de greffe prometteuse pour des patients n'ayant pas de donneurs HLA compatibles. Elles offrent un grand nombre de donneurs potentiels (fratrie, parents, enfants) éventuellement rapidement disponibles. Toutefois, des études prospectives comparatives et des données à long terme sont encore nécessaires pour élargir cette pratique.

VII. Conditionnements

Le conditionnement est une étape préliminaire à la transplantation dans une grande majorité des cas. Seules certaines greffes pour déficits immunitaires combinés sévères peuvent être réalisées sans conditionnement (prise de greffe du système lymphoïde du donneur avec conservation de l'hématopoïèse du receveur). Il précède l'injection des cellules saines du donneur.

Le conditionnement a une action myélosuppressive d'une part, et permet au greffon de prendre la place de la moelle osseuse. D'autre part, il a un rôle d'immunosuppression, afin d'éviter le rejet de greffe par l'organisme receveur. Enfin, il peut avoir également un rôle anti-tumoral.

Il existe différents conditionnements qui varient en fonction de leur capacité myélosuppressive ou immunosuppressive (figure 13). Le choix d'un type de conditionnement diffère selon l'indication de la greffe (type d'hémopathie, statut de la maladie), le type de donneur (géo identique ou phéno-identique), le degré de compatibilité entre donneur et receveur, la source cellulaire, mais surtout l'âge et les comorbidités du receveur.

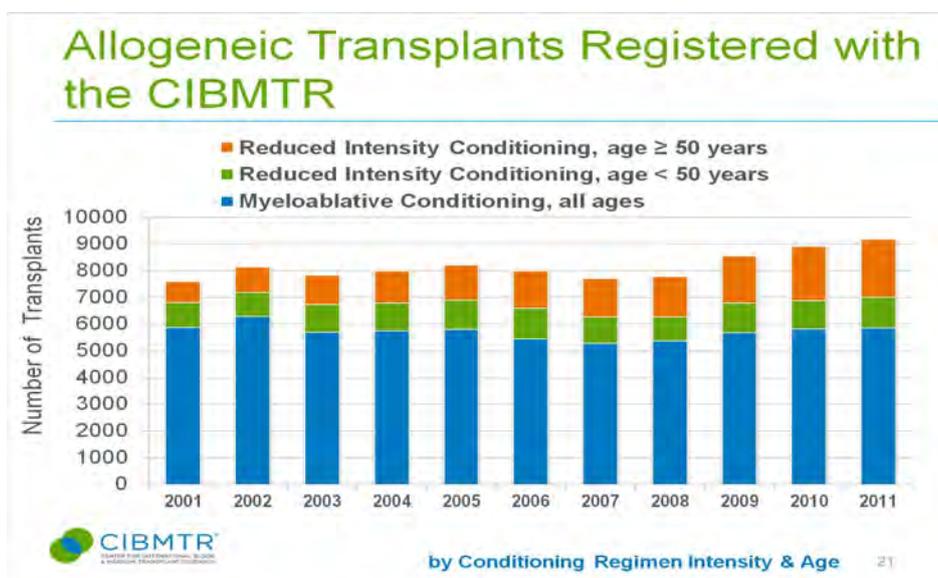


Figure 13 : Répartition des différents conditionnements pour les allogreffes réalisées dans les années 2000 aux Etats-Unis.

Rapport d'activité en 2013 du *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR)

A. Conditionnement myéloablatif

Le conditionnement myéloablatif (MAC) obéit théoriquement à deux objectifs : l'immunosuppression de l'hôte nécessaire à la prise du greffon par la destruction de son système immunitaire, et la destruction des cellules hématopoïétiques de l'hôte permettant d'assurer la vacuité médullaire. Il ne permet pas de reconstitution hématologique autologue. Ce conditionnement est à la fois immunosuppresseur et myélotoxique. Le système immunitaire du patient est ensuite remplacé *via* le greffon par celui du donneur qui possède la faculté de lutter contre les cellules tumorales résiduelles. Par cette approche, la réaction du greffon contre la tumeur (effet GVL) est stimulée.

Ce double objectif est atteint par l'association de fortes doses de chimiothérapie de la famille des alkylants (cyclophosphamide, busulfan, melphalan), associé ou non à une irradiation corporelle totale à 12 ou 16 Gray. D'autres chimiothérapies peuvent être ajoutées, comme par exemple l'aracytine, l'etoposide ou encore le thiothepa.

Au-delà de leur impact sur l'hématopoïèse, les chimiothérapies myéloablatives ont une toxicité sur les autres organes, et sont associées à une forte mortalité liée au traitement (Alyea et al., *Blood* 2005; de Lima et al., *Blood* 2004; Martino et al., *Bone marrow transplantation* 2013). Du fait de cette toxicité, ce conditionnement est limité aux sujets jeunes sans comorbidité.

B. Conditionnement atténué

Les conditionnements à intensité réduite (RIC) diffèrent des conditionnements myéloablatifs par une réduction d'au moins 30% sur la dose des agents alkylants ou sur l'irradiation corporelle totale (tableau 8). La myélosuppression induite par le conditionnement est réversible même sans un support en cellules souches hématopoïétiques. Cette reconstitution hématologique est estimée dans les 28 jours suivant le traitement. Ces conditionnements atténués sont associés à une moindre toxicité que les conditionnements myéloablatifs (Giralt, *Elsevier Science* 2009).

Conditionnement atténué	Conditionnement non myéloablatif
ICT \leq 500 cGy en une fraction ou \leq 800 cGy en fractionné	Flu + Cy + SAL
Dose totale de Bu \leq 9 mg/kg	Flu + AraC + Ida
Dose totale de Mel \leq 140 mg/m ²	AraC + cladribine
Thiothepa < 10 mg/kg	Irradiation lymphoïde totale + SAL
	ICT \leq 2 Gy +/- analogue des purines

Tableau 8 : Exemples de conditionnements atténués ou non myéloablatifs communément utilisés (Gyurkocza and Sandmaier, *Blood* 2014).

C. Conditionnement non myéloablatif

Le conditionnement non myéloablatif (NMA) est apparu à la fin des années 1990 (Slavin et al., *Blood* 1998). Cette technique de greffe peut être également appelée « mini-allogreffe ». Ce conditionnement se base sur le principe que la destruction de la moelle du receveur par le conditionnement n'est pas indispensable à la prise de greffe. Cette prise de greffe peut être assurée par les lymphocytes allogéniques du donneur. Ainsi, l'effet anti-tumoral, ou l'effet du greffon contre la leucémie (GVL), plus que le conditionnement, va permettre la prise de greffe. Ce conditionnement a pour avantage une moindre toxicité et peut être proposé à des patients plus âgés et/ou plus fragiles.

Ce traitement est constitué de produits immunosuppresseurs associés à une irradiation complète de faible intensité ; d'autres sont composés uniquement d'associations d'immunosuppresseurs (tableau 8). Il permet d'obtenir un chimérisme hématopoïétique initial entre les cellules du donneur et du receveur avec une tolérance mutuelle. Le traitement immunosuppresseur du conditionnement permet d'inhiber les cellules immunocompétentes du receveur, en attendant que les cellules du donneur prennent définitivement place par un effet GVL. Le chimérisme complet du donneur permet une régression de la maladie du receveur, toujours par augmentation de l'effet GVL.

Concernant les effets indésirables, le conditionnement non myéloablatif provoque moins de toxicité sévère aigüe et moins de GVH aigüe que le conditionnement myéloablatif. La mortalité à un an non liée à la rechute est plus faible chez les receveurs d'une mini-allogreffe. En revanche, le taux de rechute est plus important que pour les conditionnements myéloablatifs du fait de l'intensité réduite des conditionnements (Alyea et al., *Blood* 2005; de Lima et al., *Blood* 2004; Martino et al., *Bone marrow transplantation* 2013).

D. Conditionnement séquentiel

Le conditionnement de type séquentiel est une association de conditionnement d'intensité réduite précédé d'une chimiothérapie intensive. Cette association permet d'augmenter l'activité anti-tumorale. Il est proposé chez des patients atteints de maladies réfractaires ou de mauvais pronostics à haut risque de rechute (Chevallier et al., *Haematologica* 2014; Schmid et al., *Journal of clinical oncology* 2005; Schmid et al., *Blood* 2006).

VIII. Score de comorbidité

Le bénéfice de l'allogreffe dépend en partie de l'état général du patient. Il est donc essentiel d'évaluer l'ensemble de ces comorbidités avant la procédure, afin d'adapter la prise en charge et d'en réduire la toxicité. Cette réduction de toxicité passe notamment par la diminution de l'intensité du conditionnement et l'adaptation des traitements immunosuppresseurs.

En 2005, *Sorrer et al.* ont établi un score de comorbidité pré allogreffe permettant de prédire la toxicité non liée à la rechute et la survie post allogreffe (Sorrer et al., *Blood* 2005). Depuis, cet index a été validé de manière prospective (Sorrer et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2015) et en multicentrique (ElSawy et al., *British journal of haematology* 2015). Ce score, figurant dans le tableau 9, est actuellement utilisé dans le protocole prospectif national de prise en charge des LAM en RC1 pour le choix du conditionnement (protocole BIG1).

Comorbidité	Définition	Score	Mortalité non liée à la rechute à 2 ans
Arythmie	Fibrillation auriculaire, arythmie ventriculaire	1	22%
Cardiaque	Coronaropathie, cardiopathie congestive, infarctus, fraction d'éjection ventriculaire < 50%	1	
Maladie inflammatoire de l'intestin	Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique	1	
Diabète	Insulinothérapie ou antidiabétiques oraux	1	
Maladie vasculaire cérébrale	Accident vasculaire cérébral, transitoire ou non	1	
Troubles psychiatriques	Anxiété ou dépression suivie ou traitée	1	
Hépatique, légère	Hépatite chronique, bilirubine ≤ 1.5 fois la normale, transaminases ≤ 2.5 fois la normale	1	
Obésité	Indice de masse corporelle > 35 kg/m ²	1	
Infection	Nécessité de traitements anti-infectieux maintenus après le premier jour de greffe	1	
Rhumatologique	Lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, polymyosite	2	19%
Ulcère gastro duodénal	Sous traitement	2	
Rénale, modérée ou sévère	Créatinémie > 2 mg/dL (176 μmol/L), dialyse, transplantation rénale	2	
Pulmonaire, modérée	DLCO et/ou VEMS 66-80%, dyspnée de grade I	2	
Tumeur solide antérieure	A l'exception des carcinomes cutanés	3	41%
Cardiopathie valvulaire	Hors prolapsus mitral	3	
Pulmonaire, sévère	DLCO et/ou VEMS ≤ 65%, dyspnée de repos, oxygénothérapie	3	
Hépatique, modérée ou sévère	Cirrhose hépatique, bilirubine > 1.5 fois la normale, transaminases > 2.5 fois la normale	3	

Tableau 9 : Score de comorbidité (Sorrer et al., *Blood*).

Mortalité non liée à la rechute à 14% si score de Sorrer à 0 et à 40% si score supérieur ou égal à 4.

IX. Complications les plus fréquentes de l'allogreffe de CSH

A. Complications immunologiques

Dans le cadre d'une greffe de CSH, les complications immunologiques sont secondaires à des réactions croisées entre les cellules du donneur et les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) du receveur, responsables d'une alloréactivité. Le degré d'alloréactivité dépend du degré de disparité immunogénétique entre le donneur et le receveur sur des antigènes majeurs (HLA) et des antigènes mineurs d'histocompatibilité (mHC). Cette alloréactivité peut se traduire par la survenue d'une réaction de l'hôte contre de greffon (rejet de greffe) ou au contraire d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH). D'autre part, elle peut avoir des conséquences bénéfiques notamment dans le cadre de l'effet du greffon contre la leucémie (GVL). Les cellules T matures du donneur comprises dans le greffon infusé initialement, puis se développant lors du processus d'hématopoïèse du greffon, jouent un rôle anti-tumoral en détruisant les cellules tumorales résiduelles. L'alloréactivité est donc un phénomène qu'il faut réussir à maîtriser afin de trouver un équilibre entre les différents effets néfastes (GVH et rejet) et les effets bénéfiques (GVL) qu'elle entraîne.

1. Rejet

Le rejet de greffe peut se manifester par une non prise de greffe initiale (rejet de greffe primaire). Il se traduit par l'absence de reconstitution hématologique avec les cellules du donneur en l'absence de rechute de l'hémopathie. De façon plus tardive, le rejet de greffe se traduit par une perte progressive du greffon (rejet de greffe secondaire), initialement fonctionnel. Les facteurs de risque de rejet sont multiples, comme par exemple une incompatibilité HLA, un conditionnement d'intensité réduite, une greffe de sang placentaire, une infection virale, l'utilisation de traitements hématotoxiques. Ce risque dépend également de la pathologie sous-jacente, il est plus élevé notamment chez les patients greffés pour aplasie médullaire. Son incidence reste faible et très variable en fonction des facteurs de risques (entre 1 et 10%) (Anasetti et al., *The New England journal of medicine* 1989). La prévention du rejet est assurée par les traitements immunosuppresseurs. Pour le traitement curatif, une nouvelle greffe de CSH en urgence reste le traitement de choix (Locatelli et al., *Expert opinion on pharmacotherapy* 2014).

2. Réaction du greffon contre l'hôte

La réaction du greffon contre l'hôte est la complication majeure de la greffe de CSH, et la principale cause de mortalité liée au traitement. Deux formes de GVH sont distinguées, chacune avec des cinétiques et des caractéristiques physiopathologiques différentes. Classiquement, la GVH aigüe survient moins de 100 jours après la greffe, et la GVH chronique survient à plus de trois mois après la greffe. Mais l'utilisation plus fréquente de conditionnements atténués, de CSP comme source cellulaire rend plus floue cette définition basée sur la chronologie. Par ailleurs, la physiopathologie et la prise en charge de la GVH aigüe ou chronique restent très différentes.

i. Réaction aigüe du greffon contre l'hôte

La classification consensus du *National Institute of Health* distingue deux sous catégories de GVH aigüe : la GVH aigüe classique survenant dans les 100 premiers jours post greffe, et la GVH aigüe persistante, ou récurrente ou la GVH aigüe tardive arrivant après les 100 jours post greffe (Filipovich et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2005). Son incidence est estimée entre 40 et 60% selon les séries, et sa mortalité aux alentours de 20% (Gale et al., *British journal of haematology* 1987; Hahn et al., *Journal of clinical oncology* 2008; Jagasia et al., *Blood* 2012; Nash et al., *Blood* 1992).

D'un point de vue physiopathologique, on décrit classiquement trois phases (Figure 14). La première phase se déroule durant le conditionnement. Ce dernier génère des lésions tissulaires de l'épithélium et de l'endothélium, aboutissant à la sécrétion par les cellules de l'hôte de cytokines de l'inflammation telles que le *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) et des interleukines pro-inflammatoires (comme l'IL-1). Ces cytokines entraînent une surexpression des molécules d'adhésion et du CMH responsables de la reconnaissance des antigènes majeurs et mineurs de l'hôte par les cellules immunitaires du donneur (notamment les LT sur les CPA). Cette phase est très inflammatoire, générant un orage cytokinique. La deuxième phase correspond à l'activation des CPA du donneur et du receveur, ainsi que les lymphocytes alloréactifs du donneur. Les allo-antigènes, une fois apprêtés sur le CMH, sont présentés par les CPA aux lymphocytes T du donneur, entraînant leur activation et la sécrétion de cytokine de type Th1 comme l'IL-2. On observe alors l'activation, l'expansion et la différenciation des LT du donneur avec acquisition de la cytotoxicité, l'activation des cellules phagocytaires de l'hôte et du donneur et la réponse NK du donneur. La troisième phase est une phase effectrice des lymphocytes alloréactifs vis-à-vis des cellules cibles (peau, tube digestif et foie). Les LT et les lymphocytes NK induisent l'apoptose des cellules cibles par toxicité directe des cytokines secrétées, ou par la voie granzyme perforine, ou encore par la voie Fas/Fas Ligand (ligand de mort/récepteur de mort). Il s'en suit la destruction cellulaire de l'organe cible (Ferrara et al., *Stem cells* 1996; Markey et al., *Blood* 2014; Shlomchik, *Nature reviews Immunology* 2007).

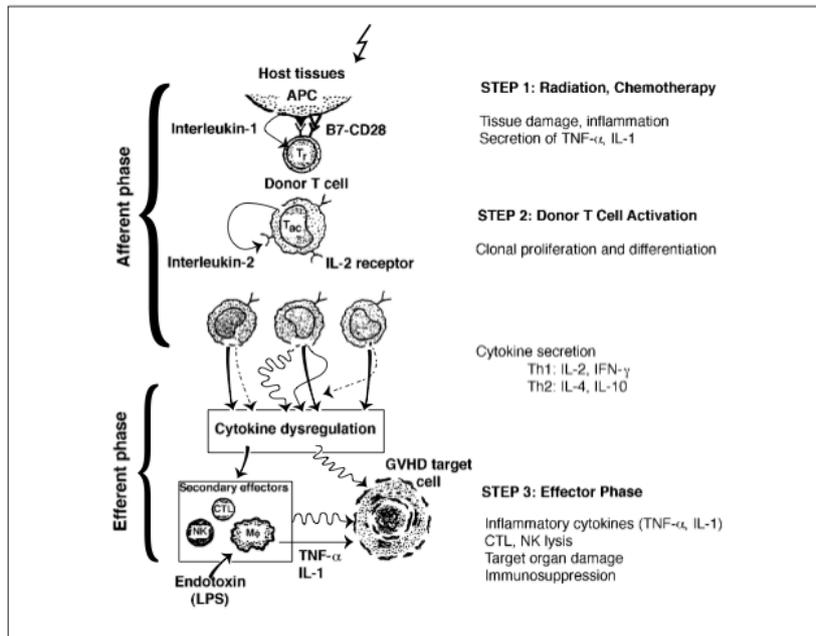


Figure 14 : Physiopathologie de la GVH aigüe (Ferrara et al., *Stem cells* 1996).

Les facteurs de risque pour le développement d'une GVH aigüe sont, outre l'incompatibilité HLA, l'âge élevé du donneur et/ou du receveur, un donneur féminin pour un receveur masculin, l'intensité du conditionnement, l'utilisation de CSP comme source cellulaire, la richesse du greffon (Gale et al., *British journal of haematology* 1987; Hahn et al., *Journal of clinical oncology* 2008; Jagasia et al., *Blood* 2012; Nash et al., *Blood* 1992).

Cliniquement, la GVH aigüe atteint surtout la peau. Elle prend la forme d'un érythème morbilliforme, plus ou moins prurigineux, prédominant sur le visage, les faces d'extension des membres, les paumes et moins souvent le thorax. Son évolution se fait vers la confluence des lésions qui deviennent pourpres. Le stade avancé est caractérisé par un décollement provoqué (signe de Nikolsky) localisé puis diffus, voire un décollement spontané (épidermolyse). Le deuxième organe le plus touché est le tube digestif, avec une symptomatologie très polymorphe et peu spécifique : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées aqueuses voire hémorragiques. Enfin, l'atteinte hépatique se manifeste plus sur le plan biologique avec une cytolysé et surtout une cholestase ictérique, sans insuffisance hépatocellulaire. Le diagnostic est posé devant les symptômes cliniques. Un prélèvement histopathologique peut être indiqué pour éliminer un diagnostic différentiel et classer la sévérité de la GVH. Toutefois, les stigmates anatomopathologiques restent très difficiles à interpréter. Il n'existe pas à ce jour d'examen spécifique permettant d'établir le diagnostic avec certitude.

En fonction du nombre et de la sévérité des localisations de la maladie, on classe la GVH aigüe en quatre grades, décrits par *Glucksberg et al.* en 1974 (tableau 10) (Glucksberg et al., *Transplantation* 1974; Thomas et al., *The New England journal of medicine* 1975a; Thomas et al., *The New England journal of medicine* 1975b). Le grade I signe une GVH mineure. On parle de GVH modérée pour le grade II. Les GVH sont sévères pour les grades III et IV, engageant le pronostic vital. Très largement utilisée, cette classification a été souvent réévaluée, mais à ce jour elle reste la classification standard pour classer la GVH aigüe.

	Peau	Intestin	Foie
Stade 1	Rash maculopapuleux < 25% de la surface corporelle	Diarrhées entre 500 et 1000 mL/jour	Bilirubine ≤ 50 µg/L
Stade 2	Rash maculopapuleux de 25% à 50% de la surface corporelle	Diarrhées entre 1000 et 1500 mL/jour	Bilirubine entre 50 et 100 µg/L
Stade 3	Érythrodermie généralisée ou > 50% de la surface corporelle	Diarrhées ≥ 1500 mL/jour	Bilirubine entre 100 et 255 µg/L
Stade 4	Desquamation ou épidermolyse bulleuse	Diarrhées ≥ 1500 mL/jour avec douleurs abdominales +/- iléus	Bilirubine ≥ 255 µg/L
Grade I	1 à 3	0	0
Grade II	1 à 3	1	1
Grade III	2 à 3	2 à 3	2 à 3
Grade IV	2 à 4	2 à 4	2 à 4

Tableau 10 : Classification de Glucksberg pour la GVH aigüe (Glucksberg et al., *Transplantation* 1974; Thomas et al., *The New England journal of medicine* 1975a; Thomas et al., *The New England journal of medicine* 1975b).

La prévention de la GVH est assurée par les immunosuppresseurs instaurés précocement lors du processus de greffe. Les traitements les plus utilisés sont un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine A ou tacrolimus) associé au méthotrexate ou au mycophénolate mofétil. Par ailleurs, le SAL peut être utilisé au moment du conditionnement pour limiter le risque de rejet et de GVH. Il est actuellement recommandé dans les allogreffes de CSP à conditionnement standard (Mohty et al., *Leukemia* 2010; Socie et al., *Blood* 2011). Il est également possible d'effectuer une déplétion en lymphocytes T dans le greffon. Mais cette technique augmente le risque de non prise de greffe et de rechute.

Le traitement curatif est indiqué pour les GVH de grade supérieur à I. La corticothérapie à 2mg/kg est initialement employée. Divers essais n'ont pas réussi à démontrer la supériorité d'une posologie de corticoïdes différente, ni de l'adjonction initiale d'un autre traitement immunosuppresseur à la corticothérapie (Alousi et al., *Blood* 2009; Cragg et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2000; Levine et al., *Blood* 2008). En cas d'échec, il n'existe pas de recommandations pour la deuxième ligne de traitement pouvant comprendre d'autres immunosuppresseurs de type SAL, mycophénolate mofétil, tacrolimus, méthotrexate voire des anticorps monoclonaux (anti-récepteur de l'IL2, anti-TNF α) (Martin et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2012).

ii. Réaction chronique du greffon contre l'hôte

La GVH chronique était classiquement définie comme soit progressive (extension de la GVH aigüe), soit quiescente (après un intervalle libre), soit de novo (non précédée de GVH aigüe). La classification consensus du *National Institute of Health* différencie la GVH chronique classique d'un « *overlap syndrome* ». Ce dernier associe des manifestations cliniques de GVH chronique avec des signes de GVH aigüe (Filipovich et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2005; Jagasia et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2015). La GVH chronique atteint selon les études 30 à 70% des patients allogreffés (Jagasia et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2015). Elle est la principale responsable des morbidités à long terme en post allogreffe.

La physiopathologie de la GVH chronique est complexe. Elle découle d'un défaut de l'immuno-régulation en post allogreffe et associe des traits d'auto-immunité et d'immunodéficience. Elle fait intervenir plusieurs acteurs de la réponse immunitaire, notamment les lymphocytes B et T du donneur. Comme dans la GVH aigüe, les lymphocytes T autoréactifs semblent jouer un rôle central dans le développement de la GVH chronique. Des études expérimentales et cliniques semblent indiquer l'apparition d'une atrophie thymique et d'une perte de la fonction sécrétoire de l'épithélium thymique. Il s'installe alors une thymopoïèse aberrante générant un défaut de régulation des lymphocytes T autoréactifs. Il existe une dérégulation du répertoire T avec une augmentation de la réponse immunitaire Th1 et Th17 dans les tissus, et un défaut de LT régulateurs (Socie and Ritz, *Blood* 2014). Le rôle des lymphocytes B est également décrit. Il a été mis en évidence chez des patients ayant une GVH chronique des anticorps réactifs contre les cellules du receveur (anticorps anti-plaquettes, anti-érythrocytes, anti-kératinocytes, anti-muscle lisse, anti-cytosquelette ou antinucléaires). Les lymphocytes T participeraient également à l'activation des lymphocytes B. Cependant, la corrélation entre la détection des auto-anticorps et la GVH chronique ou sa sévérité associée n'est pas clairement démontrée (Shimabukuro-Vornhagen et al., *Blood* 2009).

Le principal facteur de risque de développer une GVH chronique est d'avoir fait au préalable une GVH aigüe. Les autres facteurs de risque sont très proches de ceux décrits pour la GVH aigüe : une incompatibilité HLA, un patient âgé, une sérologie CMV positive, un donneur féminin pour un receveur masculin, l'utilisation de CSP comme source cellulaire, un conditionnement atténué, etc. (Palmer et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2012).

Le tableau clinique est d'un grand polymorphisme en raison de la multiplicité des organes cibles possibles. Elle peut mimer des maladies auto-immunes telles que la sclérodermie, le syndrome sec de Gougerot-Sjögren, ou encore la cirrhose biliaire primitive. Les organes les plus souvent atteints sont : la peau, la cavité oropharyngée, le foie, les yeux, l'œsophage et les voies respiratoires supérieures. L'intestin grêle, le poumon, les muscles sont plus rarement atteints. Les mécanismes conduisant à la fibrose sont mal connus.

Depuis les années 1980, la GVH chronique était classée en forme limitée et extensive, pour orienter la thérapeutique (tableau 11) (Shulman et al., *The American journal of medicine* 1980).

GVHc limitée	GVHc extensive
<ul style="list-style-type: none"> • Anomalies de la cavité buccale avec biopsie positive, sans autre signe de GVH • Anomalies modérées du bilan hépatique avec biopsie cutanée positive, sans autre signe de GVH • Ou moins de 6 plaques de lésions papulo-squameuse, ou rash cutané limité, ou dépigmentation cutanée limitée touchant moins de 20% de la surface cutanée, avec éventuellement biopsie cutanée positive, sans autre signe de GVH. • Ou syndrome sec oculaire (Schirmer \leq 5 mm), avec biopsie cutanée positive, sans autre signe de GVH • Ou lésions vulvaires ou vaginales, avec biopsie cutanée positive, sans autre signe de GVH 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions de GVH d'au moins 2 organes, avec biopsies positives (si réalisées) • Perte de poids d'au moins 15%, sans autre explication ni biopsie contributive • Lésions cutanées étendues (plus de 20% de la surface cutanée), avec éventuellement biopsie cutanée positive • Sclérose cutanée • Onycholyse ou onychodystrophie avec biopsie de n'importe quel organe positive • Fasciite • Contractures, rétractions tendineuses dues à la GVH • Bronchiolite oblitérante • Anomalies du bilan hépatique et biopsie hépatique positive • Biopsies du tractus digestif positives • Index de Karnofsky $<$ 60% et signes de GVH

Tableau 11 : Définition de la GVH chronique limitée ou extensive (Shulman et al., *The American journal of medicine* 1980).

Depuis, de nombreuses classifications ont été étudiées. En 2005 et 2008, une conférence de consensus a permis une nouvelle classification consensus du *National Institute of Health*. Elle décrit la GVH chronique selon une nouvelle méthode de score prenant en compte l'impact fonctionnel (Filipovich et al., *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the*

American Society for Blood and Marrow Transplantation 2005). Un score pour chaque organe est attribué selon la sévérité de l'atteinte : de 0 (pas d'atteinte) à 3 (atteinte sévère). Ce score permet de classer la GVH chronique en forme mineure, modérée ou sévère (tableau 12).

Forme mineure	Forme modérée	Forme sévère
Atteinte de 1 ou 2 organes à l'exception du poumon, sans impotence fonctionnelle significative (score 1)	Atteinte d'au moins 1 organe avec une atteinte significative mais sans dysfonction (score 2) Au moins 3 organes sans impotence fonctionnelle significative (score 1) Atteinte pulmonaire sans impotence fonctionnelle significative (score 1)	Atteinte d'au moins 1 organe avec dysfonction majeure (score 3) Atteinte pulmonaire avec une atteinte significative (\geq score 2)

Tableau 12 : Score global de sévérité de la GVH chronique.

Classification consensus du *National Institute of Health* (Filipovich et al., *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2005).

Le meilleur traitement préventif de la GVH chronique est la prévention de la GVH aigüe. Les traitements des formes localisées sont des traitements locaux (topiques, collyres, soins de bouche). Dans les formes étendues, le traitement curatif repose sur la corticothérapie (Martin et al., *International journal of hematology* 2004) éventuellement associée à un inhibiteur de calcineurine (ciclosporine A ou tacrolimus) (Flowers and Martin, *Blood* 2015; Koc et al., *Blood* 2002). Pour les formes réfractaires à la corticothérapie, il n'existe pas de recommandations de traitement. D'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés, comme le mycophénolate mofétil, la thalidomide, les anti-TNF, les anticorps monoclonaux anti-CD20, le méthotrexate, la puvathérapie, etc. (Socie and Ritz, *Blood* 2014). Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont en cours d'évaluation. La photothérapie extracorporelle a montré également de bons résultats, notamment à visée d'épargne cortisonique (Greinix et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2011).

B. Infectieuses

Du fait de l'immunosuppression, les infections sont une cause majeure de morbidité et de mortalité après une greffe de CSH. Les principaux facteurs de risque d'infection sont : le statut de la maladie au moment de l'allogreffe, les comorbidités du patient, le degré de neutropénie, l'altération des barrières physiologiques (mucite, cathéters), une dépression de la fonction T ou B, et une immunothérapie suppressive.

La reconstitution du statut immunitaire après l'allogreffe dépend de la source cellulaire (MO, CSP ou USP), du conditionnement (MAC, RIC ou NMA), du degré d'histocompatibilité entre donneur et receveur, de la prophylaxie de la GVH, et la présence, le grade et le traitement d'une GVH. En fonction de ces facteurs, le patient peut être immunodéficient de quelques mois à plusieurs années après la greffe.

On peut distinguer trois périodes différentes avec des risques infectieux spécifiques, représentées dans la figure 15. La première période s'étend du conditionnement à la prise de greffe. Tous les facteurs de risque d'infections sont présents, dont les plus importants sont la

neutropénie et la rupture des barrières anatomiques (muqueuse et vasculaire). Les pathogènes les plus observés sont les bactéries Gram positives et Gram négatives (BGN), les espèces *Candida* spp. et le virus *Herpes Simplex Virus* (HSV).

Après la prise de greffe, débute la deuxième phase jusqu'aux 100 jours post greffe. L'immunodépression et l'asplénie fonctionnelle peuvent être majorées par l'existence et le traitement d'une GVH, permettant le développement d'infections virales et fongiques. Au-delà des 100 jours post greffe, les infections sont associées à la présence d'une GVH chronique, et à la persistance d'un asplénisme fonctionnel chez les patients ayant une GVH ou ayant reçu une irradiation corporelle totale. Elles sont également corrélées au déficit de l'immunité cellulaire, que l'on peut apprécier par le taux de lymphocytes CD4⁺. Les infections sont majoritairement des bactéries encapsulées (*Pneumocoque*, *Haemophilus*), des aspergilloses, et des réactivations du virus *Varicella Zoster Virus* (VZV) (Tomblyn et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2009).

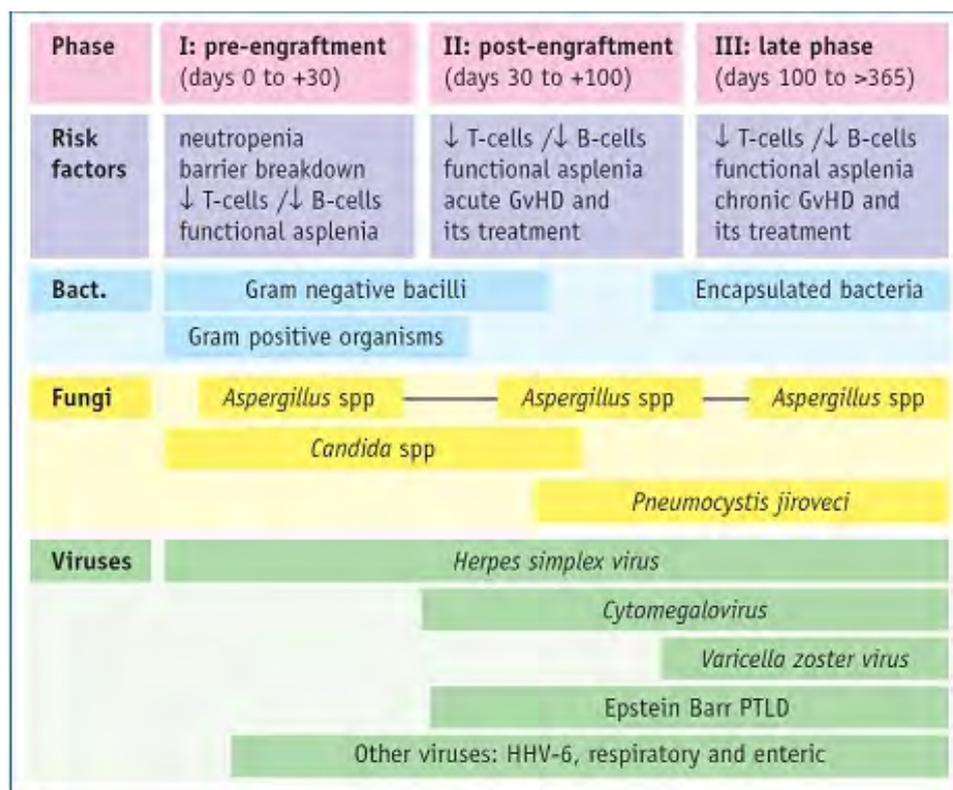


Figure 15 : Chronologie des infections prédominantes en post allogreffe de CSH.

The EBMT Handbook. Chapitre 12 : Infections après allogreffe de CSH.

1. Bactériennes

La flore intestinale et la flore cutanée sont les principales sources d'infection bactérienne chez le patient neutropénique, responsable d'infection à BGN et cocci Gram positif. Seulement 30 à 35% des épisodes fébriles sont documentés sur le plan microbiologique. Afin d'éliminer la flore gastro-intestinale endogène, les patients peuvent recevoir une antibioprofylaxie à base de quinolones ou une antibiothérapie orale non absorbable afin d'obtenir une décontamination digestive. Le tout est souvent associé à une alimentation stérilisée. Toutefois, ces mesures prophylactiques sont actuellement débattues. En cas de fièvre chez un patient neutropénique, une antibiothérapie empirique doit être débutée immédiatement, adapté à l'écologie

microbienne du centre et du patient, ainsi qu'à la présentation clinique. Cette antibiothérapie est généralement une bêta-lactamine active sur les germes Gram positifs et les BGN, incluant le *Pseudomonas aeruginosa* (piperacillin/tazobactam, carbapenem ou cefepim).

L'ajout d'un glycopeptide n'est recommandé qu'en cas d'infection de cathéter, de mucite sévère ou de colonisation à *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Pour le long terme post greffe, il est possible de recourir à une supplémentation par Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en prophylaxie en cas d'hypogammaglobulinémie sévère. Pour couvrir le risque d'infection à pneumocoque, une antibioprofylaxie à long terme par pénicilline est recommandée, notamment pour les patients ayant une GVH chronique traitée. A distance, il est également conseillé de recourir à la vaccination anti-pneumococcique 6 à 12 mois après la transplantation (Rubio et al., *Pathologie-biologie* 2013; Tomblyn et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2009).

2. Virales

i. Cytomégalovirus

L'infection à *Cytomégalovirus* (CMV) peut être le résultat d'une primo-infection ou d'une réactivation du virus. La réplication virale se détecte par la positivité de la PCR sanguine. On parle de maladie à CMV quand la réplication s'accompagne de manifestations cliniques (Ljungman et al., *Clinical infectious diseases* 2002). Elle apparaît principalement dans les 4 à 10 semaines post transplantation. Le traitement empirique précoce a permis une nette diminution de l'incidence des maladies à CMV, grâce à la surveillance de la réplication virale. Toutefois, sa réactivation reste une cause importante de morbi-mortalité en post allogreffe. Les facteurs de risque de réactivation du CMV sont principalement une sérologie positive et une GVH aigüe traitée (Ljungman and Brandan, *Haematologica* 2007; Ozdemir et al., *Bone marrow transplantation* 2007).

La prévention de l'infection/réplication du CMV passe par la transfusion de produits sanguins labiles séronégatifs pour le CMV, notamment chez les patients séronégatifs (Bowden et al., *The New England journal of medicine* 1986). Le choix d'un donneur également séronégatif pour le CMV en cas de greffe de CSH réduit le risque d'infection (D-/R-). En cas de donneur séropositif pour un receveur séronégatif (D+/R-), le risque de transmission est d'environ 20 à 30%, avec un impact négatif sur la survie globale (Ljungman et al., *Clinical infectious diseases* 2014; Schmidt-Hieber et al., *Blood* 2013), surtout en cas de donneur non apparenté et de conditionnement non myéloablatif. Chez les patients séropositifs pour le CMV, plusieurs études rapportent une diminution de la survie globale par rapport aux patients séronégatifs (Schmidt-Hieber et al., *Blood* 2013). Chez un patient séropositif, la sérologie CMV du donneur a son importance (Ljungman et al., *Blood* 2003). Les patients greffés avec un donneur séropositif (D+/R+) ont un meilleur taux de survie. Les patients séropositifs avec un donneur séronégatif (D-/R+) ont un risque accru de réactivation et de maladie à CMV. Ainsi, la sérologie CMV du donneur est un critère à prendre en compte dans le choix du donneur, après la compatibilité HLA.

Une attitude préemptive est adoptée par une surveillance régulière de la charge virale. Dès la détection d'une réplication virale, un antiviral par ganciclovir ou foscarnet doit être débuté. Le traitement préemptif a permis de diminuer considérablement la mortalité imputée à ce virus (Tomblyn et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2009).

Les atteintes les plus fréquentes des maladies à CMV sont les atteintes pulmonaires et gastro-intestinales. Dans les pneumopathies, le traitement recommandé est le ganciclovir associé à de

fortes doses d'IgIV. Pour les autres atteintes d'organe, le traitement de première ligne est le ganciclovir ou le foscarnet, sans IgIV (Boeckh and Ljungman, *Blood* 2009).

ii. Epstein Barr Virus

Tout comme le CMV, l'infection à *Epstein Barr Virus* (EBV) peut être secondaire à une primo-infection ou à une réactivation. La réplication virale se détecte également par PCR. La principale manifestation clinique post allogreffe est un syndrome de lymphoprolifération post transplantation (PTLD). Cette complication rare intervient plus particulièrement après une primo-infection, ou chez des sujets fortement immunodéprimés sur le répertoire des lymphocytes T : utilisation de SAL, greffe de sang placentaire, greffe haplo-identique, immunosuppression par des anticorps monoclonaux, incompatibilité HLA, etc. (Gerritsen et al., *Bone marrow transplantation* 1996). Son incidence est estimée à 1% à 10 ans (Curtis et al., *Blood* 1999).

La charge virale est généralement détectable dans les 2 à 3 semaines précédant l'apparition de la maladie. Une charge virale élevée est un marqueur prédictif de la survenue d'un PTLD (Stevens et al., *Blood* 2001; van Esser et al., *Blood* 2001). L'*European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL) recommande la surveillance hebdomadaire de la charge virale à partir de la greffe pour une durée de 3 mois, et plus chez les patients traités pour une GVH ou après greffe haplo-identique (Styczynski et al., *Bone marrow transplantation* 2009).

Il n'existe aucune prophylaxie pour la prévention de l'infection/réplication de l'EBV. La surveillance régulière de la charge virale permet une attitude préemptive en réduisant l'immunosuppression. Cependant, il n'existe pas de recommandation quant au seuil de charge virale nécessitant cette prise en charge. En l'absence de réponse à la baisse de l'immunosuppression, les autres attitudes préemptives sont : soit une restauration de l'immunité par l'infusion de lymphocytes T du donneur spécifiques de l'EBV (Rooney et al., *Blood* 1998) ; soit un traitement par rituximab afin de réduire la population lymphocytaire B, réservoir du virus (Heslop, *Blood* 2009). Le traitement curatif du PTLD est initialement le même que le traitement préemptif (diminution de l'immunosuppression, rituximab). Il est également possible de traiter le patient par de la chimiothérapie, associée ou non au rituximab.

iii. Herpes Simplex Virus

Les infections/réactivations de l'*Herpes Simplex Virus* (HSV) touchent environ 80% des patients allogreffés. Elles surviennent essentiellement dans la phase précoce post allogreffe. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont cutanéomuqueuses : faciale dans 90% des cas, génital dans 10% des cas. Les autres atteintes sont généralement digestives hautes ou pulmonaires (Styczynski et al., *Bone marrow transplantation* 2009).

Il n'est pas recommandé de surveiller la charge virale en routine. Afin de limiter l'infection/réplication à HSV, une prophylaxie par aciclovir est recommandée pour tous les patients ayant une sérologie HSV positive (Tomblin et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2009). Celle-ci est à débiter dès l'initiation du conditionnement jusqu'à la prise de greffe, soit aux alentours de J30 post allogreffe. Cependant, cette prophylaxie est très souvent maintenue au-delà par sa forme orale, le valaciclovir, afin de couvrir les réactivations du virus *Varicella Zoster Virus* (VZV). En cas de maladie herpétique, le traitement curatif est assuré par l'aciclovir à plus forte dose.

3. Fongiques

Les patients recevant une greffe de CSH sont à haut risque d'infection fongique invasive (IFI). Dans la phase précoce post allogreffe, les infections à levure de type *Candida* spp. sont les plus fréquentes, notamment du fait de la neutropénie. Le risque d'infection à filamenteux, comme *Aspergillus* spp., est présent en phase précoce et tardive post allogreffe, surtout lorsqu'il existe une GVH traitée. L'incidence de ces infections est estimée à 8% chez les patients allogreffés, avec une majorité d'infection à *Aspergillus* spp. (Caira et al., *European journal of haematology* 2008; Kontoyiannis et al., *Clinical infectious diseases* 2010). Le taux attribuable de mortalité est estimé à 60%.

Les infections à levures sont acquises essentiellement par translocation de la muqueuse intestinale ou *via* les cathéters. Les filamenteux sont présents dans l'air, la principale porte d'entrée étant par inhalation. De ce fait, des mesures de protection environnementales sont nécessaires, à savoir l'utilisation de chambres seules à flux laminaire équipées de filtres à particules. Une fois le patient à domicile, la protection est assurée par l'éviction des particules et le port de masques de protection respiratoire de type FFP2.

Le diagnostic d'IFI est souvent difficile à établir. Une stratification diagnostique a été établie par l'Organisation Européenne pour la Recherche et le traitement du Cancer (EORTC : *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) et le Groupe d'Etude des Mycoses (MSG : *Mycose Study Group*) (De Pauw et al., *Clinical infectious diseases* 2008). Cette stratification repose sur l'association d'un critère d'hôte, d'un critère clinique, et d'un critère mycologique. Elle permet de stratifier trois catégories de diagnostic : IFI possible, probable ou prouvée. Ces critères sont développés dans le tableau 13.

<p>Critères d'hôte</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Neutropénie < 500/mm³ pendant plus de 10 jours ○ Allogreffe de CSH ○ Corticothérapie de plus de 0,3mg/kg pendant plus de 3 semaines ○ Immunosuppresseurs cellulaires T dans les 90 jours précédents (ciclosporine, anti TNF, etc.) ○ Déficit immunitaire constitutionnel
<p>Critères cliniques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonaire : un des 3 signes suivant au scanner <ul style="list-style-type: none"> ○ Lésion dense, bien limitée, avec ou sans halo ○ Croissant gazeux ○ Cavité • Trachéobronchite <ul style="list-style-type: none"> ○ Ulcération, nodule, pseudomembrane, plaque ou escarre • Sinusite <ul style="list-style-type: none"> ○ Douleur aigüe localisée ○ Ulcère nasal avec zone de nécrose ○ Extension osseuse, y compris orbitaire • Infection du SNC <ul style="list-style-type: none"> ○ Lésions focales à l'imagerie ○ Prise de contraste méningée en Scanner ou IRM <p>Candidose disséminée : un des 2 signes suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Micro abcès hépatique ou splénique ○ Exsudats rétiniens
<p>Critère mycologique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prouvé <ul style="list-style-type: none"> ○ Histologie ○ Culture en site stérile (hors LBA, sinus et urines) • Probable <ul style="list-style-type: none"> ○ Examen direct ou culture <ul style="list-style-type: none"> - Moisissures dans : crachats, LBA, brosse, aspiration sinusienne ○ Tests indirects (détection d'antigènes) <ul style="list-style-type: none"> - Aspergillus <ul style="list-style-type: none"> - Antigène galactomannane dans sérum, plasma, LBA, LCR - Autres mycoses invasives <ul style="list-style-type: none"> - Béta D glucane sérique • Possible <ul style="list-style-type: none"> ○ Critère d'hôte ○ Critère clinique ○ Pas de critère mycologique

Tableau 13 : Critères pour le diagnostic d'IFI (De Pauw et al., *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2008*).

SNC : Système Nerveux Central, IRM : Imagerie par Résonance Magnétique, LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire, LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

L'ECIL établit régulièrement des recommandations sur la prophylaxie et le traitement des infections fongiques (Maertens et al., *Bone marrow transplantation* 2011). Les traitements recommandés en prophylaxie primaire sont le fluconazole, le posaconazole et le voriconazole. Le fluconazole est plus spécifiquement indiqué pour la période de neutropénie initiale post allogreffe, du fait de l'absence de couverture sur les filamenteux. Le posaconazole et plus récemment le voriconazole ont montré leur efficacité par rapport au fluconazole ou itraconazole en prophylaxie primaire de l'aspergillose, notamment pour les patients traités pour une GVH (Marks et al., *British journal of haematology* 2011; Ullmann et al., *The New England journal of medicine* 2007; Wingard et al., *Blood* 2010). En traitement curatif de l'aspergillose, le voriconazole possède le plus haut degré de recommandation avec un taux de réponse estimé à 50% (Herbrecht et al., *The New England journal of medicine* 2002), suivi de l'amphotéricine B liposomale puis de la caspofungine. Dans le traitement des candidémies avant l'identification du germe, les antifongiques recommandés sont : la micafungine, la caspofungine, l'amphotéricine B liposomale, le fluconazole et le voriconazole. L'antifongique est secondairement adapté à l'espèce retrouvée et à l'antifongigramme.

4. Parasitaires

La prophylaxie anti pneumocystose est indiquée jusqu'à au moins 6 mois post greffe, et au-delà si le patient est toujours sous immunosuppresseurs. La prophylaxie préconisée est triméthoprime-sulfaméthoxazole, car de meilleure efficacité que les aérosols de pentamidine. De plus, cette prophylaxie permet également de couvrir les infections/réactivations à *Toxoplasma* spp. ou *Nocardia* spp. Le traitement est souvent débuté dans les semaines suivant la greffe à cause de la toxicité hématologique du traitement. La posologie optimale n'est pas définie, et varie d'une dose simple ou double par jour, 2 à 7 jours par semaines. Tous ces schémas de prophylaxie semblent avoir leur efficacité (Green et al., *Mayo Clinic proceedings* 2007; Tomblyn et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2009).

Concernant la toxoplasmose, le principal risque est la réactivation parasitaire plutôt que la primo-infection. Cependant, les patients séronégatifs pour ce parasite ont des consignes hygiéno-diététiques afin d'éviter la primo-infection. Selon les séries, l'incidence de la réactivation est estimée à 16 %, alors que la maladie à toxoplasmose est estimée entre 6 à 8% en post allogreffe (Martino et al., *Clinical infectious diseases* 2005; Meers et al., *Clinical infectious diseases* 2010). Le dépistage des réactivations est conseillé chez les patients à risque, par la surveillance régulière des PCR. Les patients à haut risque de réactivation sont ceux ayant reçu une greffe de sang de cordon placentaire ou ayant une GVH traitée par immunosuppresseurs. La prophylaxie est assurée par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (Tomblyn et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2009). Le traitement curatif de première intention est l'association malocide-adiazine.

C. Toxicités liées au conditionnement

1. Syndrome d'Obstruction Sinusoïdal

Le syndrome d'obstruction sinusoïdal (SOS) est également appelé maladie veino-occlusive (MVO) du foie. Il est la conséquence de la toxicité hépatique du conditionnement. Son incidence est très variable selon les études, en fonction notamment de la population étudiée, de l'indication de la greffe, du type de greffe ou du type de conditionnement réalisé. Dans la seule étude prospective retrouvée, l'incidence était de 8% dans les greffes allogéniques (Carreras et al., *Blood* 1998). Elle est de 13% dans une méta-analyse étudiant 135 études entre 1979 et 2007 (Coppell et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2010).

Le métabolisme hépatique de certains médicaments par le système enzymatique du cytochrome P450 produit plusieurs métabolites toxiques. Ces métabolites toxiques sont convertis en métabolites stables (non toxiques) par le système enzymatique du glutathion et sont éliminés. Quand ce processus se produit chez les patients présentant une activité réduite du glutathion, causée par une maladie hépatique ou par l'action de certains agents du conditionnement tels que le busulfan ou l'ICT, ces métabolites toxiques ne sont pas métabolisés. Ils sont principalement situés autour des veines centrolobulaires du foie (région riche en P450 et pauvre en glutathion). Par conséquent, il se produit des dommages à l'endothélium sinusoïdal des hépatocytes. Histologiquement, on observe un rétrécissement concentrique et progressif des sinusoides hépatiques de la zone centrolobulaire, dû à un œdème sous endothélial ou à une oblitération non thrombotique. Ceci entraîne une nécrose des hépatocytes au niveau centrolobulaire puis une hypertension portale et une défaillance hépatique. Parallèlement se développe un état d'hypercoagulation avec un déficit en protéine C et en antithrombine, ainsi qu'un état inflammatoire. Les cytokines produites au cours de l'inflammation entretiennent cet état d'hypercoagulabilité et ont une toxicité hépatique. Les formes sévères peuvent se compliquer d'une défaillance multiviscérale pouvant entraîner le décès du patient (DeLeve et al., *Seminars in liver disease* 2002).

Les facteurs de risque associés au SOS sont nombreux. Les plus fréquemment retrouvés sont le type de greffe (risque augmenté en cas de donneur non apparenté), la chimiothérapie avec busulfan seul ou en association au cyclophosphamide, les antécédents d'atteinte hépatique, les pancréatites et une sérologie CMV positive chez le receveur (Barker et al., *Bone marrow transplantation* 2003; Coppell et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2010).

Le diagnostic est clinique, établi selon un ensemble de critères. Deux classifications sont classiquement utilisées : les critères de Seattle (McDonald et al., *Annals of internal medicine* 1993; McDonald et al., *Hepatology* 1984) et les critères de Baltimore (Jones et al., *Transplantation* 1987). Ces deux classifications sont basées sur les symptômes suivants: ascite, prise de poids, hépatomégalie et hyperbilirubinémie. Elles sont détaillées dans le tableau 14.

Critères de Seattle	Critères de Baltimore
<i>Dans les 20 jours post allogreffe</i>	<i>Dans les 21 jours post allogreffe</i>
<p>Au moins 2 critères parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubinémie > 34 mmol/L • Hépatomégalie • Hépatalgie • Ascite • Prise de poids \geq 2% 	<p>Bilirubine > 34 mmol/L</p> <p>+ au moins 2 critères parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hépatomégalie douloureuse • Ascite • Prise de poids \geq 5%

Tableau 14 : Critères diagnostiques pour un SOS (Jones et al., *Transplantation* 1987; McDonald et al., *Annals of internal medicine* 1993; McDonald et al., *Hepatology* 1984).

La méthode diagnostique de référence est la biopsie hépatique, parfois difficile sur les troubles de la coagulation associés et la thrombopénie. Plusieurs examens permettent d'aider au diagnostic, comme le cathétérisme des veines hépatiques ou l'écho-doppler des veines hépatiques avec mesure des gradients de pression anormalement élevés (supérieur à 10 mmHg). Cependant, la normalité de ces examens ne permet pas d'exclure le diagnostic quand il est suspecté.

Du fait de la gravité potentielle de cette complication, les mesures préventives sont d'importance. De nombreuses études relatent l'utilisation de différents traitements préventifs, mais les résultats souvent contradictoires ne permettent pas de définir un traitement préventif de référence. Les traitements préventifs permettant de diminuer l'incidence du SOS sont l'héparine standard (Attal et al., *Blood* 1992) ou de bas poids moléculaire à faible dose (Imran et al., *Bone marrow transplantation* 2006), l'acide ursodésoxycholique (Tay et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2007) et le défibrotide (Corbacioglu et al., *Lancet* 2012). Les précurseurs du glutathion (N-acétyl-cystéine, L-glutamine) ont également été décrits, mais n'ont pas été utilisés dans de large série de patients (Brown et al., *Bone marrow transplantation* 1998).

Le traitement du SOS vise à maintenir le volume intravasculaire, le débit de perfusion rénale (restriction hydrique et sodée, utilisation de diurétiques, albumine, échanges plasmatiques, transfusion) et à limiter le risque de thrombose en agissant à différentes étapes de la coagulation. Le défibrotide a montré son efficacité dans le traitement curatif du SOS. Richardson et al. ont été les premiers à décrire l'efficacité de cette molécule chez 19 patients atteints de SOS avec défaillance multiviscérale. Ce traitement a permis la résolution complète des symptômes chez 8 patients (42%) (Richardson et al., *Blood* 1998). Depuis, plusieurs études ont confirmé l'efficacité du défibrotide, dont une étude européenne multicentrique sur 40 patients, avec un taux de réponse à 55% (Chopra et al., *British journal of haematology* 2000). Ce traitement a récemment reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour le SOS sévère, mais ses conditions de remboursement sont actuellement sujettes à débat. Des recommandations de traitement prophylactiques par défibrotide ont été émises, mais celles-ci ne rentrent pas dans le cadre de l'AMM et sont donc difficilement applicables (Dignan et al., *British journal of haematology* 2013).

Le *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS) peut être proposé pour traiter l'hypertension portale associée au SOS (Azoulay et al., *Bone marrow transplantation* 2000). Il permet une résolution de l'ascite et des hépatalgies, mais ne semblent pas modifier la mortalité. Pour d'autres auteurs, il s'agit plutôt d'une procédure dangereuse (Zenz et al., *Liver* 2001). En ultime recours, la transplantation hépatique a également été rapportée en traitement du SOS (Nimer et al., *Transplantation* 1990).

2. Microangiopathie Thrombotique

La microangiopathie thrombotique (MAT) se définit par l'association d'une anémie hémolytique mécanique (présence de schizocytes sur le frottis sanguin) et d'une thrombopénie périphérique. Dans un contexte de greffe de moelle osseuse, la MAT est acquise, secondaire à l'association de plusieurs facteurs favorisants comme certaines chimiothérapies du conditionnement et la ciclosporine. Ces agents provoquent une dysfonction de l'endothélium des petites artérioles et capillaires, entraînant la formation d'agrégats plaquettaires et de thromboses, ainsi que l'activation de la voie alterne du complément. La thrombopénie et l'anémie hémolytique résultent de la consommation des plaquettes et de la fragmentation des hématies dans les vaisseaux lésés. Contrairement aux autres contextes de MAT, les MAT associées à la transplantation n'ont pas une diminution significative de l'activité ADAMTS13 (Batts and Lazarus, *Bone marrow transplantation* 2007; Laskin et al., *Blood* 2011).

L'incidence est difficile à estimer, très variable en fonction des études. La plus importante revue de la littérature reprend 447 cas de MAT post allogreffe. En fonction des séries, l'incidence varie de 0,5 à 63,6%, avec une médiane à 7,9% (George et al., *Transfusion* 2004). Dans cette même revue, la mortalité varie de 0 à 100%, avec une médiane à 75%. La mortalité est souvent multifactorielle, et celle purement associée à la MAT est difficile à distinguer.

Les principaux facteurs de risque identifiés sont le sexe féminin, une maladie hématologique avancée au moment de la greffe, un donneur non apparenté, une immunosuppression par inhibiteur de calcineurine, une GVH aigüe, une infection notamment à CMV, et la présence d'ICT dans le conditionnement (George et al., *Transfusion* 2004). L'intensité du conditionnement ne semble pas jouer dans le développement de la MAT.

Des critères diagnostiques ont été établis par deux groupes : *Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN)* (Ho et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2005) et *International Working Group Definition for TMA* (Ruutu et al., *Haematologica* 2007). Ils incluent la présence de schizocytes, des LDH augmentées, une dysfonction rénale ou neurologique, un test de Coombs direct et indirect négatif, une anémie, une thrombopénie et une diminution de l'haptoglobine.

Concernant le traitement, il n'existe pas de consensus actuel. La physiopathologie étant différente des MAT idiopathiques (absence d'anticorps inhibiteur ou de déficit enzymatique), les traitements conventionnels sont peu efficaces. La première mesure est d'arrêter les inhibiteurs de calcineurine, en modifiant le traitement prophylactique de la GVH. Les échanges plasmatiques ont une efficacité décevante avec une mortalité importante (Dua et al., *Journal of clinical apheresis* 1996; Zeigler et al., *Bone marrow transplantation* 1996). Le traitement le plus prometteur est l'eculizumab (de Fontbrune et al., *Transplantation* 2015). Les autres possibilités thérapeutiques sont le rituximab (Au et al., *British journal of haematology* 2007), le défibrotide (Corti et al., *Bone marrow transplantation* 2002) ou encore le daclizumab (Wolff et al., *Bone marrow transplantation* 2006). Les Cinquièmes ateliers de la SFGM-TC pour l'harmonisation des pratiques en allogreffe sur les microangiopathies

thrombotiques post allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont en cours de rédaction (Sicre de Fontbrune et al., Pathologie Biologie, in press).

D. A long terme

Malgré l'amélioration des techniques de greffe, et l'augmentation de la survie à long terme, la survie des patients reste diminuée par rapport à la population générale. Cette mortalité accrue est associée à une importante morbidité tardive en post allogreffe. La majorité des complications à long terme est secondaire au conditionnement, notamment à l'ICT, et la présence d'une GVH active nécessitant une immunosuppression importante avec une corticothérapie (Savani et al., *Blood* 2011; Socie et al., *Blood* 2003). Des recommandations ont été établies pour la prise en charge de ses complications par les groupes Européen et Américain de transplantation de moelle osseuse (EBMT, CIBMTR, *American Society for Blood and Marrow Transplantation*) (Rizzo et al., *Bone marrow transplantation* 2006).

1. Complications physiques

Les complications oculaires se manifestent préférentiellement par une cataracte. Elle est essentiellement secondaire à l'ICT et à la corticothérapie. La prise en charge est chirurgicale. En cas de GVH chronique, il est fréquemment retrouvé un syndrome sec pouvant être responsable d'une kérato-conjonctivite. Le contrôle de la GVH et des traitements topiques constitue le principal traitement.

Les complications cutané-muqueuses sont surtout secondaires à la présence d'une GVH. Elles peuvent se manifester par une atrophie de la muqueuse buccale, des lésions lichénoïdes, un syndrome sec buccal pouvant engendrer des lésions dentaires, une sclérose cutanée, etc. Ce syndrome sec peut également intéresser la sphère génitale. Il peut être responsable de mycoses à répétition, de troubles de la libido. Le traitement est celui de la GVH essentiellement, associé à des traitements topiques pour pallier au syndrome sec (glucocorticoïdes, œstrogènes topiques).

Les complications endocriniennes sont généralement consécutives à une irradiation corporelle. Parmi ces atteintes, la dysthyroïdie et les déficits en hormone de croissance sont fréquents. Le traitement est l'opothérapie substitutive. La radiothérapie est également impliquée dans l'infertilité et l'hypogonadisme, en particulier si la dose administrée n'a pas été fractionnée. La prise en charge est surtout préventive, consistant en une cryoconservation de sperme ou d'ovaire en pré-thérapeutique, et l'orientation vers une procréation médicale assistée. Les patients peuvent également recevoir une hormonothérapie substitutive. Sur le plan osseux, l'ostéopénie et l'ostéoporose surviennent secondairement à une ICT, une corticothérapie, un traitement par ciclosporine ou un hypogonadisme. Il est recommandé de réaliser une ostéodensitométrie annuelle en dépistage de la perte de masse osseuse. Le traitement est une supplémentation phosphocalcique, en vitamine D et des biphosphonates.

Sur le plan rénal, il peut survenir une insuffisance rénale chronique sur l'exposition aux inhibiteurs de calcineurine et autres drogues néphrotoxiques. La prise en charge consiste surtout au contrôle de l'hypertension artérielle.

Les complications hépatiques peuvent être la conséquence d'infections virales, d'une GVH chronique ou encore des transfusions itératives se traduisant par une hémochromatose secondaire. En cas d'hyperferritinémie persistante supérieur à 2 500 ng/mL, il est recommandé de traiter le patient soit par phlébotomie, soit par chélation martiale.

Les complications cardio-vasculaires sont responsables d'une grande part de la mortalité à long terme post greffe. En effet, il existe une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque, notamment en cas d'exposition antérieure aux anthracyclines. Les lésions d'athérosclérose sont également augmentées, surtout en présence d'hypertension artérielle sur l'utilisation d'un inhibiteur de calcineurine, ou la présence d'un diabète qui peut être cortico-induit, ou sur l'inactivité physique. Il existe également une corrélation entre la présence d'une GVH et le développement de lésions vasculaires.

Une dysfonction sexuelle est rapportée dans environ 25% des cas. Celle-ci est multifactorielle : troubles de la libido, hypogonadisme, syndrome sec lié à une GVH, etc. Elle doit également faire l'objet d'un dépistage régulier, et d'une prise en charge adaptée.

2. Cancers secondaires

Les survivants à long terme ont un risque accru de développer un cancer solide secondaire. L'irradiation, l'immunosuppression et la GVH sont des facteurs de risque supplémentaires, notamment pour les carcinomes cutanés. Le risque est estimé à 2 fois celui de la population générale, et augmente dans le temps dans une série de 28 874 patients allogreffés survivants (Rizzo et al., *Blood* 2009). Ce risque est ainsi multiplié par 3 à 15 ans post allogreffe. Il est fortement corrélé à l'âge de la réalisation de la greffe et à l'exposition à une irradiation.

Le risque de développer un carcinome cutané non épidermoïde est fortement corrélé à l'exposition à une irradiation. Ce risque augmente également avec le temps. En revanche, le risque de carcinome épidermoïde est associé à la présence d'une GVH chronique et le sexe masculin. Celui-ci varie peu avec le temps.

L'irradiation apparaît être un important facteur de risque également pour les cancers de la cavité buccale, les carcinomes hépatocellulaires, les cancers du système nerveux central, de la thyroïde, des tissus mous et les mélanomes cutanés.

Pour le suivi des patients, il est donc recommandé d'effectuer un dépistage annuel et d'enseigner l'auto-inspection et l'auto-palpation aux patients, notamment pour dépistage des cancers du sein et de la peau.

3. Complications psycho-sociales

La qualité de vie est devenue un critère essentiel dans les stratégies de suivi au long court post greffe. L'évaluation de la qualité de vie au décours d'un traitement permet d'orienter la prise en charge vers une réhabilitation ou une réadaptation. Des symptômes dépressifs sont fréquemment observés chez les patients survivants à long terme d'une greffe de CSH. Fatigue, manque d'énergie, insomnies, problèmes de relations conjugales peuvent être observés. Lors de la transition entre le post greffe immédiat et la convalescence à long terme, la détresse psychologique peut s'accroître plutôt que régresser. Le patient et/ou sa famille doivent faire face à des changements sociaux : changement de rôle dans l'environnement familial, réorientation professionnelle, parfois difficultés financières. Il est recommandé de réaliser un dépistage du syndrome dépressif à 6 mois et 1 an post allogreffe, puis de manière annuelle. (Rizzo et al., *Bone marrow transplantation* 2006)

OBJECTIFS DE L'ETUDE

I. Rôle pronostique des marqueurs cytogénétiques et moléculaires

Les études actuelles se basent sur l'analyse de la biologie moléculaire et de la cytogénétique des LAM au diagnostic afin d'étudier leur impact pronostique et d'orienter le projet thérapeutique précocement. Comme vu précédemment, elles tendent à démontrer que l'allogreffe est une thérapeutique à privilégier par rapport à la chimiothérapie chez les patients avec une cytogénétique ou une biologie moléculaire au diagnostic de pronostic intermédiaire ou défavorable.

Toutefois, si ces facteurs biologiques orientent le traitement, nous souhaitons préciser si l'allogreffe efface l'effet péjoratif. Il est en effet possible que des facteurs pronostiques déterminants au diagnostic ne le soient plus forcément au moment de l'allogreffe. Inversement, d'autres facteurs non pris en considération au diagnostic pourraient avoir un impact au moment de l'allogreffe. Aussi, nous souhaitons préciser les facteurs pronostiques de survie sans rechute et de survie globale au moment de l'allogreffe en intégrant les paramètres classiques déjà connus des LAM, des données génétiques plus récentes mais aussi des paramètres plus spécifiques à l'allogreffe (type de donneurs, statut CMV etc..) dans une série de patients en première rémission complète.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact des caractéristiques cytogénétiques et moléculaires en post allogreffe sur la survie sans événement des patients ayant une LAM en première rémission complète (RC), diagnostiqués entre 2000 et 2012 au CHU de Toulouse.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact de ces caractéristiques sur la survie globale et l'incidence cumulée de rechute. Nous établissons également l'incidence des complications survenant en post allogreffe et leur impact sur la survie et mortalité non liée à la rechute. Les complications post allogreffe prises en considération sont : le rejet, la réaction du greffon contre l'hôte aigüe et chronique ; les infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires et le syndrome d'obstruction sinusoidal.

II. Evaluation des pratiques

Un des objectifs de ce travail était également de mettre au point une base exhaustive de données cliniques et biologiques concernant le devenir des patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH au CHU de Toulouse et en Midi-Pyrénées. Cet outil nous permet d'avoir un retour sur l'activité de greffe du service d'hématologie du CHU de Toulouse. L'analyse des données est un moyen d'évaluation de nos pratiques.

Il a été décidé de réaliser ce recueil rétrospectif sur la population de patients traités par chimiothérapie intensive pour une LAM entre 2000 et 2012, ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH en première rémission complète, avec un suivi jusqu'au 31 décembre 2013.

PATIENTS ET METHODES

I. Population de l'étude

Les patients inclus dans notre étude présentent les critères suivants :

- LAM diagnostiquée entre 2000 et 2012
- Age > 15 ans
- Traitement par chimiothérapie intensive
- Obtention d'une première rémission complète post induction
- Réalisation d'une allogreffe de CSH
- Traitement au CHU de Toulouse

Par soucis d'une population homogène, les patients ayant les critères suivant ont été exclus :

- Antécédent d'allogreffe ou autogreffe
- Traitement d'induction non intensif
- Traitement de rechute de LAM
- LAM réfractaire
- Leucémie Aigüe Lymphoïde (LAL)
- Leucémie Aigüe Promyélocytaire (LAM de type 3)
- Conditionnement séquentiel

De 2000 à 2013, le service d'Hématologie du CHU de Toulouse était situé à l'hôpital Purpan avec notamment un secteur de 19 lits dédié à la prise en charge des leucémies aigües et un secteur de 14 lits dédiés à la greffe de CSH (autogreffe et allogreffe).

Les patients inclus ont été issus de la base de données recensant les LAM actuellement active, créée par le Dr Bertoli. Entre le 01/01/2000 et le 31/12/2012, 1330 patients ont eu un diagnostic de LAM au CHU de Toulouse. Les LAM traitées par soins de support ou chimiothérapie non intensive (azacitidine) ont été enregistrées à partir de l'année 2007, les LAM3 à partir de l'année 2011. Parmi ces patients, 855 sujets ont reçu une chimiothérapie intensive. L'allogreffe en première rémission complète a concerné 158 d'entre eux. Ces données ont été croisées avec la base de données nationale d'allogreffe PROMISE, renseignée par Mme Nathalie Leclerc, attachée de recherche clinique.

La date de point est le 31 décembre 2013. Le recul minimum est donc de un an.

Au total, il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique sur des patients de plus de 15 ans, atteints d'une LAM hors LAM de type3, ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH en première rémission complète après traitement d'induction par chimiothérapie intensive au CHU de Toulouse entre 2000 et 2012.

Cette étude a été approuvée par le Comité d'Ethique de la Recherche des Hôpitaux de Toulouse présidé par le Dr Conil lors de la séance du 11 Juillet 2013 (numéro de projet : 40 – 0713). Tous les patients inclus dans un essai thérapeutique ou ceux étant référés dans le service d'hématologie sous l'égide du réseau Hématomip (qui est une branche d'Oncomip : réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées) ont signé un consentement éclairé.

II. Définitions

La **date du diagnostic** est la date du myélogramme ou autre prélèvement permettant d'affirmer le diagnostic de LAM réalisé au CHU.

La **date de première rémission complète** est la date de réalisation du myélogramme objectivant la rémission complète (< 5% de blastes) après un traitement de chimiothérapie intensive, voire un traitement de rattrapage.

La **date de greffe** est la date de l'injection de la source cellulaire (MO, CSP ou USP) survenant après le conditionnement. Pour les calculs de délai, la date de greffe est la date de départ, correspondant à J0. Les événements antérieurs à la date de greffe sont comptés en négatifs, les événements ultérieurs en positifs.

La **survie sans évènement** (EFS) est calculée comme la durée entre la date de première rémission complète et la rechute ou le décès (pour les patients n'ayant pas rechuté) ou la date de dernière nouvelle (pour les patients non décédés n'ayant pas rechuté)

La **survie globale** (OS) est calculée comme la durée entre la date de première rémission complète et la date de dernière nouvelle. A cette date, le patient peut être vivant ou décédé (quelle qu'en soit la cause). Lorsque le patient est décédé, la date de dernière nouvelle correspond à la date de décès

La **mortalité non liée à la rechute** est définie comme tout décès survenu en situation de rémission complète.

L'observation des patients perdus de vue est censurée à la date des dernières nouvelles.

III. Recueil et saisie des données

La première étape de ce travail a été d'établir la liste des patients atteints de LAM diagnostiqués entre 2000 et 2012 ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH en première rémission complète au CHU de Toulouse. Dans la région Midi-Pyrénées, tous les traitements intensifs se déroulent dans le service d'hématologie du CHU de Toulouse. Cette liste de patients et les données concernant les caractéristiques des LAM ont été extraites de la base de données LAM 2000-2012. Cette base comprend des données cliniques et biologiques concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients issues essentiellement des logiciels informatiques du CHU (Fusion, Orbis, SRI). Ces données ont été recueillies par le Dr Bertoli. La saisie a été réalisée et complétée sur une base de données de format Access par Mme Audrey Sarry, attachée de recherche clinique dans le service d'Hématologie.

Les données hématologiques complémentaires de greffe ont été recueillies par consultation des courriers médicaux informatisés (Fusion, Orbis), des dossiers papiers d'hématologie (dossier médical et paramédical) et des logiciels informatiques de biologie (SRI). A noter que le logiciel SRI ne permet un accès aux données biologiques qu'à partir de 2002. Ces données ont été également croisées avec les données issues de la base de données nationale d'allogreffe PROMISE, renseignée par Mme Nathalie Leclerc, attachée de recherche clinique. Afin de compléter les données manquantes, un contact électronique ou téléphonique auprès des laboratoires du CHU et des structures périphériques de soins a pu être émis si nécessaire.

La liste des 263 items à renseigner pour chaque patient a été préalablement définie précisément à l'aide du Dr Bérard, méthodologiste, avec codage numérique des variables

qualitatives, puis colligée dans un thésaurus. Une fiche de recueil papier a été conçue pour assurer la fiabilité du recueil de données

La conception du masque de données et la gestion des données ont été réalisées par M. Alexis Buisson et M. Christophe Morin, appartenant à la cellule de data-management de l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche (USMR) du CHU de Toulouse. La saisie des données a été réalisée sur une base de données de format Clinsight, dont le masque avait été élaboré avec le Dr Bérard. La plausibilité des données a été vérifiée par le Dr Bérard et Mme Edwige Yon, ingénieur en Biostatistiques. Les corrections ont été réalisées par retour sur dossier.

IV. Méthodes d'analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée par Mme Edwige Yon, ingénieur en Biostatistiques, sous la direction du Dr Bérard, méthodologiste, Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche, CHU de Toulouse, service d'épidémiologie du département universitaire de santé publique de Toulouse. L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel Stata (*Statistical Software : Release 11.2. Stata Corporation, College Station, Texas, U.S.A.*).

L'analyse statistique repose dans un premier temps sur la description de la population d'étude. Les variables qualitatives sont décrites en termes d'effectif et de pourcentage et les variables quantitatives en termes de médiane et d'intervalle interquartile.

L'analyse de l'objectif principal repose dans un premier temps, sur une comparaison bivariée des courbes de survie de Kaplan-Meier à l'aide du test du log-rank. Les courbes de survie sont décrites à l'aide de la médiane de survie et de l'IQR. L'analyse du rôle prédictif indépendant (propre) repose, dans un deuxième temps, sur un modèle de Cox.

Les variables des facteurs prédictifs classiques déjà connus dans les LAM, des données génétiques plus récentes ainsi que des paramètres plus spécifiques à l'allogreffe (type de donneurs, statut CMV, etc.) significativement associées à la survie bivariée (au seuil de 0.20) sont introduits dans ce modèle de Cox. Le modèle final comprenant les variables significativement et indépendamment associées à la survie est obtenu par méthode « pas à pas descendante ». Les modèles intermédiaires emboîtés sont comparés à l'aide du test du rapport de vraisemblance. Les interactions entre les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires et les variables indépendantes du modèle final sont recherchées. Le niveau de signification retenu est de 5% ($p < 0.05$). Les conditions d'application (log-linéarité et risques proportionnels) du modèle de Cox ont été vérifiées.

L'analyse des facteurs pronostiques sur la survie globale, chez les patients en première RC, est réalisée selon la même méthodologie que celle employée pour l'analyse de l'objectif principal. Les facteurs pronostiques sont identiques à ceux étudiés pour l'analyse de l'objectif principal.

Pour l'analyse des facteurs influençant l'incidence cumulée de rechute, un modèle de survie à risques compétitifs a été réalisé, en considérant que le décès (survenu chez les sujets n'ayant pas rechuté) est un évènement compétitif de la rechute. Les facteurs prédictifs sont identiques à ceux étudiés pour l'analyse de l'objectif principal.

Concernant l'incidence des complications post allogreffe, il s'agit de décrire l'effectif et le pourcentage de chacune des complications survenues en post allogreffe.

L'analyse de l'impact de chacune des complications post allogreffe sur la mortalité liée à la rechute repose sur des analyses non ajustées, en considérant que la rechute est un évènement compétitif du décès non liée à la rechute.

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population

Entre le 01/01/2000 et le 31/12/2012, 158 patients en première rémission complète (RC1) pour une LAM ont reçu une allogreffe de CSH d'après la Base LAM. Plusieurs patients ont été exclus des analyses : 7 patients pour une allogreffe réalisée en 2013, un patient pour une allogreffe réalisée au CHU de Bordeaux et 10 autres sujets pour avoir reçu conditionnement séquentiel (figure 16). Au total, 140 patients ont été inclus dans notre étude.

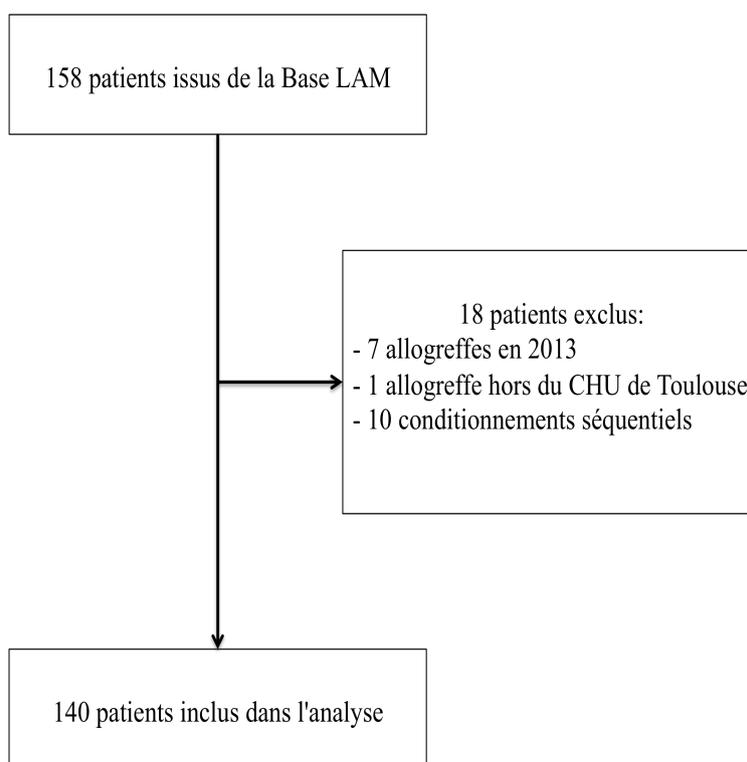


Figure 16 : Flowchart des patients inclus dans l'analyse.

Sur ces 140 patients, 72 ont reçu un greffon de moelle osseuse (MO), 64 patients ont reçu des cellules souches périphériques (CSP), et 4 patients ont reçus des unités de sang placentaire (USP). L'analyse descriptive de la population est détaillée ci-dessous en fonction du type de source cellulaire. Les 4 patients greffés avec des USP sont détaillés dans l'analyse descriptive. Du fait du faible effectif, ils n'ont pas été inclus dans les analyses statistiques de survie et de rechute.

A. Caractéristiques au diagnostic de la LAM

1. Caractéristiques cliniques

Parmi les 140 patients, 57,1% sont des hommes, 42,9% étaient des femmes. Le sex-ratio (H/F) est de 1,3 (tableau 15). La proportion d'homme pour les greffes de MO est de 55,6%, contre 59,4% pour les greffes de CSP et 50% pour les greffes d'USP.

L'âge médian global est de 49,5 ans (15,4-66,9), avec 125 patients de moins de 60 ans (89,3%) et 15 patients d'âge égal ou supérieur à 60 ans (10,7%). En fonction des sources cellulaires, l'âge médian est de 44 ans pour la MO (15,4-63,2), 54,1 ans pour les CSP (24,4-66,9) et 40,6 ans pour les USP (22,4-56,1).

L'indice de performance (IP) de l'OMS au diagnostic était renseigné pour 115 sujets. On retrouvait 44,3% d'IP=0, 44,3% d'IP=1, 7% d'IP=2 et 4,3% d'IP=3.

La présence d'un syndrome tumoral était renseignée pour 125 patients : 33 d'entre eux avaient un syndrome tumoral (26,4%) qui se manifestait par une adénopathie dans 13,6% des cas, une hypertrophie gingivale dans 13,6% des cas, une splénomégalie dans 8,8% des cas, une hépatomégalie dans 4,8% des cas, une atteinte cutanée dans 3,2% des cas et une atteinte autre dans 1,6% des cas. Aucun patient n'avait d'atteinte méningée ni de chlorome au diagnostic.

La notion de la présence ou non d'un syndrome de leucostase au diagnostic était renseignée pour 138 patients. Seul un patient avait une leucostase pulmonaire (0,7%), et un autre patient avait de manière associée une leucostase pulmonaire et cérébrale (0,7%).

Données cliniques au diagnostic	MO n=72 (51,4%)	CSP n=64 (45,7%)	USP n=4 (2,9%)	Total n= 140 (%)
Sexe				
- homme	40 (55,6)	38 (59,4)	2 (50)	80 (57,1)
- femme	32 (44,4)	26 (40,6)	2 (50)	60 (42,9)
Ratio H/F	1,3	1,5	1	1,3
Age médian (ans)	44	54,1	40,6	49,5
- <60 ans	71 (98,6)	50 (78,1)	4 (100)	125 (89,3)
- ≥60 ans	1 (1,4)	14 (21,9)	0	15 (10,7)
IP	53	60	2	115
- IP=0	24 (45,3)	25 (41,7)	2 (100)	51 (44,3)
- IP=1	22 (41,5)	29 (48,3)	0	51 (44,3)
- IP=2	6 (11,3)	2 (3,3)	0	8 (7,0)
- IP=3	1 (1,9)	4 (6,7)	0	5 (4,3)
- IP=4	0	0	0	0

Syndrome tumoral	62	61	2	125
- adénopathies	8 (12,9)	8 (13,1)	1 (50)	17 (13,6)
- hypertrophie gingivale	11 (17,7)	6 (9,8)	0	17 (13,6)
- splénomégalie	7 (11,3)	4 (6,6)	0	11 (8,8)
- hépatomégalie	4 (6,5)	2 (3,3)	0	6 (4,8)
- atteinte cutanée	2 (3,2)	2 (3,3)	0	4 (3,2)
- sarcome myéloïde	0	0	0	0
- atteinte du SNC	0	0	0	0
- autre	0	2 (3,3)	0	2 (1,6)
Leucostase	70	62	4	136
- pulmonaire	0	1 (1,6)	0	1 (0,7)
- cérébrale	0	0	0	0
- pulmonaire + cérébrale	1 (1,4)	0	0	1 (0,7)

Tableau 15 : Caractéristiques cliniques au diagnostic

2. Caractéristiques biologiques

Le taux médian de globules blancs (GB) au diagnostic pour les 140 patients était de 6,4 G/L (0,3-356). L'hyperleucocytose, fixée à plus de 30 G/L de GB dans notre étude, était présente chez 44 patients (31,4%). Le taux médian de GB au diagnostic pour les patients ayant reçu de la MO est de 8,1 G/L (0,3-356), de 4,4 G/L (1-236) pour les CSP et de 12,5 G/L (1,9-193,2) pour les USP.

Sur le plan cytologique, la classification FAB a pu être déterminée pour 139 patients. On retrouvait 12 LAM de type 0 (8,6%), 34 LAM de type 1 (24,5%), 53 LAM de type 2 (38,1%), 19 LAM de type 4 (13,7%), 11 LAM de type 5 (7,9%), 3 LAM de type 7 (2,2%) et 7 LAM non classables (5%).

Sur le plan cytogénétique, le caryotype était disponible pour 139 patients. Le pronostic cytogénétique était classé favorable pour 5% des patients, intermédiaire pour 69,1% des patients et défavorable pour 25,9% des patients. Parmi les caryotypes de pronostic intermédiaire, 41% d'entre eux étaient des caryotypes normaux.

Les mutations de *FLT3-ITD* et *D835*, de *NPM1*, *CEBPA*, *IDH1 R132*, *IDH2 R140* et *IDH2 R172* et *DNMT3A* ont été recherchées sur les échantillons du diagnostic chez un certain nombre de patients, soit au moment même du diagnostic, soit rétrospectivement, notamment pour les patients les plus anciens, par l'équipe de biologie moléculaire du Pr Delabesse du laboratoire d'hématologie du CHU. Les résultats sont représentés dans le tableau 16. Pour chaque mutation figure le nombre d'échantillons testés, le nombre et le pourcentage de patients ayant la mutation.

Données hématologiques au diagnostic	MO n (%)	CSP n (%)	USP n (2%)	Total n (%)
n	72	64	4	140
Taux de GB médian	8,1	4,4	12,5	6,4
	(0,3-356)	(1-236)	(1,9-193,2)	(0,3-356)
- ≤30 G/L	45 (62,5)	48 (75)	3 (75)	96 (68,6)
- >30G/L	27 (37,5)	16 (25)	1(25)	44 (31,4)
Classification FAB (n)	71	64	4	139
- M0	65 (7,0)	7 (10,9)	0	12 (8,6)
- M1	18 (25,4)	15 (23,4)	1 (25)	34 (24,5)
- M2	24 (33,8)	27 (42,2)	2 (50)	53 (38,1)
- M4	12 (16,9)	7 (10,9)	0	19 (13,7)
- M5	7 (9,9)	3 (4,7)	1 (25)	11 (7,9)
- M6	0	0	0	0
- M7	1 (1,4)	2 (3,1)	0	3 (2,2)
- non classable	4 (5,6)	3 (4,7)	0	7 (5,0)
Classification cytogénétique (n)	71	64	4	139
- favorable	5 (7,0)	2 (3,1)	0	7 (5,0)
- intermédiaire	50 (70,4)	45 (70,3)	1 (25)	96 (69,1)
- caryotype normal	29 (40,9)	27 (42,2)	1 (25)	57 (41,0)
- défavorable	16 (22,5)	17 (26,6)	3 (75)	36 (25,9)
FLT3-ITD (n)	51	57	2	110
- muté	14 (27,5)	12 (21,1)	0	26 (23,6)
- non muté	37 (72,5)	45 (78,9)	2	84 (76,4)
FLT3-D835 (n)	23	14	2	38
- muté	1 (4,5)	0	0	1 (2,6)
- non muté	21 (95,5)	14	2	37 (97,4)
NPM1 (n)	48	55	2	105
- muté	14 (29,2)	10 (18,2)	0	24 (22,9)
- non muté	34 (70,8)	45 (81,8)	2	81 (77,1)
CEPBA (n)	36	34	0	70
- muté	6 (16,7)	3 (8,8)	-	9 (12,9)
- non muté	30 (83,3)	31 (91,2)	-	61 (87,1)

IDH1 R132 (n)	42	29	2	73
- muté	5 (11,9)	2 (6,9)	0	7 (9,6)
- non muté	37 (88,1)	27 (93,1)	2	66 (90,4)
IDH2 R140 (n)	42	29	2	73
- muté	0	5 (17,2)	0	5 (6,8)
- non muté	42	24 (82,8)	2	68 (93,2)
IDH2 R172 (n)	42	28	2	72
- muté	1 (2,4)	2 (7,1)	0	3 (4,2)
- non muté	41 (97,6)	26 (92,9)	2	69 (95,8)
TET2 (n)	7	4	1	12
- muté	1 (14,3)	0	0	1 (8,3)
- non muté	6 (85,7)	4	1	11 (91,7)
DNMT3A (n)	42	32	2	76
- muté	11 (26,2)	4 (12,5)	0	15 (19,7)
- non muté	31 (73,8)	28 (87,5)	2	61 (80,3)

Tableau 16 : Caractéristiques biologiques au diagnostic.

De manière plus spécifique, le statut mutationnel de *NPM1* associé à celui de *FLT3-ITD* figure dans le tableau 17.

	MO n=48 (%)	CSP n=55 (%)	USP n=2 (%)	Total n=105 (%)
<i>NPM1</i>- / <i>FLT3-ITD</i>-	27 (56,3)	42 (76,4)	2	71 (67,6)
<i>NPM1</i>+ / <i>FLT3-ITD</i>-	7 (14,6)	1 (1,8)	0	8 (7,6)
<i>NPM1</i>- / <i>FLT3-ITD</i>+	7 (17,6)	3 (5,5)	0	10 (9,5)
<i>NPM1</i>+ / <i>FLT3-ITD</i>+	7 (14,6)	9 (16,4)	0	16 (15,2)

Tableau 17 : Caractéristiques moléculaires des mutations *NPM1* et *FLT3-ITD* au diagnostic.

Nous avons également sélectionnés la population de patients dits « triples négatifs », pour lesquels la biologie moléculaire ne retrouve ni de mutation de *FLT3-ITD*, ni de *NPM1*, ni de *CEBPA*. Cette information était disponible pour 77 sujets, dont la répartition figure dans le tableau 18 suivant. Cette donnée n'était pas renseignée pour les 4 patients ayant reçu une greffe d'USP.

Triples négatifs	MO n=38 (%)	CSP n=39 (%)	Total n=77 (%)
oui	15 (39,5)	24 (61,5)	39 (50,6)
non	23 (60,5)	15 (38,5)	38 (49,4)

Tableau 18 : Répartition des patients « triples négatifs » en biologie moléculaire.

3. Classification ELN

Tous les patients ayant des données cytogénétiques au diagnostic ont pu être classés selon la classification ELN, soit 139 patients (tableau 19). Dans notre étude, 15 patients (10,8%) figurent dans la catégorie favorable, 43 patients (30,9%) dans la catégorie intermédiaire-I, 45 patients (32,4%) dans la catégorie Intermédiaire-II et 36 patients (25,9%) dans la catégorie défavorable.

Ces informations seront utilisées pour l'analyse des données de survie et de rechute en analyse univariée et multivariée.

Classification ELN	MO n=72 (51,4%)	CSP n=64 (45,7%)	USP n=4 (2,9%)	Total n=139 (%)
Favorable	12 (16,9)	3 (4,7)	0	15 (10,8)
Intermédiaire-I	18 (25,4)	25 (39,1)	0	43 (30,9)
Intermédiaire-II	25 (35,2)	19 (29,7)	1 (25)	45 (32,4)
Défavorable	16 (22,5)	17 (26,6)	3 (75)	36 (25,9)

Tableau 19 : Classification selon l'ELN.

B. Caractéristiques de traitement de post induction avant l'allogreffe de CSH

L'intégralité des patients inclus a reçu une chimiothérapie intensive en induction associant une anthracycline et de l'aracytine. Cent trente-cinq d'entre eux ont bénéficié de chimiothérapie de consolidation par aracytine haute dose avant l'allogreffe de CSH (tableau 20). Une seule cure d'aracytine haute dose était administrée pour 106 patients (78,5%). Les autres 29 patients (21,5%) ont reçu au moins 2 cures de consolidation par aracytine haute dose. Le nombre médian de cure de consolidation par aracytine haute dose est de 1 (0-3).

L'administration ou non d'une chimiothérapie de rattrapage était évaluable pour 39 patients. Elle a été nécessaire pour 12 patients, dont 7 patients ont été greffés avec de la MO, 3 patients avec des CSP, et 2 patients avec des USP.

Le délai médian entre le diagnostic de la LAM et l'obtention de la RC1 est de 56 jours (26-231). Ce délai est allongé en cas de greffe avec des USP à 88,5 jours (60-228) comparé aux greffés avec MO et CSP qui sont de 51 jours (28-141) et 59,5 jours (26-231) respectivement. Il est possible que ce délai allongé dans les greffes d'USP soit dû à des chimiothérapies supplémentaires afin d'obtenir la RC (renforcement au 15^e jour de l'induction, rattrapage, etc.).

	MO	CSP	USP	Total (%)
n	72	59	4	135
Nombre médian de consolidation (n)	0 (0-2)	1 (0-3)	0 (0-2)	1 (0-3)
- <2	69	34	3	106 (78,5)
- ≥2	3	25	1	29 (21,5)
n	11	26	2	39
Cure de rattrapage				
- oui	7	3	2	12 (30,8)
- non	4	23	0	27 (69,2)
n	72	64	4	140
Délai médian entre le diagnostic et la date de RC1 (IQ)	51 (28-141)	59,5 (26-231)	88,5 (60-228)	56 (26-231)

Tableau 20 : Caractéristiques des traitements de post induction avant l'allogreffe.

C. Caractéristiques hématologiques au bilan pré-greffe

Les caractéristiques hématologiques ont été recueillies le jour du bilan pré-greffe, généralement réalisé dans le moins précédent la greffe (tableau 21). Les données de l'hémogramme étaient disponibles pour l'ensemble des 140 patients, en dehors du taux de PNN qui était renseigné pour 128 patients.

Le taux médian d'hémoglobine (Hb) au bilan pré-greffe est de 10,6 g/dL (6,2-15,5). Le nombre de patients ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dL est de 53, soit 35,9%.

Le taux de plaquettes médian au bilan pré-greffe est de 141 G/L (5-607). Le taux de sujet ayant un taux de plaquettes inférieur à 100 G/L est de 35,7%.

Le taux de GB médian au bilan pré-greffe est de 3,5 G/L (0,8-14,1). Seul un sujet a un taux de GB inférieur à 1 G/L (0,7%).

Le taux médian de polynucléaires neutrophiles (PNN) au bilan pré-greffe est de 2,0 G/L (0,1-10,3). La proportion de patients ayant moins de 0,5 G/L PNN est de 7,8%.

Au bilan pré-greffe, l'évaluation médullaire était disponible pour 136 sujets. La RC est définie pour 81 patients (59,6%), la RCi pour 52 patients (38,2%) et la rechute pour 3 patients (2,2%). Le taux de réponse globale (RC + RCi) au bilan pré-greffe est donc de 97,8%.

Pour les 3 patients blastiques au bilan pré-greffe, un patient avait un pronostic défavorable (caryotype complexe monosomique), les 2 autres avaient un pronostic intermédiaire-I (caryotype normal avec mutation de *FLT3-ITD*).

Bilan pré-greffe	MO n=72 (%)	CSP n=64 (%)	USP n=4 (%)	Total n= 140 (%)
Taux médian d'Hb (g/dL)	10,7 (6,7-15)	10,1 (6,2-15,5)	11 (7,6-12,9)	10,6 (6,2-15,5)
- < 10 g/dL	22 (30,6)	29 (45,3)	2 (50)	53 (37,9)
- ≥ 10 g/dL	50 (69,4)	35 (54,7)	2 (50)	87 (62,1)
Taux médian de plaquettes (G/L)	167,5 (5-607)	105,5 (6-173,5)	109,5 (12-154)	141 (5-607)
- < 100 G/L	18 (25)	30 (46,9)	2 (50)	50 (35,7)
- ≥ 100 G/L	54 (75)	34 (53,1)	2 (50)	90 (64,3)
Taux médian de GB (G/L)	3,7 (1-14,1)	3,5 (1,1-10,7)	2,6 (0,8-4,7)	3,5 (0,8-14,1)
- < 1 G/L	0	0	1 (25)	1 (0,7)
- ≥ 1 G/L	72 (100)	64 (100)	3 (75)	139 (99,3)
	MO n=68 (%)	CSP n=57 (%)	USP n=3 (%)	Total n=128 (%)
Taux médian de PNN (G/L)	1,9 (0,1-10,3)	2,2 (0,2-7,6)	2,2 (0,4-2,4)	2 (0,1-10,3)
- < 0,5 G/L	5 (7,4)	4 (7)	1 (33,3)	10 (7,8)
- ≥ 0,5 G/L	63 (92,6)	53 (93)	2 (66,7)	118 (92,2)
	MO n=70 (%)	CSP n=63 (%)	USP n=3 (%)	Total n=136 (%)
Evaluation médullaire				
- RC	46 (65,7)	33 (52,4)	2 (66,7)	81 (59,6)
- RCi	21 (30)	30 (47,6)	1 (33,3)	52 (38,2)
- blastique	3 (4,3)	0	0	3 (2,2)

Tableau 21 : Caractéristiques hématologiques au bilan pré-greffe.

D. Caractéristiques de greffe

1. Délai entre l'obtention de la rémission complète et la réalisation de la greffe

Le délai médian entre l'obtention de la RC et l'allogreffe est de 102 jours (10-262) en cas d'administration d'une seule cure d'aracytine haute dose en traitement de consolidation (tableau 22). Ce délai est allongé à 141 jours (78-247) en cas d'administration de plus de 2 cures de consolidation. Cette donnée était disponible pour 131 sujets.

En fonction de la source cellulaire, les données étaient renseignées pour les 140 patients. Le délai médian entre l'obtention de la RC1 et la greffe de MO est de 87,5 jours (10-262). Pour les greffes de CSP et d'USP, ce délai est allongé à 123,5 jours (55-262) et à 120,0 (110-387) respectivement.

Le délai médian entre la RC et la greffe est de 99 jours (19-247) en cas de donneur géno-identique, *versus* 132 jours (10-262) en cas de donneur phéno-identique. Cette information était relevée pour les 136 patients ayant reçu une greffe de MO ou de CSP.

	n	Délai médian (jours)
Nombre de cure de consolidation		
- <2	131	102 (10-262)
- ≥2		141 (78-247)
Total		111 (10-262)
Source cellulaire		
- MO	140	87,5 (10-262)
- CSP		123,5 (55-262)
- USP		120,0 (110-387)
Total		110,5 (10-387)
Donneur		
- Géno-identique	136	99 (19-247)
- Phéno-identique		132 (10-262)
Total		109 (10-262)

Tableau 22 : Délai médian entre l'obtention de la RC1 et la réalisation de la greffe.

2. Données de greffe

Concernant le type de donneur, la grande majorité des greffons de MO est issue de donneurs géno-identiques à 80,6% (tableau 23). Pour les greffons de CSP, la répartition est de 53,1% de donneurs géno-identiques et 46,9% de donneurs phéno-identiques. De manière globale, 65,7% des greffes ont été réalisées avec un donneur géno-identique et 31,4% avec un donneur phéno-identique.

L'âge du donneur était renseigné pour l'ensemble des 136 greffes de MO et de CSP. L'âge médian global est de 43 ans (7-67). Les donneurs étaient âgés de moins de 60 ans dans 90,4% des cas. L'âge médian chez les greffés de MO est de 40,5 ans (7-61) contre 45,5 ans (18-67) chez les greffés avec des CSP.

Les conditionnements MAC étaient de 2 types : association busulfan/cyclophosphamide ou cyclophosphamide/ICT. Concernant les conditionnements RIC, ils associaient majoritairement du busulfan, de la fludarabine et du sérum anti-lymphocytaire. Le busulfan a été disponible en administration intra-veineuse à partir de l'année 2008, précédemment la galénique ne permettait qu'une administration orale. Si les patients étaient inclus dans un protocole thérapeutique prospectif, les conditionnements de greffe étaient appliqués conformément à ces essais. Ces derniers sont détaillés dans le travail de thèse du Dr Bertoli.

Les conditionnements myéloablatifs (MAC) ont été réalisés dans 86,1% des cas de greffe de MO et dans 14,1% des cas de greffe de CSP. Les conditionnements à intensité réduite ou non myéloablatifs (RIC) ont été réalisés dans 13,5% des greffes de MO et dans 85,9% des greffes de CSP. Les 4 greffes d'USP ont été réalisées uniquement avec des conditionnements de type RIC. Au total, 71 patients ont bénéficié d'un MAC contre 69 patients d'un RIC.

Les incompatibilités globales de sexe entre le donneur et le receveur (D/R) sont réparties de la manière suivante : femme dans femme pour 15,7% des patients, femme dans homme pour 15,7% des patients, homme dans femme pour 25,7% des patients, et homme dans homme pour 40% des patients. Les 4 greffes d'USP ont été réalisées avec une double greffe d'USP comprenant les 2 sexes, masculin et féminin.

Concernant la compatibilité HLA, 99,3% des greffes ont été réalisées en compatibilité HLA 10/10. Parmi elles, 101 greffes étaient compatibles à 12/12, 17 greffes étaient compatibles à 11/12 (une incompatibilité sur le locus HLA-DP) et 7 greffes étaient compatibles à 10/12 (deux incompatibilités sur le locus HLA-DP). Une seule greffe a été réalisée avec une incompatibilité 9/10 sur le système HLA. La source cellulaire était de la MO. Pour les 4 patients greffés avec des USP, 3 patients ont reçu un greffon compatible à 5/6 sur le système HLA, l'autre sujet ayant reçu une compatibilité HLA inférieure à 5/6.

La répartition globale des sérologies CMV donneur/receveur est la suivante : CMV -/- 32,9% des patients, CMV -/+ 20% des patients, CMV +/- 21,4% des patients et CMV +/+ 25,7% des patients.

Sur les 140 patients, les greffes ont été réalisées en identité sur le groupe sanguin ABO dans 59,3% des cas. On retrouve une incompatibilité mineure dans 17,9% des cas, une incompatibilité majeure dans 21,4% des cas et une incompatibilité bidirectionnelle dans 4,3% des cas.

La durée médiane globale d'hospitalisation de greffe est de 36 jours (1-424). La durée médiane d'hospitalisation pour les greffes réalisées avec de la MO est de 41 jours (13-155). Elle est plus courte pour les greffes faites avec des CSP à 32,5 jours (16-424). Elle est plus prolongée pour les greffes réalisées avec des USP à 60 jours (1-126).

	MO n=72 (%)	CSP n=64 (%)	USP n=4 (%)	Total n=140 (%)
Type de donneur				
- Géno-identique	58 (80,6)	34 (53,1)	-	92 (65,7)
- Phéno-identique	14 (19,4)	30 (46,9)	-	44 (31,4)
- Sang placentaire	-	-	4	4 (2,9)
Age médian du donneur (ans)	40,5 (7—61)	45,5 (18-67)	- -	43 (7-67)
- < 60 ans	68 (94,4)	55 (85,9)		123 (90,4)
- ≥ 60 ans	4 (5,6)	9 (14,1)		13 (9,6)
Conditionnement				
- MAC	62 (86,1)	9 (14,1)	0	71 (50,7)
- RIC	10 (13,9)	55 (85,9)	4	69 (49,3)
Source cellulaire				
- MO	72	-	-	72 (51,4)
- CSP	-	64	-	64 (45,7)
- USP	-	-	4	4 (2,9)
Sexe D/R				
- F/F	10 (13,9)	12 (18,8)	0	22 (15,7)
- F/H	13 (18,1)	9 (14,1)	0	22 (15,7)
- H/F	22 (30,6)	14 (21,9)	0	36 (25,7)
- H/H	27 (37,5)	29 (45,3)	0	56 (40,0)
Double donneur pour USP	-	-	4	4 (2,9)
Compatibilité HLA pour MO et CSP				
- 10/10	71 (98,6)	64 (100)	-	135 (99,3)
→ 10/12	6 (8,3)	11 (17,2)	-	17 (12,5)
→ 11/12	7 (9,7)	11 (17,2)	-	18 (13,2)
→ 12/12	59 (81,9)	42 (65,6)	-	101 (74,3)
- 9/10	1 (1,4)	0	-	1 (0,7)
Compatibilité HLA pour USP				
- 5/6	-	-	3 (75)	3 (75)
- <5/6	-	-	1 (25)	1 (25)
Sérologie CMV D/R				
- CMV -/-	30 (41,7)	16 (25)	0	46 (32,9)
- CMV -/+	11 (15,3)	15 (23,4)	2 (50)	28 (20)
- CMV +/-	14 (19,4)	15 (23,4)	1 (25)	30 (21,4)
- CMV +/+	17 (23,6)	18 (28,1)	1 (25)	36 (25,7)
Incompatibilité ABO				
- Identité	46 (63,9)	36 (56,3)	1 (25)	83 (59,3)
- Mineure	13 (18,1)	12 (18,8)	0	25 (17,9)
- Majeure	11 (15,3)	13 (20,3)	2 (50)	26 (18,6)
- Bidirectionnelle	2 (2,8)	3 (4,7)	1 (25)	6 (4,3)
Durée médiane de l'hospitalisation (jours)	41 (13-155)	32,5 (16-424)	60 (1-126)	36 (1-424)

Tableau 23 : Caractéristiques de greffe.

3. Richesses des greffons de MO et de CSP

La richesse médiane globale des greffons est représentée en suivant dans le tableau 24.

La richesse médiane des greffons de MO est de $230,6 \times 10^8$ cellules nucléés/kg (3,1-840,2), de $52,3 \times 10^4$ CFU-GM (*Colony Forming Unit-Granulocyte Macrophage*) (0-132,3) et de $3,8 \times 10^6$ CD34/kg (1-12,7). La proportion des greffons de MO ayant une richesse supérieure à 3×10^6 CD34/kg est majoritaire à 67,6%.

Les greffons de CSP sont plus riches que les greffons de MO. La richesse médiane est de $636,9 \times 10^8$ cellules nucléés/kg (135,5-3295,2), de $147,1 \times 10^4$ CFU-GM (2,5-466,0) et de $5,7 \times 10^6$ CD34/kg (1,2-18,0). Les greffons de CSP riches à plus de 6×10^6 CD34/kg représentent 48,4% des greffons de CSP.

La richesse médiane des 4 greffes d'USP n'a pas pu être collectée.

Richesse des greffons	MO (%)	CSP (%)	Total (%)
n	65	58	123
Richesse médiane en Cellules nucléés/kg x 10⁸	230,6 (3,1-840,2)	636,9 (135,5-3295,5)	320,3 (3,1-3295,2)
n	27	60	87
Richesse médiane en CFU-GM x 10⁴	52,3 (0-132,3)	147,1 (2,5-466,0)	95,7 (0-466,0)
n	71	64	135
Richesse médiane en CD34/kg x 10⁶	3,8 (1-12,7)	5,7 (1,2-18,0)	4,4 (1,2-18,0)
- <3 (MO) ou <6 (CSP)	23 (32,4)	33 (51,6)	56 (41,5)
- ≥3 (MO) ou ≥6 (CSP)	48 (67,6)	31 (48,4)	79 (58,5)

Tableau 24 : Richesses des greffons.

4. Prophylaxie de la GVH

L'ensemble des 140 patients a bénéficié d'une prophylaxie de la GVH par ciclosporine (tableau 25).

Sur 138 patients évaluables, une prophylaxie supplémentaire par mycophénolate mofétil (MMF) a été administrée à 32 d'entre eux (23,2%). Parmi les greffes de MO, seuls 2 patients ont reçu du MMF (2,8%). Pour les greffes de CSP, le MMF a été administré en prophylaxie à 26 patients soit 41,3%. Les 4 greffes d'USP ont reçu du MMF en prophylaxie de la GVH.

L'administration de méthotrexate (MTX) en prophylaxie de la GVH était renseignée dans 137 dossiers. Sur les 67 patients (48,9%) qui ont reçu ce traitement, 58 patients (81,7%) ont eu une greffe de MO et 9 patients (14,3%) ont reçu un greffon de CSP. Sur les 4 sujets greffés avec des USP, seuls 3 dossiers étaient renseignés. Aucun d'entre eux n'avait eu de méthotrexate en prophylaxie de la GVH.

Sur l'ensemble de la population, aucun patient n'a reçu du tacrolimus ou du sirolimus en prophylaxie de la GVH. Le SAL était administré aux patients ayant reçu un conditionnement RIC.

Prophylaxie de la GVH	n	MO n (%)	CSP n (%)	USP n (%)	Total n (%)
Ciclosporine	140	72 (100)	64 (100)	4 (100)	140 (100)
MMF	138	2 (2,8)	26 (41,3)	4 (100)	32 (23,2)
MTX	137	58 (81,7)	9 (14,3)	0	67 (48,9)

Tableau 25 : Prophylaxie de la GVH.

E. Hospitalisation de greffe et au décours

1. Reconstitution hématologique

La reconstitution hématologique avec la sortie d'aplasie en post greffe immédiat était relevée pour 122 sujets sur les 140 patients (tableau 26).

Le délai médian global de la sortie d'aplasie avec plus de 1 G/L de GB est de 17 jours (1-32). Ce délai médian est de 18 jours (1,0-32) pour les greffes de MO, de 17 jours (1-23) pour les greffes de CSP et de 15,5 jours (8-22) pour les greffes d'USP.

Le délai médian global pour obtenir plus de 0,5 G/L de PNN est de 19 jours (1-34). Ce délai médian est identique pour les greffes de MO (1-34) et les greffes de CSP (2-26). Il est de 16 jours (8-23) pour les greffes d'USP.

Sortie d'aplasie	MO n=66	CSP n=52	USP n=4	Total n=122 (%)
Délai médian pour GB >1 G/L (jours)	18 (1-32)	17 (1-23)	15,5 (8-22)	17 (1-32)
Délai médian pour PNN > 0,5 G/L (jours)	19 (1-34)	19 (2-26)	16 (8-23)	19 (1-34)

Tableau 26 : Délais de sortie d'aplasie au cours de l'hospitalisation de greffe.

2. Besoins transfusionnels

Le besoin transfusionnel pendant l'hospitalisation de greffe était évaluable pour 139 patients (tableau 27).

Le nombre médian de transfusions de culots globulaires adultes (CGA) est de 4 (0-45) pour les greffes de MO et de 2 (0-24) pour les greffes de CSP. Ce chiffre s'élève à 18 (8-36) pour les greffes d'USP. Le nombre global médian de transfusions de CGA est de 4 (0-45).

Pour les transfusions en concentrés plaquettaires (CP), le nombre médian de CP est de 4 (0-60) pour les greffes de MO et de 1,5 (0-34) pour les greffes de CSP. Pour les greffes d'USP, le nombre médian de transfusions de CP est de 28,5 (11-58). Le nombre global médian de transfusions de CP est de 3 (0-60).

Besoins transfusionnels	MO n=71	CSP n=64	USP n=4	Total n=139
Nombre médian de CGA	4 (0-45)	2 (0-24)	18 (8-36)	4 (0-45)
Nombre médian de CP	4 (0-60)	1,5 (0-34)	28,5 (11-58)	3 (0-60)

Tableau 27 : Support transfusionnel au cours de l'hospitalisation de greffe.

3. Caractéristiques hématologiques à J100

L'évaluation de la bonne reconstitution hématologique ainsi que la réponse médullaire s'effectue au 100^e jour post greffe (J100).

Les données de l'hémogramme à J100 étaient relevées pour 123 patients, à l'exception du taux de PNN qui n'était renseigné que pour 117 patients. Les données du myélogramme étaient retrouvées pour 118 patients. Cette diminution de l'effectif s'explique en partie par des décès précoces en post greffe. Les valeurs médianes figurent dans le tableau 28.

A J100, 60,5% des patients étaient en RC et 36,1% des patients étaient en RCi. Quatre patients étaient blastiques au bilan des J100. Parmi ces 4 patients, seul un d'entre eux était également blastique au bilan pré-greffe. Après une greffe de MO d'un donneur géno-identique et un conditionnement MAC, sa blastose médullaire a été réduite de 76% au bilan pré-greffe à 20% au bilan des J100. Ce patient avait un pronostic intermédiaire-I (caryotype normal avec mutation de *FLT3-ITD*). Il est décédé de sa LAM à 9 mois post allogreffe. Pour les 3 autres patients en rechute au bilan des J100, 2 patients étaient en RCi au bilan pré-greffe. Ces 2 patients avaient un pronostic intermédiaire-I (caryotype normal sans mutation à la biologie moléculaire) et ont reçu une allogreffe de CSP d'un donneur géno-identique avec un conditionnement RIC. Le 3^e patient était en RC au bilan pré-greffe. Il avait un pronostic intermédiaire-I (caryotype normal, mutation de *FLT3-ITD*). Il a reçu une greffe de MO géno-identique à conditionnement MAC.

Concernant les 2 autres patients qui étaient également blastiques au bilan pré-greffe, il s'agit des 2 patients au pronostic intermédiaire-I (caryotype normal avec mutation de *FLT3-ITD*). Ils n'ont pas eu dévaluation médullaire à J100. Ils sont tous deux décédés : l'un (considéré en RC) à 6 mois post allogreffe d'infection à toxoplasmose, l'autre de rechute de sa LAM à 7 mois post greffe.

Bilan J100	MO n=62 (%)	CSP n=59 (%)	USP n=2 (%)	Total n=123 (%)
Taux médian d'Hb (g/dL)	9,9 (7,4-14,8)	10,5 (6,4-15,2)	9,4 (9-9,9)	10,2 (6,4-15,2)
- < 10 g/dL	32 (51,6)	20 (33,9)	2 (100)	54 (43,9)
- ≥ 10 g/dL	30 (48,4)	39 (66,1)	0	69 (56,1)
Taux médian de plaquettes (G/L)	140,5 (8-1999)	129 (2-411)	52,5 (33-72)	132 (2-1999)
- < 100 G/L	24 (38,7)	20 (33,9)	2 (100)	46 (37,4)
- ≥ 100 G/L	38 (61,3)	39 (66,1)	0	77 (62,6)
Taux médian de GB (G/L)	4,3 (1,3-12,9)	3,8 (0,4-16,3)	3 (3-3)	3,7 (0,4-16,3)
- < 1 G/L	0	2 (3,4)	0	2 (1,6)
- ≥ 1 G/L	62 (100)	57 (69,6)	2 (100)	121 (98,4)
	MO n=60 (%)	CSP n=55 (%)	USP n=2 (%)	Total n=117 (%)
Taux médian de PNN (G/L)	2,8 (0,6-16,6)	2,4 (0,1-15)	1,5 (1,3-1,6)	2,6 (0,1-16,6)
- < 0,5 G/L	0	2 (3,6)	0	2 (1,7)
- ≥ 0,5 G/L	60 (100)	53 (96,4)	2 (100)	115 (98,3)
	MO n=60 (%)	CSP n=58 (%)	USP n=1 (%)	Total n=119
Evaluation médullaire				
- RC	35 (58,3)	37 (63,8)	0	72 (60,5)
- RCi	23 (38,3)	19 (32,8)	1 (100)	43 (36,1)
- Blastique	2 (3,3)	2 (3,4)	0	4 (3,4)

Tableau 28 : Caractéristiques hématologiques au bilan des J100.

Le chimérisme permet de caractériser et de quantifier l'origine donneur ou receveur de la population cellulaire obtenue par prise de sang périphérique. Le principe d'analyse du chimérisme hématopoïétique consiste à utiliser des marqueurs génétiques qui différencient le donneur et le receveur. Dans notre étude, les données de chimérisme recueillies sont celles réalisées par une technique de microsatellites réalisée par le Dr Apoil du laboratoire d'Immunologie du CHU (VNTR : *Variable Number of Tandem Repeats*). Ce chimérisme est réalisé à 30 jours, 60 jours et 90 jours post allogreffe (J30, J60, J90). Le chimérisme était renseigné pour seulement 71 patients sur la cohorte (tableau 29). Ces données n'étaient pas disponibles pour les 4 patients greffés avec des USP. Le chimérisme par technique de VNTR est réalisé depuis l'année 2000 au CHU de Toulouse, mais elle n'était pas réalisée en routine initialement, expliquant en partie cette perte d'effectif.

Le chimérisme médian global à J90 est à 100% (44-100) avec seulement 11,3% des patients ayant un chimérisme mixte inférieur à 95%. (n=8).

Chimérisme	MO n=20 (%)	CSP n=51 (%)	Total n=71 (%)
Chimérisme médian à J30 (%)	100 (83-100)	99 (40-100)	100 (40-100)
Chimérisme médian à J60 (%)	100 (29-100)	99 (6-100)	99 (6-100)
Chimérisme médian à J90 (%)	100 (83-100)	100 (44-100)	100 (44-100)
- <95%	2 (10)	6 (11,8)	8 (11,3)
- >95%	18 (90)	45 (88,2)	63 (88,7)

Tableau 29 : Chimérisme en post allogreffe.

4. Complications immunologiques

i. Rejet

Sur l'ensemble de la cohorte, 6 patients ont fait un rejet de greffe (4,4%). Parmi eux, 3 patients avaient reçu de la MO en source cellulaire, et 3 patients avaient reçu des CSP.

Le délai médian global de rejet de greffe était de 92 jours (40-432). Il était plus précoce pour les greffes de MO à 64 jours (40-181) comparé aux greffes de CSP (délai médian 93 jours (91-432)). Il s'agit uniquement de rejets secondaires.

ii. GVH aigüe

La présence ou non d'une GVH aigüe était évaluable pour l'ensemble des 140 patients (tableau 30). Au total, 57,9% des patients ont fait au moins un épisode de GVH aigüe. Parmi ces 81 sujets, 31 patients ont fait au moins un épisode de GVH aigüe de grade II à IV selon la classification de Glucksberg, nécessitant la mise en place d'un traitement spécifique.

Le délai médian global de survenue du premier épisode de GVH aigüe était de 20 jours (1-422). Le délai maximal de survenue de la GVH aigüe est à 422 jours car un patient a fait une réaction de GVH aigüe retardée après une injection de lymphocytes du donneur.

Concernant la réponse de la GVH sur chaque épisode de GVH aigüe, avec ou sans mise en place de traitement spécifique, 60 patients ont eu une réponse complète, 15 ont eu une réponse partielle ou une cortico-dépendance et 9 ont eu une GVH aigüe réfractaire à la corticothérapie.

L'incidence de GVH aigüe est de 63,9% en cas de greffe de MO et de 50% en cas de greffe de CSP. Nous n'avons pas les données concernant la répartition de la GVH aigüe en fonction du type de conditionnement.

GVH aigüe	MO n=72 (%)	CSP n=64 (%)	USP n=4 (%)	Total n=140 (%)
GVHa				
oui	46 (63,9)	32 (50)	3 (75)	81 (57,9)
non	26 (36,1)	32 (50)	1 (25)	59 (42,1)
	MO n=46 (%)	CSP n=32 (%)	USP n=3 (%)	Total n=81 (%)
Au moins de grade II à IV	22 (47,8)	8 (25)	1 (33,3)	31 (38,8)
Réponse complète de la GVHa				
oui	34 (73,9)	24 (75)	2 (66,6)	60 (74,1)
non	12 (26,1)	8 (25)	1 (33,3)	21 (25,9)
Réponse partielle ou cortico-dépendance de la GVHa				
oui	11 (23,9)	3 (9,4)	1 (33,3)	15 (18,5)
non	35 (76,1)	29 (90,6)	2 (66,6)	66 (81,5)
Pas de réponse de la GVHa (cortico-résistance)				
oui	3 (6,5)	6 (18,8)	0	9 (11,1)
non	43 (93,5)	26 (81,3)	3 (100)	72 (88,9)
Délai médian entre la greffe et la GVHa (jours)	21,5 (1-75)	19 (10-422)	22 (11-23)	21 (1-422)

Tableau 30 : GVH aigüe.

Pour les patients traités par corticothérapie pour leur GVH aigüe, le délai entre la GVH et l'arrêt de la corticothérapie était relevé pour seulement 48 patients. Le délai médian global était de 169 jours (7-1136). Ce délai médian est de 244 jours (7-1163) pour les greffes de MO. Il est nettement plus écourté pour les greffes de CSP à 164,5 jours (25-498,5). Pour les greffes d'USP, il est de 52 jours (31-73) pour les 2 patients évaluables.

iii. GVH chronique

La présence ou non d'au moins un épisode de GVH chronique était renseignée pour 119 patients (tableau 31). La GVH chronique était relevée si elle survenait après les J100 post allogreffe. De ce fait, la diminution de l'effectif peut s'expliquer par la rechute ou le décès d'un certain nombre de sujets. De manière globale, 47,1% des patients ont fait au moins un épisode de GVH chronique. La répartition de ces patients parmi les greffes de MO et de CSP est équivalente (47,5% et 48,2% respectivement). Aucun patient ayant reçu de greffe d'USP n'a fait de GVH chronique parmi les 2 sujets évaluables. Un quart des patients ont fait au moins un épisode de GVH chronique extensive. La proportion de GVH chronique extensive est plus importante chez les patients ayant reçu des CSP (33,3% *versus* 17,2% pour les greffes de MO).

Au sein des 56 patients ayant fait au moins un épisode de GVH chronique, seuls 20 sujets n'avaient pas d'antécédent de GVH aigüe.

Le délai médian global de survenue du premier épisode de GVH chronique est de 236 jours (92-1267). Il est de 240 jours et de 236 jours pour les greffes de MO et de CSP respectivement.

GVH chronique	MO n=61 (%)	CSP n=56 (%)	USP n=2(%)	Total n=119 (%)
GVHc				
oui	29 (47,5)	27 (48,2)	0	56 (47,1)
non	32 (52,5)	29 (51,8)	2 (100)	63 (52,9)
	MO n=29 (%)	CSP n=27 (%)	USP 0	Total n=56 (%)
Au moins une GVHc extensive	5 (17,2)	9 (33,3)	-	14 (25)
Délai médian entre la greffe et la GVHc (jours)	240 (92-623)	236 (114-1267)	-	236 (92-1267)

Tableau 31 : GVH chronique.

Le délai entre la GVH chronique et l'arrêt de tout immunosuppresseur était renseigné pour 21 patients. Là encore, ce délai n'intéresse que les patients ayant fait au moins un épisode de GVH chronique. Ce délai médian global est de 488 jours (21-1905). Il est respectivement de 753 jours (34-1905) et de 298 jours (21-572,5) pour les greffes de MO et les greffes de CSP.

iv. Arrêt de la ciclosporine

Les causes d'arrêt de la ciclosporine étaient renseignées dans 136 dossiers. Elles sont notifiées dans le tableau 32 ci-dessous. Certains patients ont pu avoir une réintroduction de la ciclosporine au décours, mais seule la première cause d'arrêt est relevée. La principale cause d'arrêt de la ciclosporine était le sevrage de l'immunosuppression en l'absence de signe de GVH évolutive dans 47,1% des cas. La toxicité à la ciclosporine regroupe l'insuffisance rénale aiguë (IRA), l'hypertension artérielle (HTA) et la microangiopathie thrombotique (MAT). La majorité de la toxicité est liée à la toxicité rénale (39 cas). Seuls 2 patients ont déclenché une MAT secondaire à la ciclosporine, suite à une greffe de CSP. L'HTA a été la cause d'arrêt du traitement pour 2 patients, dont 1 avait une toxicité rénale associée. Ces 2 patients avaient reçu une greffe de MO.

Causes d'arrêt de la ciclosporine	MO n=71 (%)	CSP n=61 (%)	USP n=4 (4%)	Total n=136 (%)
Fin de l'immunosuppression	29 (40,8)	35 (57,4)	0	64 (47,1)
Toxicité	29 (40,8)	17 (27,9)	2 (50)	48 (35,3)
Rechute ou rejet	11 (15,5)	4 (6,6)	1 (25)	16 (11,8)
Décès	2 (2,8)	5 (8,2)	1 (25)	8 (5,9)

Tableau 32 : Causes d'arrêt de la ciclosporine.

Le délai entre la date de greffe et la date d'arrêt de la ciclosporine était évaluable pour 135 patients. Le délai médian global est de 153 jours (1-725). Ce délai médian est allongé en cas de greffe avec des CSP à 184 jours (11-674) par rapport aux greffes avec MO dont le délai médian est à 119 jours (4-725). Pour les greffes d'USP, le délai médian entre la greffe et l'arrêt de la ciclosporine est de 29,5 jours (1-83).

En fonction de la cause d'arrêt de la ciclosporine, le délai entre la date de greffe et la date d'arrêt de la ciclosporine est de 265 jours (34-725) en cas d'arrêt pour fin du traitement immunosuppresseur. Ce délai est nettement raccourci en cas d'arrêt pour toxicité à 53 jours (4-267).

5. Complications infectieuses

Les épisodes infectieux renseignés sont ceux survenus à partir de l'hospitalisation de greffe, jusqu'à la date de point, hors rechute. Ainsi, les événements survenant au cours de l'hospitalisation de greffe, même avant l'injection du greffon ont été notifiés, d'où la présence d'intervalles avec des jours en négatif. Les événements survenant au décours d'une rechute n'ont pas été relevés.

i. Infections bactériennes

La survenue d'au moins un épisode d'infection bactérienne était relevée pour 138 patients. Au total, 49 patients (35,5%) ont eu au moins une infection bactérienne. La proportion d'infection bactérienne chez les greffés de MO, de CSP et d'USP est de 38,6% (n=27), de 31,3% (n=20) et 50% (n=2) respectivement.

Il y a eu 37 cas d'infection à bacille gram négatif (BGN), 6 cas d'infection à *Staphylococcus* à coagulase négative, 4 cas d'infection à *Staphylococcus aureus* et 9 cas d'infection de germes autres dont notamment des infections à *Clostridium difficile*.

Le délai médian global de survenue de l'infection bactérienne était évaluable pour 49 patients. Il est de 67 jours (-12-3182).

A partir de la médiane (arrondie à 70 jours), nous avons évalué le nombre de patients ayant fait une infection bactérienne tardive. Au total, 19 patients ont eu une infection bactérienne au-delà des 70 jours post greffe, dont 16 patients ont fait au moins un épisode de GVH aigüe ou chronique (soit 84,2%).

ii. Infections virales

La présence ou non d'au moins une réactivation/infection virale était renseignée pour l'ensemble des 140 dossiers. L'incidence de l'infection virale en post allogreffe est de 56,4%. Le délai médian global de survenue de la première infection virale est de 45 jours (-7-1781).

Parmi ces infections virales, les infections/réactivations à CMV sont majoritaires : 68,8% des patients ont fait au moins un épisode d'infection à CMV. La répartition des infections virales est notifiée dans le tableau 33.

Dans la cohorte, il y a eu un cas de lymphoprolifération post transplantation lié à l'EBV à localisation cérébrale. Il s'agit d'un patient ayant reçu un conditionnement standard par cyclophosphamide et ICT avec des CSP issues d'un donneur phéno-identique. La prophylaxie de la GVH associait ciclosporine et méthotrexate. Il a déclaré au 46^e jour post allogreffe une réaction de GVH aigüe cutanéomuqueuse de grade III nécessitant l'introduction d'une corticothérapie associée à du mycophénolate mofétil. Le diagnostic de lymphoprolifération

post transplantation lié à EBV est survenu dans les 3 mois suivant l'introduction des immunosuppresseurs. Nous n'avons pas la notion d'une répllication à EBV antérieure aux manifestations cliniques dans les prélèvements périphériques du patient.

Il n'y a eu aucune infection/réactivation à hépatite C, hépatite E ou Parvovirus B19.

	n	MO (%)	CSP (%)	USP (%)	Total (%)	Délai médian global (jours)
Infection virale						
- Oui	140	44 (61,1)	32 (50)	3 (75)	79 (56,4)	45 (-7-1781)
- Non		28 (38,9)	32 (50)	1 (25)	61 (43,6)	
CMV						
- Oui	79	25 (56,8)	24 (75)	3 (100)	52 (65,8)	39 (-7-105)
- Non		19 (43,2)	8 (25)	0	27 (34,2)	
EBV						
- Oui	79	5 (11,4)	6 (18,8)	0	11 (13,9)	71 (-2-157)
- Non		39 (88,6)	26 (81,3)	3 (100)	68 (86,1)	
HSV						
- Oui	79	4 (9,1)	1 (3,1)	0	5 (6,3)	190 (39-408)
- non		40 (90,9)	31 (96,9)	3 (100)	74 (93,7)	
VZV						
- Oui	79	16 (36,4)	2 (6,3)	0	18 (22,8)	349 (8-1781)
- Non		28 (63,4)	30 (93,8)	3 (100)	61 (77,2)	
HHV6						
- Oui	79	3 (6,8)	0	0	3 (3,8)	31 (15-45)
- Non		41 (93,2)	32 (100)	3 (100)	76 (96,2)	
VHB						
- Oui	79	2 (4,5)	0	0	2 (2,5)	60 (50-70)
- Non		42 (95,5)	32 (100)	3 (100)	77 (97,5)	
Polyomavirus						
Oui	79	7 (15,9)	6 (18,8)	1 (33,3)	14 (17,9)	51 (-1-157)
Non		37 (84,1)	26 (81,3)	2 (66,7)	65 (82,3)	

Tableau 33 : Répartition des infections virales en post allogreffe.

VHB : Virus de l'hépatite B.

Concernant les réactivations/infections virales à CMV, le délai médian de survenue est de 39 jours (-7-105). Parmi les 52 patients qui ont eu une réactivation/infection à CMV, 31 sujets ont fait au moins un épisode de GVH aigüe (soit 59,6%), et 20 sujets ont fait au moins un épisode de GVH chronique (soit 48,8%). La proportion de patient ayant une réactivation/infection à CMV associé à au moins un épisode de GVH (aigüe et/ou chronique) s'élève à 77,6 % (n=38). La répartition en fonction des sources cellulaires est équivalente (73,9% pour la MO, 82,6% pour les CSP et 66,7% pour les USP).

iii. Infections fongiques

Sur les 140 patients, 26 d'entre eux ont fait un moins un épisode d'infection fongique, soit 18,6%.

Au sein des infections fongiques, le nombre de patients ayant fait au moins une infection à *Aspergillus* spp. est de 9, soit une proportion de 6,4%. Il n'y a eu aucune aspergillose possible, 6 aspergilloses probables, 1 aspergillose prouvée et 2 aspergilloses traitées sur la positivité de deux antigénémies aspergillaires consécutives. La répartition en fonction de la source cellulaire est la suivante : 5 infections chez les greffés de MO, 3 chez les greffés de CSP et une chez les greffés d'USP.

Le reste des infections fongiques est représenté par des colonisations/infections buccales ou des selles à *Candida* spp. majoritairement.

Le délai médian global de survenue de l'infection fongique, renseigné pour tous les patients, était de 74 jours (-3-2273).

iv. Infections parasitaires

Sur l'ensemble de la cohorte, il y a eu 9 infections à toxoplasmose, soit 6,6% des patients. La répartition de ces infections est la suivante : 1 infection oculaire, 6 infections du système nerveux central, 1 parasitémie détectée par PCR et 1 localisation pulmonaire. L'intégralité des 9 patients avait fait au moins un épisode de GVH aigüe ou chronique. Six d'entre eux ont fait au moins un épisode de GVH aigüe, et 5 d'entre eux au moins un épisode de GVH chronique. Aucun n'avait été greffé avec des USP.

Le délai médian de survenue de l'infection à toxoplasmose est de 98 jours (46-157).

Il n'y a eu aucune infection à pneumocystose dans notre étude.

6. Syndrome Obstructif Sinusoïdal

Conformément au protocole du service (Attal et al., *Blood* 1992), l'ensemble des patients a bénéficié d'une prophylaxie du SOS par héparine non fractionnée à faible dose.

Un seul patient a fait un épisode de SOS, soit 0,7% de la cohorte, survenu à 59 jours post greffe. Il s'agit d'un patient ayant reçu une greffe phéno-identique de MO. Le conditionnement était standard associant du busulfan à du cyclophosphamide. Il a été traité par défibrotide, en association à l'héparine non fractionnée qui a été maintenue. Il n'est pas décédé de cette complication.

Devant cette très faible incidence de SOS au sein de notre étude, il est possible que cette complication soit sous diagnostiquée au cours de l'hospitalisation.

7. Cancer secondaire

Sur les 140 patients de la population, seuls 7 sujets ont fait un cancer secondaire en post allogreffe, soit une incidence de 5%. On peut penser qu'il existe une sous-estimation de cette incidence, par défaut de recensement dans les dossiers.

Le détail de ces cancers secondaires est le suivant : 2 carcinomes cutanés non épidermoïde (basocellulaires), un carcinome cutané épidermoïde (spinocellulaire), un adénocarcinome prostatique, un adénocarcinome bronchique métastatique, un sarcome et un papillome mammaire (tableau 34). Le délai d'apparition est calculé entre la date de greffe et la date du diagnostic de la néoplasie.

Les 2 patients ayant reçu un conditionnement myéloablatif ont eu une irradiation corporelle totale. Les 5 autres conditionnements RIC contenaient tous du sérum anti-lymphocytaire.

Type de cancer	Donneur	Source cellulaire	Conditionnement	Délai d'apparition (années)
Adénocarcinome prostatique	Géno-identique	MO	MAC	6,66
Carcinome non épidermoïde	Géno-identique	MO	MAC	2,23
Carcinome non épidermoïde	Géno-identique	CSP	RIC	2,45
Papillome mammaire	Phéno-identique	CSP	RIC	1,17
Adénocarcinome bronchique	Phéno-identique	CSP	RIC	3,66
Sarcome	Phéno-identique	CSP	RIC	2,54
Carcinome épidermoïde	Phéno-identique	CSP	RIC	1,34

Tableau 34 : Caractéristiques des cancers secondaires.

F. Rechute

La date de point étant fixée au 31/12/2013, le nombre de rechutes au décours de l'allogreffe pour les LAM en RC1 à cette date était de 42 sur les 140 patients, soit 30% des patients (tableau 35). Le recul médian est de 5,6 ans.

Rechute	MO n=72 (%)	CSP n=64 (%)	USP n=4 (%)	Total n= 140 (%)
Oui	25 (34,7)	16 (25)	3 (75)	42 (30)
Non	47 (65,3)	48 (75)	1 (25)	98 (70)

Tableau 35 : Rechutes en post allogreffe.

G. Décès

1. Taux de décès

Les décès pris en compte sont ceux survenu entre la date de greffe et la date de point du 31/12/2013. Le taux de décès global est de 42,9% (tableau 36).

Décès	MO n=72 (%)	CSP n=64 (%)	USP n=4 (%)	Total n= 140 (%)
Oui	31 (43,1)	26 (40,6)	3 (75)	60 (42,9)
Non	41 (56,9)	38 (59,6)	1 (25)	80 (57,1)

Tableau 36 : Taux de décès.

Le taux de décès global en fonction du temps est décrit dans le tableau 37, il est de 18,6% à 1 an, de 30,7% à 2 ans, de 40,7% à 5ans et de 42,1 à 10 ans.

	Total n= 140 (%)
Décès à 1 an	26 (18,6)
Décès à 2 ans	43 (30,7)
Décès à 5 ans	57 (40,7)
Décès à 10 ans	59 (42,1)

Tableau 37 : Décès en fonction du temps.

2. Causes de décès

Les causes de décès recherchées dans les dossiers étaient : évolution de la LAM, infection, GVH, hémorragie, iatrogénie, autre cancer, ou autres causes de décès. Les causes de décès ne sont pas mutuellement exclusives, plusieurs causes peuvent donc exister de manière concomitante. Elles sont renseignées quel que soit le délai de survenue du décès. La principale cause décès était la rechute ou évolution de la LAM (58,3%), suivi des infections (30%), la GVH qu'elle soit aiguë ou chronique (20%), un épisode hémorragique (6,7%), la iatrogénie (3,3%) et enfin un cancer autre (3,3%). Les causes autres de décès représentent 8,3% des décès, dont la répartition figure dans le tableau 38.

Causes de décès	MO n=31 %	CSP n=26 (%)	USP n=3 (%)	Total n= 60 (%)
Evolution de la LAM	21 (67,7)	13 (50)	1 (33,3)	35 (58,3)
Infection	7 (22,6)	10 (38,5)	1 (33,3)	18 (30)
GVH	3 (9,7)	7 (26,9)	2 (66,7)	12 (20)
Hémorragie	1 (3,2)	3 (11,5)	0	4 (6,7)
Iatrogénie	1 (3,2)	1 (3,8)	0	2 (3,3)
Autre cancer	1 (3,2)	1 (3,8)	0	2 (3,3)
Autres	3 (9,7)	2 (7,7)	0	5 (8,3)
Dont				
- rejet				3 (5)
- MAT				1 (1,7)
- cirrhose hépatique				1 (1,7)

Tableau 38 : Causes de décès.

II. Survie sans évènement

Pour toutes les analyses de survie, la date de point est le 31/12/2013. Le recul minimum est donc de 1 an pour les dernières allogreffes réalisées en décembre 2012. Les courbes de survie sont établies selon la méthode de Kaplan-Meier et sont comparées entre elles avec les tests du log-rank.

La survie sans évènement correspond au délai entre la date de l'allogreffe (date de réinjection de la source cellulaire) et la date des dernières nouvelles (date de point, date de rechute, date de décès ou date de dernière consultation pour les perdus de vue). Les évènements sont le décès ou la rechute.

De par le faible effectif, les 4 patients greffés avec des USP n'ont pu être inclus dans les analyses de survie.

La médiane de survie sans évènement est de 11,9 ans (intervalle interquartile 0,9-11,9). Le suivi médian est de 5,1 ans (intervalle interquartile 2,9-8,5) (figure 17).

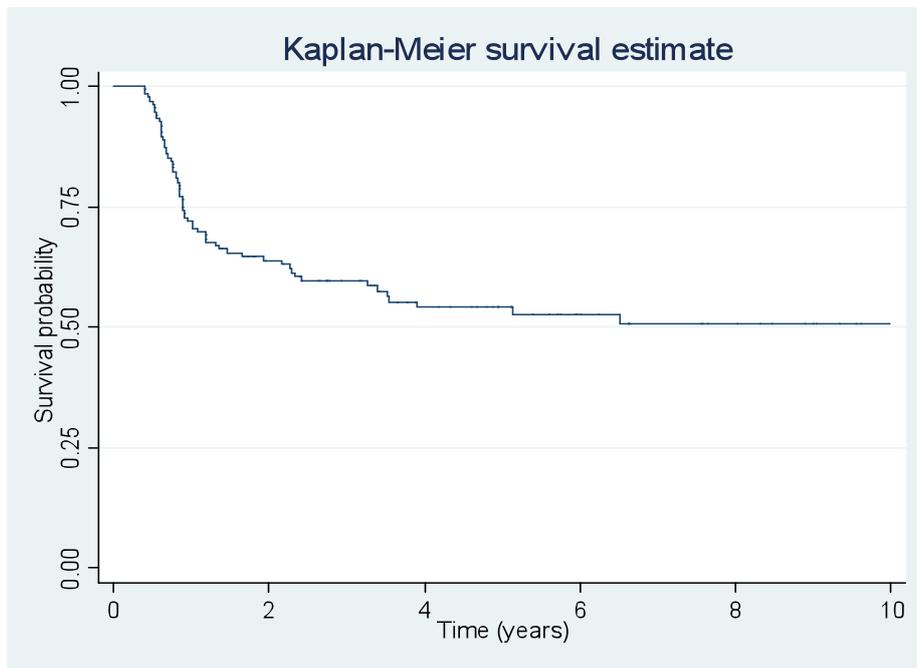


Figure 17 : Survie sans évènement.

A. Analyse univariée

1. Variable quantitative continue

Le taux de globules blancs au bilan des J100 post greffe a une relation linéaire avec la survie sans évènement. La probabilité d'évènement (rechute ou décès) est divisée par 1,18 pour chaque augmentation du taux de globules blancs d'1 G/L (tableau 39).

Il est de même pour le délai entre la date de greffe et la date d'arrêt de la corticothérapie en cas de GVH aigüe. La probabilité de rechute ou de décès est divisée par 1,005 pour chaque jour supplémentaire entre la date de greffe et la date d'arrêt de la corticothérapie.

	n	Evénements (n)	HR	IC95%	p
Taux de GB à J100	121	47	0,82	(0,7-0,97)	0,021
Délai entre date de GVHa et date d'arrêt de la corticothérapie	46	25	0,995	(0,993-0,998)	0,001

Tableau 39 : Facteurs continus influençant la survie sans événement.

2. Variables qualitatives

En analyse univariée, les facteurs associés significativement à une survie sans événement plus longue sont : avoir une compatibilité CMV entre le donneur et le receveur autre que CMV -/- ; un besoin transfusionnel durant l'hospitalisation de moins de 4 CP ; un taux de PNN à J100 $\geq 2,6$ G/L ; ne pas faire de GVH aigüe de grade II à IV ; avoir une réponse complète en cas de GVH aigüe ; ne pas avoir de GVH aigüe cortico-résistante ; faire au moins un épisode d'infection virale et ne pas faire de SOS.

Du fait que les infections virales ressortent comme un facteur protecteur sur la survie sans événement, nous avons voulu préciser si ces infections protectrices étaient plus particulièrement les infections à CMV. Nous avons donc comparé les patients n'ayant jamais fait d'infection virale, aux patients ayant fait au moins une infection virale mais jamais à CMV et aux patients ayant fait au moins une infection à CMV. Ainsi, les infections virales autres qu'à CMV sont protectrices sur la survie sans événement dans cette analyse univariée. Les infections virales autres regroupées étaient les infections à EBV, VZV, HSV, HHV6, VHB, VHC, VHE, *Parvovirus B19* et *Polyomavirus*.

Le même type de comparaison a été réalisé pour les infections fongiques, et plus spécifiquement à *Aspergillus* spp.

Sur les 15 patients classés en pronostic favorable selon la classification ELN, 7 d'entre eux ont eu des événements en post allogreffe. Les 7 événements sont exclusivement des rechutes, il n'y a pas de décès non lié à la rechute. Sur ces 7 patients, 4 sujets avaient une LAM CBF au diagnostic [3 par inv(16) et 1 par t(8;21)]. Ces patients n'ont pas bénéficié du suivi de la maladie résiduelle par PCR, car les diagnostics sont antérieurs à la réalisation de la technique en routine (diagnostics entre 2002 et 2003). Tous étaient hyperleucocytaires au diagnostic et ont bénéficié d'une allogreffe avec un donneur géno-identique. Concernant les 3 autres patients, tous avaient un caryotype normal au diagnostic. La recherche de mutations par biologie moléculaire s'est faite de manière rétrospective pour ces 3 patients (2 sujets avec mutation bi-allélique de *CEBPA*, un sujet avec mutation de *CEBPA*, *NPM1* et *DNMT3A*). Tous 3 ont également reçu une allogreffe à partir d'un donneur géno-identique.

Sur le plan moléculaire, le fait d'avoir une mutation de *FLT3-ITD* sans mutation de *NPM1* apparaît comme un facteur diminuant la survie sans événement. Le seul patient de notre étude ayant une mutation *FLT3-D835* n'a pas fait d'événement, cette donnée n'a pas pu être analysée.

Un délai entre la date de greffe et la date d'arrêt de la ciclosporine ≥ 170 jours apparaît comme facteur protecteur par rapport à un délai d'arrêt de la ciclosporine avant les 170 jours post greffe. De même, un délai entre la date d'apparition de la GVH chronique et l'arrêt de tout immunosuppresseur ≥ 490 jours apparaît comme un facteur protecteur.

L'ensemble des facteurs étudiés est détaillé en sous-groupes dans le tableau 40.

Données cytogénétiques et moléculaires	n	Evénements (n)	HR	IC95%	p
Classification cytogénétique					
- Favorable	7	4	1	-	-
- Intermédiaire	95	39	0,71	(0,25-1,99)	0,514
- Défavorable	33	18	0,93	(0,31-2,74)	0,889
FLT3-ITD (n)					
- non muté	82	36	1	-	-
- muté	26	13	1,32	(0,7-2,5)	0,387
NPM1 (n)					
- non muté	79	37	1	-	-
- muté	24	8	0,6	(0,29-1,34)	0,223
CEPBA (n)					
- non muté	61	28	1	-	-
- muté	9	5	1,19	(0,46-3,1)	0,719
IDH1 R132 (n)					
- non muté	64	33	1	-	-
- muté	7	3	0,8	(0,25-2,63)	0,72
IDH2 R140 (n)					
- non muté	66	33	1	-	-
- muté	5	3	1,36	(0,41-4,45)	0,615
IDH2 R172 (n)					
- non muté	67	34	1	-	-
- muté	3	1	0,54	(0,07-3,92)	0,539
TET2 (n)					
- non muté	10	6	1	-	-
- muté	1	1	4,48	(0,4-49,47)	0,222
DNMT3A (n)					
- non muté	59	33	1	-	-
- muté	15	5	0,53	(0,21-1,36)	0,186
NPM1- / FLT3-ITD-	69	30	1	-	-
NPM1+ / FLT3-ITD-	8	2	0,47	(0,11-1,98)	0,303
NPM1- / FLT3-ITD+	10	7	2,64	(1,15-6,05)	0,021
NPM1+ / FLT3-ITD+	16	6	0,85	(0,35-2,04)	0,711
Triples négatifs (FLT3-ITD, NPM1, CEPBA)					
- oui	39	17	1	-	-
- non	38	17	1,08	(0,54-2,13)	0,833
Classification ELN					
- Favorable	15	7	1	-	-
- Intermédiaire-I	43	19	1,14	(0,48-2,72)	0,764
- Intermédiaire-II	44	17	0,87	(0,36-2,13)	0,768
- Défavorable	33	18	1,27	(0,53-3,05)	0,59

Délai entre la RC1 et la greffe (médiane)	n	Evénements (n)	HR	IC95%	p
- < 111 jours	69	29	1	-	-
- ≥ 111 jours	67	33	1,38	(0,83-2,28)	0,215

Bilan pré-greffe	n	Evénements (n)	HR	IC95%	p
Taux d'Hb en pré-greffe					
- < 10 g/dL	51	23	1	-	-
- ≥ 10 g/dL	85	39	1,03	(0,61-1,73)	0,904
Taux de plaquettes en pré-greffe					
- < 100 G/L	48	24	1	-	-
- ≥ 100 G/L	88	38	0,79	(0,47-1,32)	0,372
Taux de GB en pré-greffe (médiane)					
- < 3,5 G/L	66	29	1	-	-
- ≥ 3,5 G/L	70	33	1,27	(0,77-2,11)	0,349
Taux de PNN en pré-greffe					
- < 0,5G/L	9	3	1	-	-
- ≥ 0,5 G/L	116	57	1,72	(0,54-5,48)	0,363
Evaluation médullaire en pré-greffe					
- RC	79	31	1	-	-
- RCi	51	26	1,29	(0,76-2,19)	0,34
- blastique	3	3	11,99	(3,41-42,21)	<0,001

Données de greffe	n	Evénements (n)	HR	IC95%	p
Type de donneur					
- Géno-identique	92	41	1	-	-
- Phéno-identique	44	21	1,22	(0,72-2,07)	0,47
Age médian du donneur					
- < 60 ans	123	54	1	-	-
- ≥ 60 ans	13	8	1,72	(0,81-3,63)	0,155
Conditionnement					
- MAC	71	33	1	-	-
- RIC	65	29	1,08	(0,65-1,78)	0,772
Source cellulaire					
- CSP	64	28	1	-	-
- MO	72	34	0,98	(0,59-1,63)	0,933
Sexe D/R					
- F/F	22	7	1	-	-
- F/H	22	14	2,26	(0,9-5,66)	0,083
- H/F	36	16	1,38	(0,57-3,36)	0,477
- H/H	56	25	1,54	(0,67-3,57)	0,309
Compatibilité HLA pour MO et CSP					
- à 10/10	135	61	1	-	-
- à 9/10	1	1	5,92	(0,80-44,02)	0,082
Parmi les 10/10 : compatibilité à					
- 10/12	17	8	1	-	-
- 11/12	18	8	0,91	(0,34-2,43)	0,855
- 12/12	101	46	0,83	(0,39-1,77)	0,636
Sérologie CMV D/R					
- CMV -/-	46	27		-	-
- CMV -/+	26	8	0,47	(0,21-1,03)	0,058
- CMV +/-	29	11	0,52	(0,26-1,04)	0,065
- CMV +/+	35	16	0,64	(0,34-1,2)	1,66
Regroupement					
- CMV -/-	46	27	1	-	-
- Les 3 autres combinaisons	90	35	0,55	(0,33-0,91)	0,02
Incompatibilité ABO					
- Identité	82	37	1	-	-
- Mineur	25	11	1,07	(0,54-2,09)	0,853
- Majeure	24	12	1,17	(0,61-2,26)	0,63
- Bidirectionnelle	5	2	0,94	(0,23-3,92)	0,935
Durée médiane de l'hospitalisation (médiane)					
- < 40 jours	81	33	1	-	-
- ≥ 40 jours	55	29	1,34	(0,81-2,21)	0,259

Richesse médiane en CD34/kg x 10 ⁶	n	Evénements (n)	HR	IC95%	p
- <3 (MO) ou <6 (CSP)	56	28	1	-	-
- ≥3 (MO) ou ≥6 (CSP)	79	34	0,76	(0,46-1,26)	0,286

Reconstitution hématologique	n	Evénements (n)	HR	IC95%	p
Délai entre greffe et GB > 1G/L (médiane)					
- <19 jours	77	31	1	-	-
- ≥19 jours	41	23	1,45	(0,84-2,5)	0,185
Délai entre greffe et PNN > 0,5 G/L (médiane)					
- <19 jours	53	23	1	-	-
- ≥19 jours	66	32	1,03	(0,6-1,77)	0,904

Besoin transfusionnel	n	Evénements (n)	HR	IC95%	p
Nombre de CGA (médiane)					
< 4	66	25	1		
≥ 4	69	37	1,58	(0,94-2,64)	0,082
Nombre médian de CP (médiane)					
< 4	76	29	1		
≥ 4	59	33	1,75	(1,06-2,89)	0,03

Bilan des J100	n	Evénements (n)	HR	IC95%	p
Taux d'Hb					
- < 10 g/dL	52	24	1	-	-
- ≥10 g/dL	69	23	0,62	(0,35-1,11)	0,11
Taux de plaquettes					
- < 100 G/L	44	19	1	-	-
- ≥100 G/L	77	28	0,7	(0,39-1,26)	0,236
Taux de GB					
- < 3,5 G/L	53	25	1	-	-
- ≥ 3,5 G/L	68	22	0,64	(0,36-1,14)	0,130
Taux de PNN (médiane)					
- < 2,6G/L	57	27	1	-	-
- ≥ 2,6 G/L	58	15	0,47	(0,25-0,89)	0,02
Evaluation médullaire					
- RC	72	25	1	-	-
- RCi	42	16	1,25	(0,66-2,35)	0,494
- blastique	4	4	31,52	(9,57-102,49)	<0,001
Chimérisme à J100					
- < 95%	8	3	1	-	-
- ≥ 95%	63	20	0,69	(0,2-2,34)	0,547

Complications immunologiques	n	Evénements (n)	HR	IC95%	p
Rejet					
- non	130	58	1	-	-
- oui	6	4	2,03	(0,74-5,62)	0,171
GVH aigüe					
- non	58	24	1	-	-
- oui	78	38	1,18	(0,71-1,97)	0,53
GVHa grade II à IV					
- non	48	18	1	-	-
- oui	30	20	2,66	(1,39-5,09)	0,003
Réponse complète de la GVHa					
- non	20	13	1	-	-
- oui	58	25	0,5	(0,26-0,99)	0,047
Réponse partielle ou cortico-dépendance de la GVHa					
- non	64	32	1	-	-
- oui	14	6	0,74	(0,31-1,77)	0,499
GVHa réfractaire (cortico-résistance)					
- non	69	29	1	-	-
- oui	9	9	9,35	(4,02-21,76)	<0,001
Regroupement					
Réponse de la GVHa complète <i>versus</i> autre					
- oui	57	24	1	-	-
- non	21	14	2,09	(1,07-4,06)	0,03
GVH chronique					
- non	61	29	1	-	-
- oui	56	15	0,44	(0,23-0,83)	0,011
Au moins une GVHc extensive					
- non	42	9	1	-	-
- oui	14	6	2,3	(0,82-6,46)	0,115
Délai entre la date de GVHc et l'arrêt des immunosuppresseurs (médiane)					
- < 490 jours	11	8	1	-	-
- ≥ 490 jours	10	1	0,07	(0,01-0,59)	0,014

Arrêt de la ciclosporine	n	Evénements (n)	HR	IC95%	p
Délai entre date de greffe et date d'arrêt de la ciclosporine (médiane)					
- < 170 jours	64	38	1	-	-
- ≥ 170 jours	66	22	0,4	(0,23-0,68)	0,001
Causes d'arrêt de la ciclosporine					
- Fin	64	19	1	-	-
- Toxicité	46	20	1,83	(0,97-3,47)	0,062
- Rechute ou rejet	15	15	12,17	(5,84-25,38)	<0,001
- Décès	7	7	11,38	(4,55-28,44)	<0,001

Complications infectieuses	n	Evénements (n)	HR	IC95%	p
Infections bactériennes					
- non	87	38	1	-	-
- oui	47	24	1,22	(0,73-2,05)	0,442
Infection virale					
- non	60	34	1	-	-
- oui	76	28	0,58	(0,35-0,97)	0,037
Infection à CMV					
- Jamais d'infection virale	60	34	1	-	-
- Pas d'infection à CMV si infection virale	27	8	0,45	(0,21-0,98)	0,045
- Infection à CMV	49	20	0,66	(0,38-1,16)	0,149
Infection fongique					
- non	111	49	1	-	-
- oui	25	13	1,23	(0,66-2,27)	0,516
Infection à Aspergillose					
- Jamais d'infection fongique	111	49	1	-	-
- Pas d'infection à aspergillose si infection fongique	17	9	1,21	(0,59-2,46)	0,607
- Infection à aspergillose	8	4	1,27	(0,46-3,53)	0,644
Infection à toxoplasmose					
- non	127	57	1	-	-
- oui	9	5	1,54	(0,62-3,85)	0,356

SOS	n	Evénements (n)	HR	IC95%	p
- non	135	61	1	-	-
- oui	1	1	12,99	(1,66-101,51)	0,014

Tableau 40 : Analyse univariée sur les facteurs influençant la survie sans événement.

B. Analyse multivariée

En analyse multivariée, la survie sans événement est significativement améliorée par les facteurs figurant dans le tableau 41 ci-dessous. Les *Hazard Ratio*, les intervalles de confiances à 95% et les valeurs de p de chaque variable y sont détaillés.

Le risque de décès ou de rechute est divisé par 2,1 lorsque le taux de PNN au bilan des J100 post allogreffe est $\geq 2,6$ G/L. Ce risque est également divisé par 2,8 lorsque le délai entre la date de greffe et la date d'arrêt de la ciclosporine est supérieur ou égal à la médiane de 170 jours. Le nombre d'événement est divisé par 3,4 lorsqu'il y a eu au moins un épisode d'infection virale au décours de la greffe.

En revanche, le risque de décès ou de rechute est multiplié par 6,8 en cas de GVH aigüe cortico-résistante.

	n	Evénements (n)	HR	IC95%	p
Taux de PNN à J100 (médiane)					
- < 2,6 G/L	57	27	1	-	-
- ≥ 2,6 G/L	54	15	0,47	(0,25-0,89)	0,021
Délai entre la greffe et l'arrêt de la ciclosporine (médiane)					
- < 170 jours	65	38	1	-	-
- ≥ 170 jours	65	22	0,35	(0,2-0,62)	<0,001
GVHa réfractaire (cortico-résistante)					
- non	66	28	1	-	-
- oui	8	8	6,76	(2,56-17,82)	<0,001
Infection virale					
- non	58	34	1	-	-
- oui	72	26	0,29	(0,16-0,54)	<0,001

Tableau 41 : Analyse multivariée sur les facteurs influençant la survie sans événement.

C. Courbe de survie sans événement

La figure 18 montre la courbe de survie sans événement en fonction de la classification ELN.

La médiane de survie sans événement est de 3,4 ans pour les pronostics favorables, de 3,5 ans pour les pronostics défavorables et de 11,9 ans pour les pronostics intermédiaires-II. Elle est non atteinte pour les pronostics intermédiaires-I.

Dans notre étude, il n'y a pas de différence significative en fonction du pronostic favorable, intermédiaire-I, intermédiaire-II ou défavorable sur la survie sans événement.

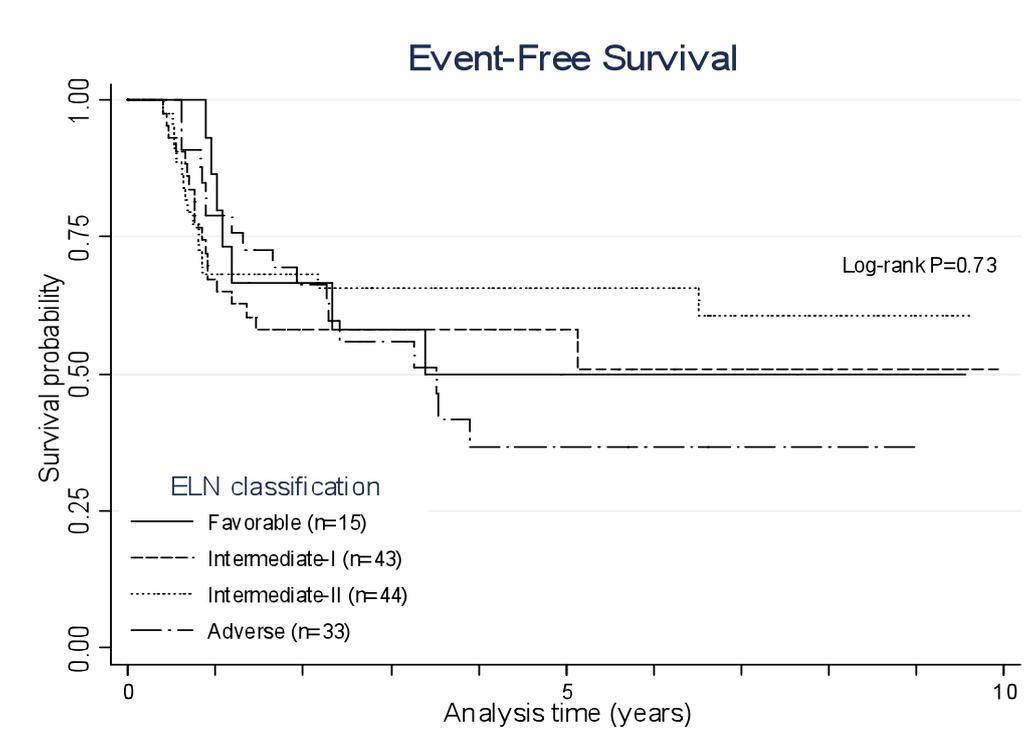


Figure 18 : Survie sans événement en fonction de la classification ELN.

III. Survie globale

Pour toutes les analyses de survie, la date de point est le 31/12/2013. Le recul minimum est donc de 1 an pour les dernières allogreffes réalisées en décembre 2012. Les courbes de survie sont établies selon la méthode de Kaplan-Meier et sont comparées entre elles avec les tests du log-rank.

La survie globale correspond au délai entre la date de l'allogreffe (date de réinjection de la source cellulaire) et la date des dernières nouvelles (date de point, date de décès ou date de dernière consultation pour les perdus de vue).

De par le faible effectif, les 4 patients greffés avec des USP n'ont pu être inclus dans les analyses de survie.

La médiane de survie globale est de 12,6 ans. Le suivi médian est de 5,6 ans (figure 19).

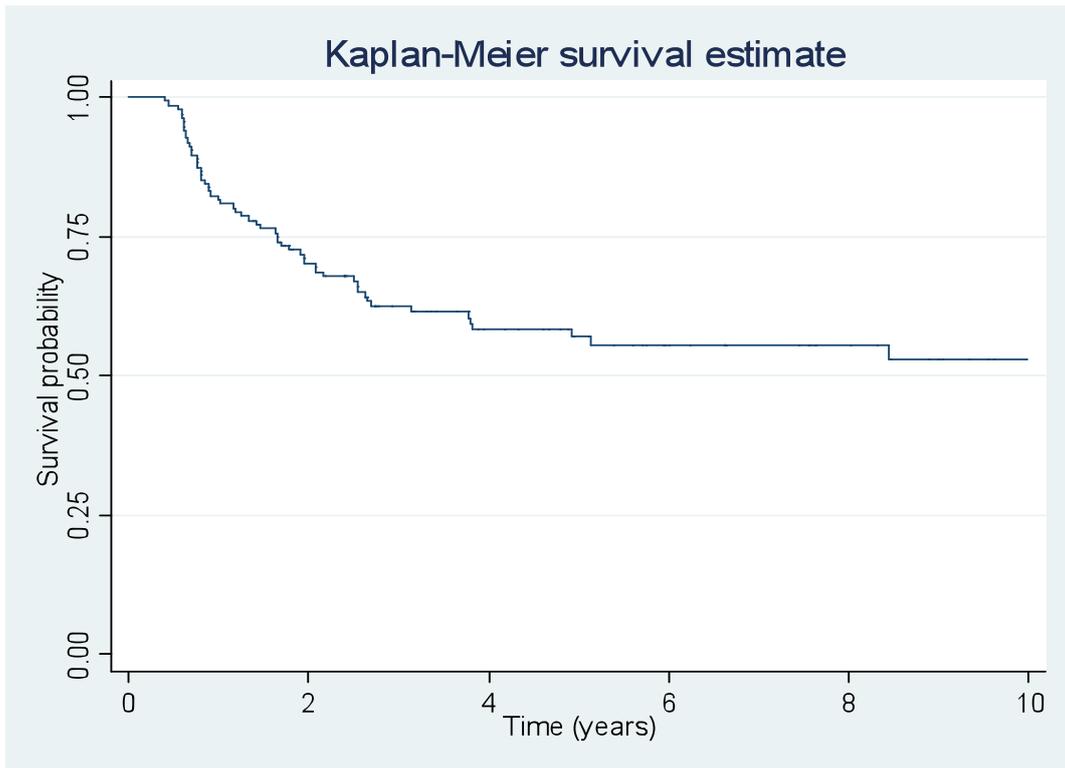


Figure 19 : Survie globale.

A. Analyse univariée

1. Variable quantitative continue

L'âge du donneur, le taux d'Hb à J100 et le taux de GB à J100 ont une relation linéaire avec la survie globale (tableau 42). La probabilité de survie globale diminue de 2% à chaque année de plus du donneur. En revanche, elle augmente significativement de 1,2 à chaque point d'Hb gagné au bilan des J100 et de 1,23 pour chaque augmentation de GB de 1 G/L.

	n	Événement (n)	HR	IC95%	p
Age du donneur (ans)	136	57	1,02	(1-1,04)	0,072
Taux d'Hb à J100 (g/dL)	121	42	0,8	(0,65-0,98)	0,031
Taux de GB à J100 (G/L)	121	42	0,77	(0,64-0,94)	0,009

Tableau 42 : Facteurs continus influençant la survie globale.

2. Variables qualitatives

En analyse univariée, les facteurs associés significativement à une survie globale plus longue sont : une compatibilité à 10/10 sur le système HLA ; une compatibilité CMV autre que CMV +/- ; un besoin transfusionnel durant l'hospitalisation de moins de 4 CP ; un taux de GB au bilan des J100 $\geq 3,5$ G/L ; un taux de PNN $\geq 2,6$ G/L au bilan des J100 ; une réponse complète de la GVH aigüe et au moins un épisode de GVH chronique.

Les facteurs raccourcissant la survie globale de manière significative sont : être blastique au myélogramme du bilan pré-greffe ; être blastique au bilan des J100 post allogreffe ; un arrêt de la ciclosporine pour toxicité, rechute ou rejet ; une GVH aigüe de grade II à IV ; une GVH aigüe cortico-résistante et un syndrome d'obstruction sinusoidal.

Un délai entre la date de greffe et la date d'arrêt de la ciclosporine ≥ 170 jours apparaît comme facteur protecteur sur la survie globale. De même, un délai entre la date d'apparition de la GVH chronique et l'arrêt de tout immunosuppresseur ≥ 490 jours apparaît comme un facteur augmentant la survie globale.

Tout comme pour la survie sans événement, le seul patient de notre étude ayant une mutation *FLT3-D835* n'a pas fait d'événement. Cette donnée n'a donc pas pu être analysée pour l'analyse de la survie globale.

Concernant les 6 patients décédés classés en pronostic favorable selon la classification ELN, tous avaient précédemment rechuté. Il n'y a pas eu de décès lié à la toxicité du traitement. Les causes de décès sont 4 évolutions de la maladie, une cause infectieuse et une cause autre (décompensation de cirrhose hépatique).

L'ensemble des facteurs étudiés est détaillé en sous-groupes dans le tableau 43.

Données cytogénétiques et moléculaires	n	Événement (n)	HR	IC95%	p
Classification cytogénétique					
- Favorable	7	3	1	-	-
- Intermédiaire	95	37	0,88	(0,27-2,86)	0,829
- Défavorable	33	16	1,07	(0,31-3,68)	0,913
FLT3-ITD (n)					
- non muté	82	34	1	-	-
- muté	26	12	1,23	(0,64-2,39)	0,536
NPM1 (n)					
non muté	79	35	1	-	-
muté	24	8	0,63	(0,29-1,37)	0,246
CEPBA (n)					
- non muté	61	26	1	-	-
- muté	9	5	1,21	(0,46-3,17)	0,698
IDH1 R132 (n)					
- non muté	64	30	1	-	-
- muté	7	3	0,95	(0,29-3,13)	0,935
IDH2 R140 (n)					
- non muté	66	31	-	-	-
- muté	5	2	0,8	(0,19-3,34)	0,756
IDH2 R172 (n)					
- non muté	67	31	1	-	-
- muté	3	1	0,66	(0,09-4,82)	0,679
TET2 (n)					
- non muté	10	6	1	-	-
- muté	1	1	4,48	(0,4-49,47)	0,222
DNMT3A (n)					
non muté	59	30	1	-	-
muté	15	5	0,56	(0,22-1,44)	0,227
NPM1- / FLT3-ITD-	69	29	1	-	-
NPM1+ / FLT3-ITD-	8	2	0,44	(0,11-1,87)	0,269
NPM1- / FLT3-ITD+	10	6	2	(0,82-4,84)	0,126
NPM1+ / FLT3-ITD+	16	6	0,85	(0,35-2,06)	0,725
Triples négatifs					
oui	39	16	1	-	-
non	28	16	0,98	(0,48-1,99)	0,955
Classification ELN					
- Favorable	15	6	1	-	-
- Intermédiaire-I	43	18	1,36	(0,54-3,45)	0,513
- Intermédiaire-II	44	16	1,03	(0,4-2,65)	0,959
- Défavorable	33	16	1,39	(0,54-3,57)	0,49

Délai entre la RC1 et la greffe (médiane)	n	événement (n)	HR	IC95%	p
- <111 jours	69	25	1	-	-
- ≥ 111 jours	67	32	1,52	(0,89-2,59)	0,121

Bilan pré-greffe	n	Evénement (n)	HR	IC95%	p
Taux d'Hb (g/dL)					
- < 10 g/dL	51	21	1	-	-
- ≥10 g/dL	85	36	1,06	(0,61-1,81)	0,845
Taux de plaquettes (G/L)					
- < 100 G/L	48	22	1	-	-
- ≥ 100 G/L	88	35	0,85	(0,49-1,45)	0,540
Taux de GB (G/L) (médiane)					
- < 3,5 G/L	66	26	1	-	-
- ≥ 3,5 G/L	70	31	1,35	(0,8-2,29)	0,26
Taux de PNN (G/L)					
- < 0,5G/L	9	2	1	-	-
- < 100 G/L	116	53	2,47	(0,6-10,13)	0,211
- ≥100 G/L					
- RC	79	29	1	-	-
- RCi	51	23	1,15	(0,66-2,01)	0,616
- blastique	3	3	7,96	(2,3-27-53)	0,001

Données de greffe	n	Evénement (n)	HR	IC95%	p
Type de donneur					
- Géno-identique	92	37	1	-	-
- Phéno-identique	44	20	1,31	(0,76-2,28)	0,333
Age médian du donneur (ans)					
- < 60 ans	123	50	1	-	-
- ≥ 60 ans	13	7	1,61	(0,73-3,56)	0,242
Conditionnement					
- MAC	71	29	1	-	-
- RIC	65	28	1,23	(0,73-2,09)	0,438
Source cellulaire					
- CSP	54	26	1	-	-
- MO	72	31	0,9	(0,53-1,54)	0,707
Sexe D/R					
- F/F	22	7	1	-	-
- F/H	22	14	2,23	(0,89-5,61)	0,087
- H/F	36	13	1,03	(0,41-2,59)	0,947
- H/H	56	23	1,37	(0,59-3,19)	0,466
Compatibilité HLA pour MO et CSP					
- à 10/10	135	56	1	-	-
- à 9/10	1	1	9,14	(1,2-69,5)	0,033
Parmi les 10/10					
- 10/12	17	8	1	-	-
- 11/12	101	42	0,72	0,34-1,54)	0,394
- 12/12	18	7	0,71	(0,26-1,95)	0,504
Sérologie CMV D/R					
- CMV -/-	46	26	1	-	-
- CMV -/+	26	8	0,52	(0,24-1,16)	0,11
- CMV +/-	29	10	0,51	(0,25-1,07)	0,074
- CMV +/+	35	13	0,55	(0,28-1,09)	0,087
CMV -/-	46	26	1	-	-
Les 3 autres combinaisons	90	31	0,53	(0,31-0,9)	0,018
Incompatibilité ABO					
- identité	82	33	1	-	-
- mineur	25	11	1,24	(0,62-2,45)	0,544
- majeure	24	12	1,41	(0,73-2,74)	0,309
- bidirectionnelle	5	1	0,46	(0,06-3,36)	0,442
Durée médiane de l'hospitalisation (médiane)					
- < 40 jours	81	29	1	-	-
- ≥ 40 jours	55	28	1,5	(0,89-2,54)	0,128

Richesse des greffons	n	Evénement (n)	HR	IC95%	p
Richesse médiane en CD34/kg x 10⁶					
- < 3 (MO) ou < 6 (CSP)	56	26	1	-	-
- ≥ 3 (MO) ou ≥ 6 (CSP)	79	31	0,73	(0,43-1,23)	0,236

Reconstitution hématologique	n	Evénement (n)	HR	IC95%	p
Délai entre greffe et GB > 1G/L (médiane)					
- < 19 jours	77	26	1	-	-
- ≥ 19 jours	41	23	1,68	(0,95-2,97)	0,073
Délai entre greffe et PNN > 0,5 G/L (médiane)					
- < 19 jours	53	21	1	-	-
- ≥ 19 jours	66	29	1,03	(0,58-1,81)	0,921

Besoin transfusionnel	n	Evénement (n)	HR	IC95%	p
Nombre de CGA (médiane)					
- < 4	66	23	1	-	-
- ≥ 4	69	34	1,64	(0,96-2,81)	0,07
Nombre médian de CP (médiane)					
- < 4	76	26	1	-	-
- ≥ 4	59	31	1,92	(1,13-3,24)	0,015

Bilan des J100	n	événement (n)	HR	IC95%	p
Taux d'Hb					
- < 10 g/dL	52	22	1	-	-
- ≥ 10 g/dL	69	20	0,56	(0,3-1,04)	0,066
Taux de plaquettes					
- < 100 G/L	44	19	1	-	-
- ≥ 100 G/L	77	23	0,54	(0,29-1,01)	0,53
Taux de GB (médiane)					
- < 3,5 G/L	53	24	1	-	-
- ≥ 3,5 G/L	68	18	0,53	(0,29-0,99)	0,045
Taux de PNN (médiane)					
- < 2,6G/L	57	25	1	-	-
- ≥ 2,6 G/L	58	12	0,42	(0,21-0,84)	0,014
Evaluation médullaire					
- RC	72	20	1	-	-
- RCi	42	16	1,69	(0,87-3,28)	0,124
- Blastique	4	4	9,96	(3,3-30,06)	<0,001
Chimérisme à J90					
- < 95%	8	3	1	-	-
- ≥ 95%	63	19	0,63	(0,18-2,15)	0,459

Complications immunologiques	n	événement (n)	HR	IC95%	p
Rejet					
- non	130	53	1	-	-
- oui	6	4	2,51	(0,9-6,96)	0,077
GVH aiguë					
- non	58	23	1	-	-
- oui	78	34	1,14	(0,67-1,94)	0,632
GVHa grade II à IV					
- non	48	14	1	-	-
- oui	30	20	3,79	(1,88-7,65)	<0,001
Réponse complète de la GVHa					
- non	20	13	1	-	-
- oui	58	21	0,37	(0,19-0,75)	0,006
Réponse partielle ou cortico-dépendance de la GVHa					
- non	64	28	1	-	-
- oui	14	6	0,93	(0,38-2,25)	0,87
Pas de réponse de la GVHa (cortico-résistance)					
- non	69	25	1	-	-
- oui	9	9	16,67	(6,52-42,61)	<0,001
Regroupement Réponse de la GVHa complète <i>versus</i> autre					
oui	57	20	1	-	-
non	21	14	2,87	(1,43-5,74)	0,003
GVH chronique					
- non	61	25	1	-	-
- oui	56	14	0,5	(0,26-0,96)	0,038
Au moins une GVHc extensive					
- non	42	8	1	-	-
- oui	14	6	2,67	(0,93-7,72)	0,069
Délai entre la date de GVHc et l'arrêt des immunosuppresseurs (médiane)					
- < 490 jours	11	8	1	-	-
- ≥ 490 jours	10	1	0,006	(0,01-0,53)	0,011

Arrêt de la ciclosporine	n	Evénement (n)	HR	IC95%	P
Délai entre date de greffe et date d'arrêt de la ciclosporine (médiane)					
- < 170 jours	65	37	1	-	-
- ≥ 170 jours	66	18	0,35	(0,2-0,62)	<0,001
Causes d'arrêt de la ciclosporine					
- Fin	64	16	1	-	-
- Toxicité	46	19	2,1	(1,06-4,13)	0,033
- Rechute ou rejet	15	14	7,81	(3,72-16,36)	<0,001
- Décès	7	7	17	(6,62-43,69)	<0,001

Complications infectieuses	n	Événement (n)	HR	IC95%	p
Infection bactérienne					
- non	87	36	1	-	-
- oui	47	21	1,12	(0,65-1,93)	0,682
Infection virale					
- non	60	31	1	-	-
- oui	76	26	0,64	(0,38-1,08)	0,095
Infection à CMV					
- Jamais d'infection virale	60	31	1	-	-
- Pas d'infection à CMV si infection virale	27	8	0,54	(0,25-1,18)	0,122
- Infection à CMV	49	18	0,69	(0,38-1,26)	0,228
Infection fongique					
- non	111	45	1	-	-
- oui	25	12	1,29	(0,68-2,45)	0,437
Infection à Aspergillose					
- Jamais d'infection fongique	111	45	1	-	-
- Pas d'infection à aspergillose si infection fongique	17	8	1,18	(0,55-2,51)	0,674
- Infection à aspergillose	8	4	1,6	(0,57-4,46)	0,371
Infection à toxoplasmose					
- non	127	52	1	-	-
- oui	9	5	1,81	(0,72-4,55)	0,205

SOS	n	événement (n)	HR	IC95%	p
- non	135	56	1	-	-
- oui	1	1	26,5	(3,1-226,81)	0,003

Tableau 43 : Facteurs influençant la survie globale en analyse univariée.

B. Analyse multivariée

En analyse multivariée, la survie globale est significativement améliorée par les facteurs figurant dans le tableau 44 ci-dessous. Les *Hazard Ratio*, les intervalles de confiance à 95% et les valeurs de p de chaque variable y sont détaillées.

Le risque de décès est multiplié par 1,03 pour chaque augmentation de l'âge du donneur d'un an, à partir de l'âge moyen de 40 ans. Ce risque est également multiplié par 3,4 lorsque le délai entre la date de greffe et la date de sortie d'aplasie avec des GB > 1 G/L est supérieur ou égal à 19 jours (médiane). Il est multiplié par 3,9 en cas d'au moins un épisode de GVH aigüe de grade II à IV.

Le risque de décès est divisé par 4,2 lorsque le délai entre la date de greffe et la date d'arrêt de la ciclosporine est supérieur ou égale à 170 jours (médiane). Il est également divisé par 2,3 en lorsqu'il y a eu au moins un épisode d'infection virale au décours de l'allogreffe.

	n	Evénement (n)	HR	IC95%	p
Age du donneur (années à partir de 40 ans)	130	55	1,03	(1,003-1,05)	0,03
Délai entre la greffe et GB > 1 G/L (médiane)					
- < 19 jours	74	24	1	-	-
- ≥ 19 jours	39	23	3,37	(1,79-6,37)	<0,001
Délai entre la greffe et l'arrêt de la ciclosporine (médiane)					
- < 170 jours	65	37	1	-	-
- ≥ 170 jours	65	18	0,24	(0,13-0,45)	<0,001
GVH grade II à IV					
- non	46	14	1	-	-
- oui	28	18	3,91	(1,83-8,33)	<0,001
Infection virale					
- non	58	31	1	-	-
- oui	72	24	0,44	(0,25-0,77)	0,005

Tableau 44 : Facteurs influençant la survie globale en analyse multivariée.

C. Courbe de survie globale

La figure 20 montre la courbe de survie globale en fonction de la classification ELN.

La médiane de survie globale est non atteinte pour les pronostics favorables et intermédiaires-I. Elle est de 12,6 ans pour les pronostics intermédiaires-II et de 3,8 ans pour les pronostics défavorables.

Dans notre étude, il n'y a pas de différence significative en fonction du pronostic favorable, intermédiaire-I, intermédiaire-II ou défavorable sur la survie globale.

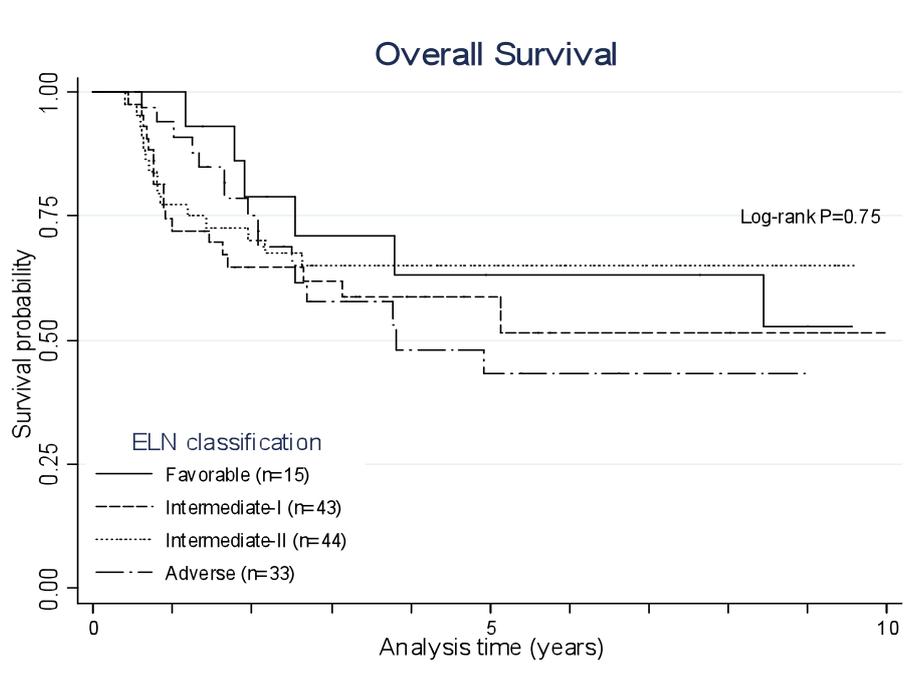


Figure 20 : Survie globale en fonction de la classification ELN.

IV. Incidence cumulée de rechute

L'incidence cumulée de rechute concerne les patients étant en RC et non décédés. Pour les patients décédant en RC, les observations sont donc censurées au décès qui est considéré comme un risque compétitif de la rechute. Elle donne une indication sur la durée de la RC.

De par le faible effectif, les 4 patients greffés avec des USP n'ont pu être inclus dans les analyses de rechute.

L'incidence cumulée de rechute à 10 ans est de 0,33 (IC95% 0,24-0,42) (figure 21). Le suivi médian est de 5,1 ans.

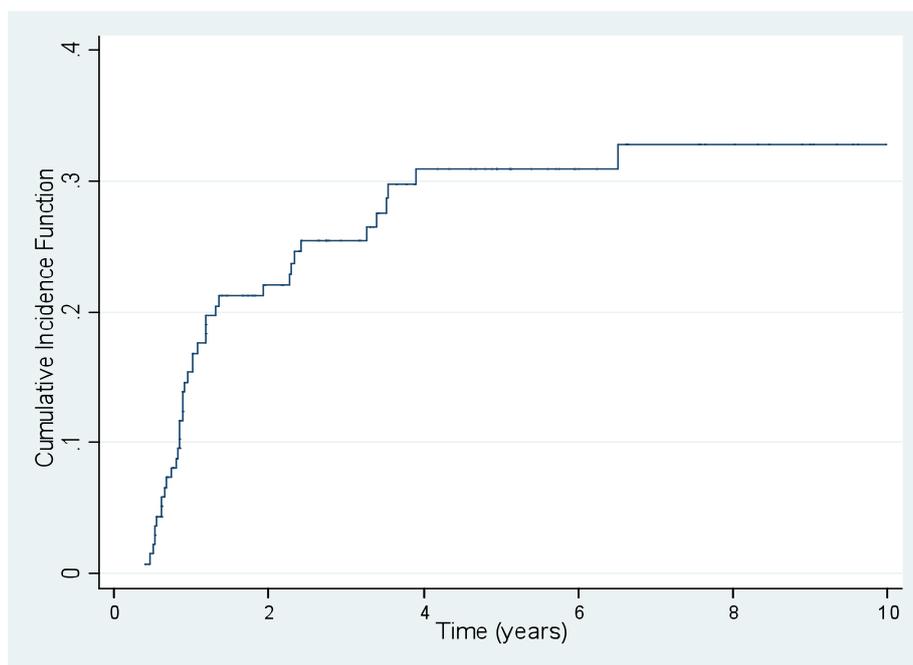


Figure 21 : Incidence cumulée de rechute.

A. Analyse univariée

1. Variable qualitative continue

Les *Subhazard Ratios* (SHR) obtenus dans l'analyse univariée (basée sur un modèle de risque compétitifs de Fine and Gray) s'interprètent de la même manière que l'*Hazard ratio*. Seuls les facteurs ayant un impact significatif sur la rechute, ou proche de la significativité seront détaillés.

Le délai entre la date de greffe et la date d'arrêt de la ciclosporine a une relation linéaire avec la rechute (tableau 45). Chaque jour supplémentaire avant l'arrêt de la ciclosporine diminue l'incidence de rechute de 1,002. Toutes les causes d'arrêt sont incluses dans cette analyse, dont l'arrêt de la ciclosporine pour rechute ou décès.

	n	Evénement (n)	SHR	IC95%	p
Délai entre la greffe et l'arrêt de la ciclosporine	131	41	0,998	(0,9958-0,9996)	0,019

Tableau 45 : Facteur quantitatif prédictif de rechute.

2. Variables quantitatives

En analyse univariée, les facteurs prédictifs de rechute sont : un pronostic cytogénétique et défavorable ; une classification ELN défavorable ; une greffe à compatibilité CMV +/- entre le donneur et le receveur ; un taux de PNN au bilan des J100 post greffe < 2,6 G/L ; un chimérisme à J90 inférieur à 100% ; un premier épisode de GVH aigüe avant les 30 premiers jours post allogreffe ; une réponse complète de la GVH aigüe ; pas d'épisode de GVH chronique ; l'absence d'infection virale en post greffe, dont une infection à CMV (tableau 46).

	n	Evénement (n)	SHR	IC95%	p	p-value globale
Classification cytogénétique						
- Favorable	7	4	1	-	-	0,008
- Intermédiaire	95	21	0,31	(0,12-0,78)	0,013	
- Défavorable	33	16	0,77	(0,32-1,87)	0,562	
Regroupement						
- Favorable et Intermédiaire	102	25	1	-	-	0,011
- Défavorable	33	16	2,2	(1,2-4,05)	0,011	
Classification ELN						
- Favorable	15	7	1	-	-	0,031
- Intermédiaire-I	43	9	0,44	(0,17-1,16)	0,096	
- Intermédiaire-II	44	9	0,37	(0,14-1,01)	0,051	
- Défavorable	33	16	1,08	(0,48-2,42)	0,856	
Regroupement						
- Favorable et Intermédiaire-I	58	16	1	-	-	0,029
- Intermédiaire-II	44	9	0,64	(0,28-1,50)	0,309	
- Défavorable	33	16	1,85	(0,95-3,61)	0,07	
Sérologie CMV D/R						
- CMV -/-	46	19	1	-	-	0,158
- CMV -/+	26	4	0,33	(0,11-1)	0,049	
- CMV +/-	29	8	0,58	(0,26-1,29)	0,182	
- CMV +/+	35	10	0,57	(0,26-1,22)	0,147	
Regroupement						
- CMV -/-	46	19	1	-	-	0,031
- Les 3 autres combinaisons	90	22	0,51	(0,27-0,94)	0,031	
Taux de PNN à J100 (médiane)						
- < 2,6G/L	57	22	1	-	-	0,046
- ≥ 2,6 G/L	58	12	0,49	(0,24-0,99)	0,046	
Chimérisme à J90						
- < 100%	28	9	1	-	-	0,028
- 100%	43	6	0,31	(0,11-0,88)	0,028	
Délai entre la greffe et l'apparition de la GVHa						
- < 30 jours	52	20	1	-	-	0,051
- ≥ 30 jours	26	3	0,3	(0,09-1)	0,051	

Réponse complète de la GVHa						
- non	20	2	1	-	-	
- oui	58	21	4,62	(1,1-19,37)	0,037	
GVH chronique						
- non	61	27	1	-	-	
- oui	56	10	0,32	(0,15-0,65)	0,002	
Infection virale						
- non	60	30	1	-	-	
- oui	76	11	0,21	(0,11-0,43)	<0,001	
Infection à CMV						
- Jamais d'infection virale	60	30	1	-	-	<0,001
- Pas d'infection à CMV si infection virale	27	2	0,11	(0,03-0,48)	0,003	
- Infection à CMV	49	9	0,27	(0,13-0,57)	0,001	

Tableau 46 : Facteurs prédictifs de rechute en analyse univariée.

B. Analyse multivariée

En analyse multivariée, le risque de rechute est multiplié par 2,4 en cas de sortie d'aplasie avec des GB > 1 G/L au-delà des 19 jours post allogreffe (tableau 47).

En revanche, le risque de rechute est divisé par 1,01 pour chaque augmentation d'un jour du délai entre la date de réalisation de l'allogreffe et la date d'arrêt de la ciclosporine. Il est divisé par 7,1 lorsqu'il y a au moins un épisode d'infection virale au décours de l'allogreffe.

	n	Evénement (n)	SHR	IC95%	p
Délai entre la greffe et GB > 1 G/L (médiane)					
- < 19 jours	74	20	1	-	-
- ≥ 19 jours	39	16	2,44	(1,28-4,64)	0,007
Délai entre la greffe et l'arrêt de la ciclosporine	130	41	0,99	(0,99-0,998)	<0,001
Infection virale					
- non	58	30	1	-	-
- oui	72	11	0,14	(0,07-0,3)	<0,001

Tableau 47 : Facteurs influençant la rechute en analyse multivariée.

Cette analyse a également été réalisée selon le modèle de Cox, ne considérant pas l'existence de risque compétitif. La rechute est le seul événement d'intérêt, le décès n'est donc pas pris en compte comme un événement compétitif. Les données sont exprimées avec des *Cause-Specific Hazard Ratio* (CSHR).

Selon le modèle de Cox, nous retrouvons les mêmes variables prédictives de rechute à savoir : le délai entre la greffe et la sortie d'aplasie avec des GB < 1 G/L [CSHR 2,5 ; IC95% (1,22-5,1) ; p=0,012] ; au moins une infection virale [CSHR 0,15 ; IC95% (0,07-0,32) ; p<0,001] ; augmentation du délai entre la date de greffe et la date d'arrêt de la ciclosporine en variable continue [CSHR 0,99 ; IC95% (0,99-0,997) ; p=<0,001].

Du fait de ces résultats concordants sur ces 2 analyses dans notre étude, le décès peut ne pas être considéré comme un événement compétitif de la rechute.

C. Courbe de l'incidence cumulée de rechute

La figure 22 montre la courbe de d'incidence cumulée de rechute en fonction de la classification ELN.

Les patients classés en pronostic favorable ou défavorable ont une incidence cumulée de rechute significativement plus importante que les patients classés en pronostic intermédiaire-I et intermédiaire-II (p=0,03).

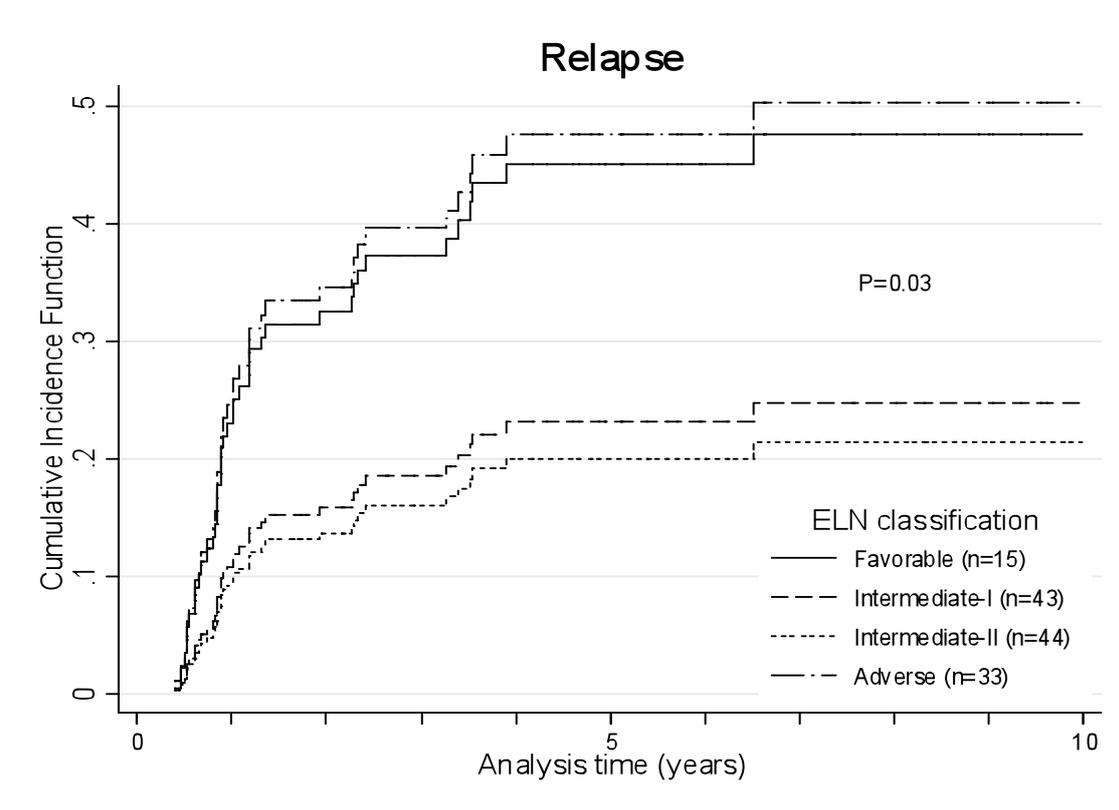


Figure 22 : Incidence cumulée de rechute en fonction de la classification ELN.

V. Incidence des complications en post allogreffe

L'incidence des principales complications en post allogreffe a été détaillée dans l'analyse descriptive de la population. Le tableau 48 ci-dessous les énumère en rappel.

Complications post allogreffe	Incidence
Rejet	4,40%
GVH	76%
GVH aigüe	57,40%
Dont grade II à IV	38,80%
Dont réfractaire	11,10%
GVH chronique	47,90%
Dont extensive	25%
Infection	73,6%
Bactérienne	35,50%
Virale	56,40%
Dont CMV	65,80%
Fongique	18,60%
Dont aspergillose	34,60%
Parasitaire	6,60%
Dont toxoplasmose	100%
Dont pneumocystose	0,00%
Syndrome d'obstruction sinusoidal	0,70%
Cancer secondaire	5%

Tableau 48 : Incidence des complications en post allogreffe.

VI. Impact des complications en post allogreffe sur la mortalité non liée à la rechute

Les *Subhazard Ratios* (SHR) obtenus dans l'analyse univariée (basée sur un modèle de risque compétitifs de Fine and Gray) s'interprètent de la même manière que l'*Hazard ratio*. La rechute est considérée comme un évènement compétitif de la mortalité non liée à la rechute.

L'incidence cumulée de décès non lié à la rechute à 10 ans est de 0,16 (IC95% 0,1-0,23) (figure 23).

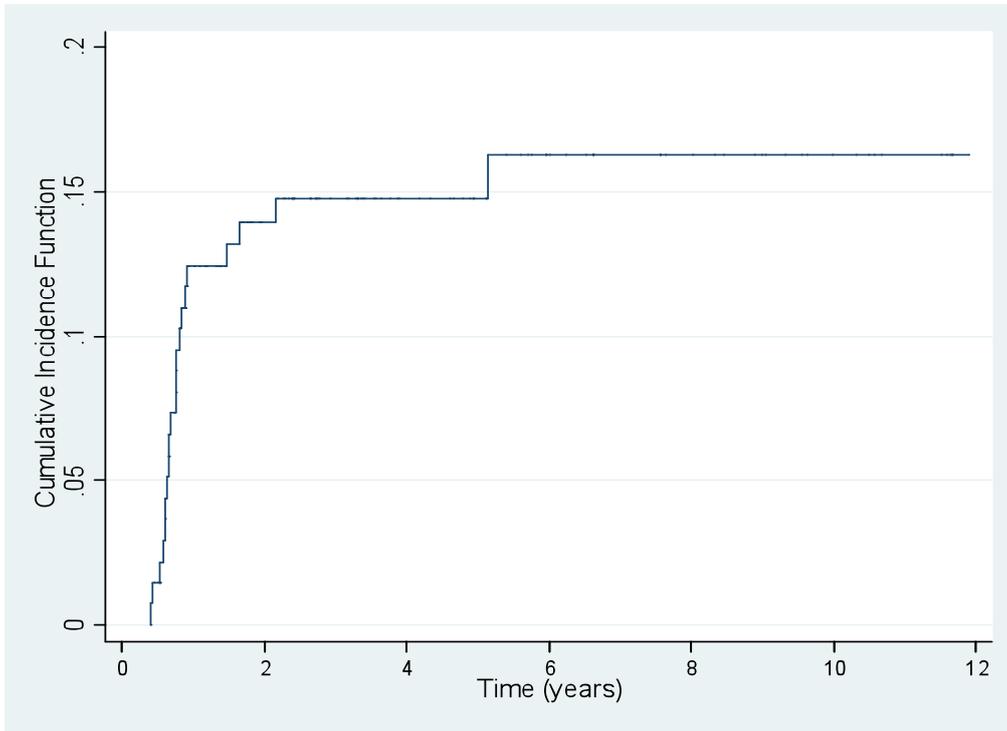


Figure 23 : Incidence cumulée de décès non lié à la rechute.

A. Analyse univariée

Ainsi, la mortalité non liée à la rechute est multipliée par 7,06 en cas de rejet. Elle est majorée par 3,75 en cas de réactivation/infection virale et par 3,82 en cas de réactivation/infection virale à CMV.

La mortalité non liée à la rechute est multipliée par 4,62 en cas d'infection à aspergillose.

La survenue d'un SOS majore la mortalité non liée à la rechute de 33,25.

La présence de GVH globale n'est pas analysable sur la mortalité liée non liée à la rechute, car l'intégralité des patients décédés ont fait au moins un épisode de GVH aigüe ou chronique.

Les facteurs analysés pour la mortalité non liée à la rechute sont détaillés dans le tableau 49 ci-dessous, avec les valeurs des *Subhazard ratio*, de l'intervalle de confiance à 95% et de la valeur de p.

	n	Evénement (n)	SHR	IC95%	p	p-value globale
Rejet						
- non	130	17	1	-	-	
- oui	6	4	7,06	(2,48-20,12)	<0,001	
GVH aigüe						
- non	58	6	1	-	-	
- oui	78	15	1,97	(0,77-5,05)	0,156	
GVH chronique						
- non	61	2	1	-	-	
- oui	56	5	2,61	(0,51-13,33)	0,248	
Infection						
- non	36	2	1	-	-	
- oui	100	19	3,75	(0,9-15,68)	0,07	
Infection bactérienne						
- non	87	12	1	-	-	
- oui	47	9	1,42	(0,59-3,38)	0,432	
Infection virale						
- non	60	4	1	-	-	
- oui	76	17	3,75	(1,29-10,94)	0,016	
Infection à CMV						
- Jamais d'infection virale	60	4	1	-	-	0,0527
- Pas d'infection à CMV si infection virale	27	6	3,63	(1,03-12,76)	0,045	
- Infection à CMV	49	11	3,82	(1,25-11,73)	0,019	
Infection fongique						
- non	111	14	1	-	-	
- oui	25	7	2,37	(0,96-5,86)	0,062	
Infection à aspergillose						
- Jamais d'infection fongique	111	14	1	-	-	0,0121
- Pas d'infection à aspergillose si infection fongique	17	3	1,44	(0,4-5,2)	0,58	
- Infection à aspergillose	8	4	4,62	(1,68-12,7)	0,003	
Infection à toxoplasmose						
- non	127	18	1	-	-	
- oui	9	3	2,87	(0,8-10,3)	0,106	
SOS						
- non	135	20	1	-	-	
- oui	1	1	33,25	(12,47-88,66)	<0,001	
Cancer secondaire						
- non	129	20	1	-	-	
- oui	7	1	0,82	(0,13-5,01)	0,827	

Tableau 49 : Facteurs influençant la mortalité non liée à la rechute.

B. Taux global de mortalité non liée à la rechute

Sur les 60 patients décédés dans notre étude, seuls 18 sont décédés sans avoir rechuté au préalable. La mortalité globale non liée à la rechute est donc de 12,9%.

Parmi les 60 patients décédés, la proportion de patients décédés en rechute est de 70%, contre 30% de patients décédés sans avoir rechuté (figure 24).

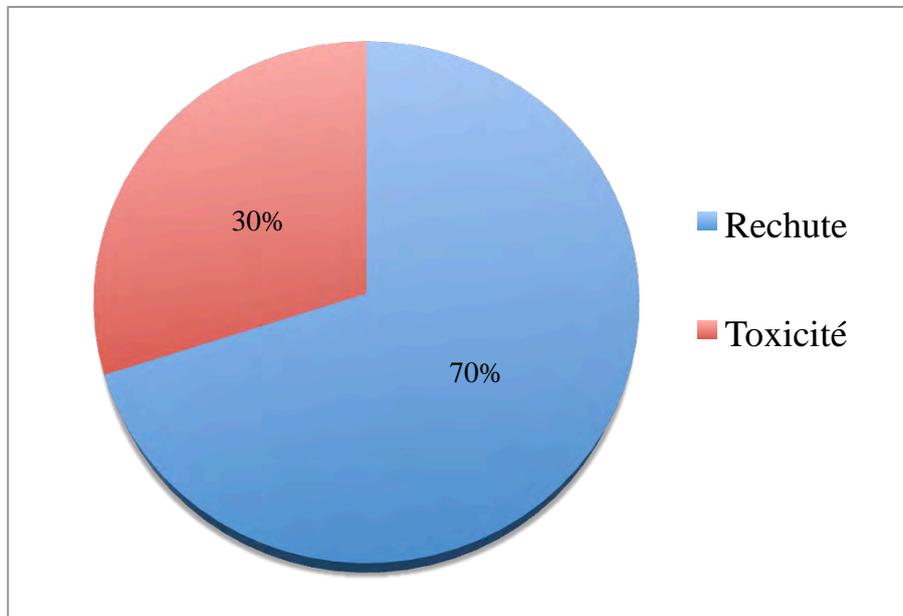


Figure 24 : Proportion de décès non liés à la rechute parmi l'ensemble des décès.

VII. Analyses supplémentaires sur le statut CMV -/-

A. Caractéristiques de la population

Dans notre étude, nous mettons en évidence en analyse univariée un impact péjoratif sur la survie sans événement, la survie globale et la rechute d'une compatibilité CMV -/- entre le donneur et le receveur. Aussi nous avons voulu comparer la population de patients greffés en situations CMV -/- au reste de la population regroupant les statuts CMV -/+, CMV +/- et CMV +/+. Ces résultats figurent dans le tableau 50.

La comparaison des variables a reposé sur les tests de comparaison de pourcentages (test du chi 2 ou test exact de Fisher selon les effectifs théoriques) et la comparaison des variables quantitatives a reposé sur les tests de comparaison de moyennes [test de Student (si normalité des distributions et respect de l'hypothèse d'homoscédasticité)] ou de médianes [test non paramétrique (test de Mann-Whitney)].

Les patients greffés en compatibilité CMV -/- sont significativement plus jeunes (médiane d'âge à 43,3 ans *versus* 50,7 ans, $p=0,0344$) et plus souvent greffés avec de la MO en source cellulaire (65,2% *versus* 46,7%, $p=0,0403$).

Concernant le conditionnement, les patients CMV -/- ont une tendance à avoir été greffés plus souvent avec un conditionnement myéloablatif (63% *versus* 46,7%), sans que cette différence ne soit significative.

En revanche, il n'y a pas de différence sur le type de donneur géno-identique ou phéno-identique entre la population greffée en compatibilité CMV -/- par rapport aux autres situations de compatibilité CMV.

Nous n'avons pas pu préciser plus en détail cette population CMV -/- par rapport au reste de la cohorte, du fait d'un manque de temps imparti pour des analyses supplémentaires non prévues dans le plan initial.

	CMV -/- n=46 (%)	Regroupement CMV -/+ CMV +/- CMV +/+ n=94 (%)	p-value
Age médian (ans)	43,3 (17,2-63,2)	50,7 (15,4-66,9)	0,0344
< 60 ans	43 (93,5)	78 (86,7)	0,2302
≥ 60 ans	3 (6,5)	12 (13,3)	
Type de donneur			0,4424
Géno-identique	29 (63)	63 (70)	
Phéno-identique	17 (37)	27 (30)	
Conditionnement			0,0704
MAC	29 (63)	42 (46,7)	
RIC	17 (37)	48 (53,3)	
Source cellulaire			0,0403
MO	30 (65,2)	42 (46,7)	
CSP	16 (34,8)	48 (53,3)	

Tableau 50 : Caractéristiques de greffe pour les patients greffés en compatibilité CMV.

B. Survie sans évènement

Parmi ces 46 sujets greffés en compatibilité CMV -/-, 27 d'entre eux ont fait un évènement en post allogreffe dont 19 rechutes et 26 décès. Le taux de rechute est donc de 41,3% et le taux de décès de 56,5% dans cette population.

La médiane de survie sans évènement est de 1,6 ans pour les patients greffés avec un statut CVM-/-, contre 11,9 ans pour les patients greffés en statut CMV +/+. La médiane de survie sans évènement est non atteinte pour les patients greffés en compatibilité CMV -/+ et +/- (figure 25).

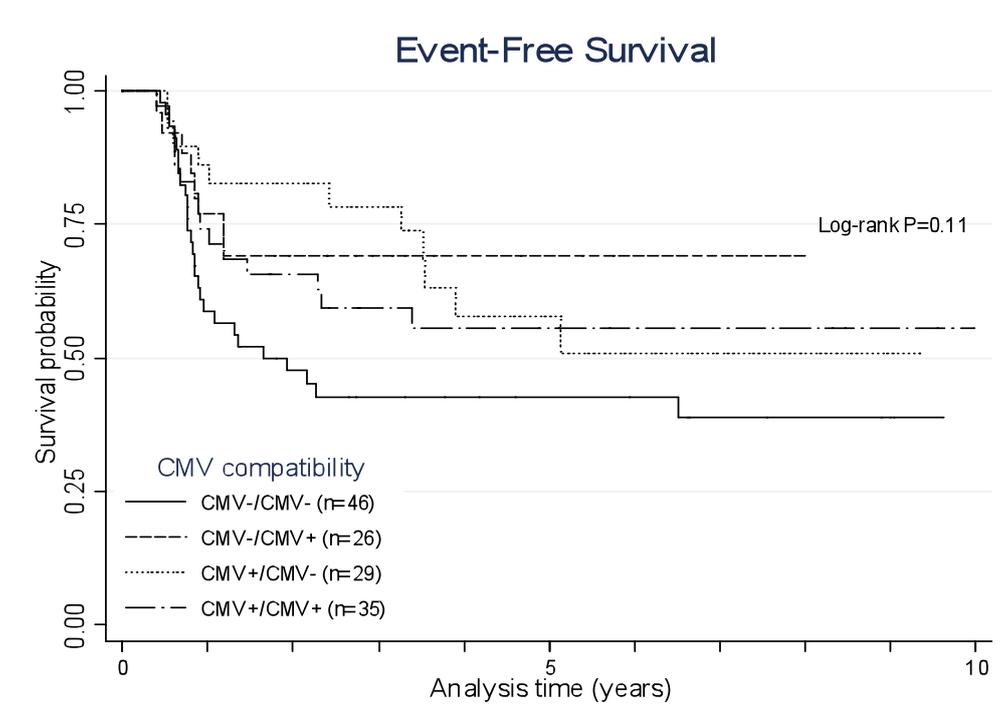


Figure 25 : Survie sans évènement en fonction de la compatibilité CMV.

C. Survie globale

Concernant la survie globale, la médiane est de 2,6 ans pour les patients greffés avec un statut CVM -/-, contre 12,6 ans pour les patients greffés en statut CMV +/+. La médiane de survie globale est non atteinte pour les patients greffés en compatibilité CMV -/+ et +/- (figure 26).

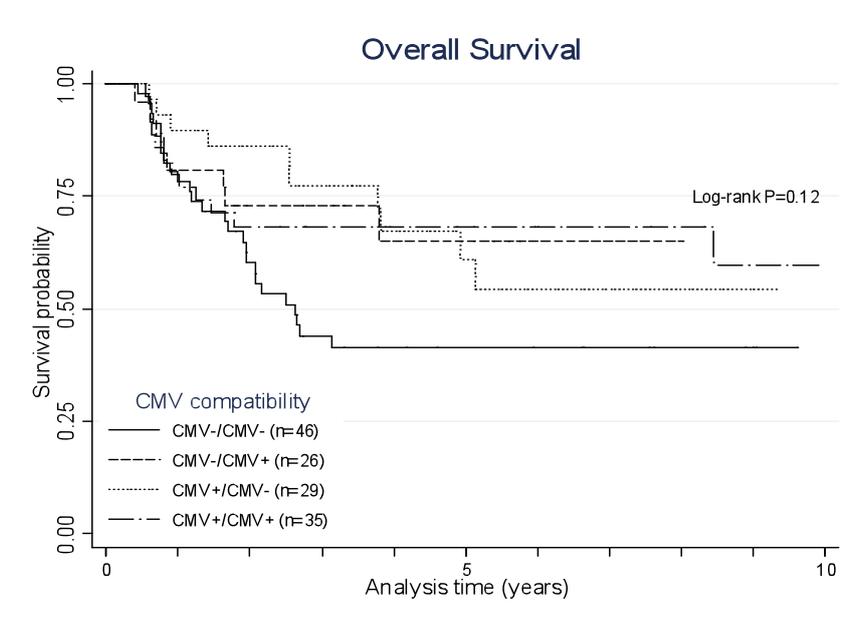


Figure 26 : Survie globale en fonction de la compatibilité CMV.

D. Incidence cumulée de rechute

L'incidence cumulée de rechute est représentée dans la figure 27.

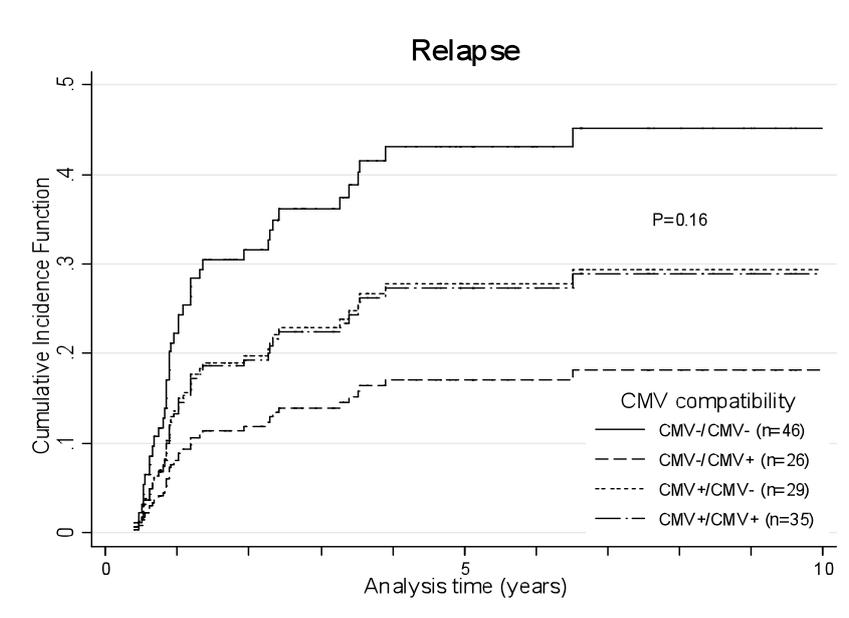


Figure 27 : Incidence cumulée de rechute en fonction de la compatibilité CMV.

E. Décès

Les causes de décès chez ces patients CMV -/- sont majoritairement dues à l'évolution de la maladie dans 65,4% des cas (n=17), suivie des infections et de GVH dans 15,4% (n=4) des cas chacun, de rejet dans 7,7% des cas (n=2) et d'hémorragie et cancer dans 3,8% des cas chacun (n=1) (figure 28).

Ainsi, la mortalité liée à la rechute pour les patients greffés en compatibilité CMV -/- est de 36,9% et la mortalité non liée à la rechute est de 19,5%.

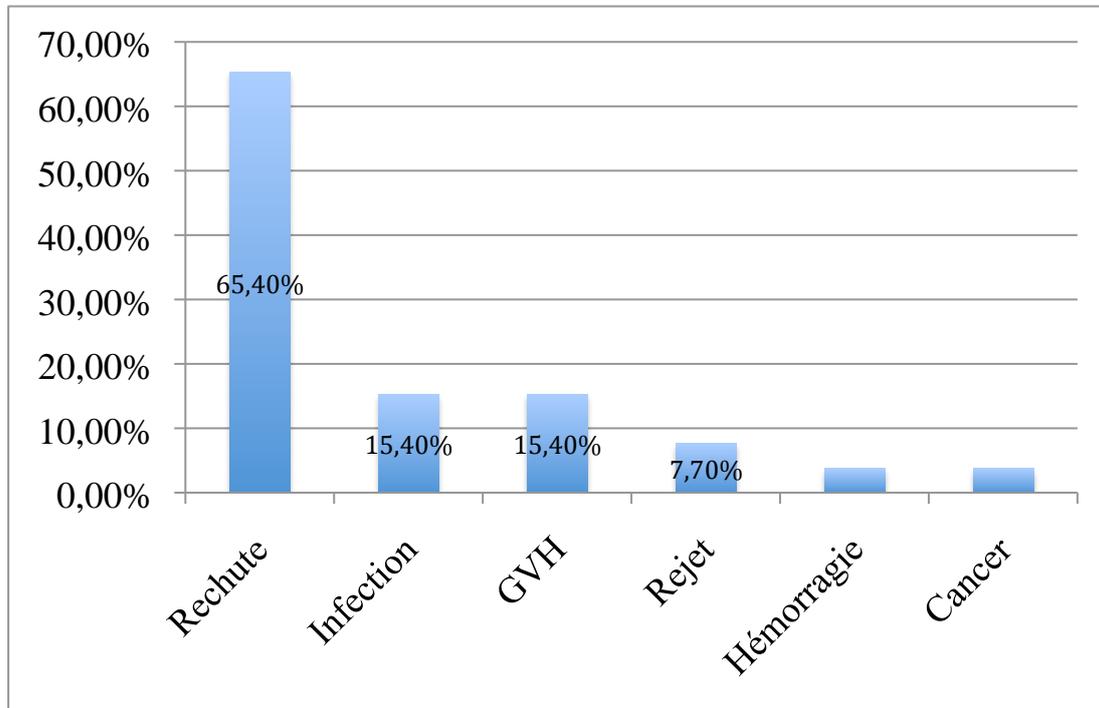


Figure 28 : Répartition des causes de décès chez les CMV -/-.

DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude rétrospective était d'évaluer l'impact des caractéristiques cytogénétiques et moléculaires sur la survie sans événement en post allogreffe des patients ayant une LAM en première rémission complète.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer les autres facteurs influençant la survie sans événement, la survie globale et l'incidence cumulée de rechute, d'évaluer l'incidence des complications survenant en post allogreffe et leur impact sur la survie et la mortalité non liée à la rechute. Les complications post allogreffe prises en considération étaient : le rejet, la réaction du greffon contre l'hôte aigüe et chronique ; les infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires ; le syndrome d'obstruction sinusoidal et le cancer secondaire.

Un autre objectif de ce travail était également de constituer une base de données exhaustive sur les caractéristiques cliniques et biologiques, le traitement et le devenir pour tout patient bénéficiant d'une allogreffe de CSH au CHU de Toulouse, quelle que soit la pathologie initiale. Ce travail fait suite à la constitution de la base de données des LAM constituée par le Dr Bertoli. Elle représente un outil unique pour l'évaluation de nos pratiques cliniques locales.

Sur une période de 12 ans s'écoulant entre janvier 2000 et décembre 2012, 1330 patients ont eu un diagnostic de LAM rapporté à la réunion de concertation pluridisciplinaire régionale au CHU de Toulouse. Parmi ces patients, 855 sujets ont reçu une chimiothérapie intensive. D'après les données extraites de la base LAM, l'allogreffe en première rémission complète en traitement de post induction a concerné 158 d'entre eux. Au total, 140 patients ont été inclus dans notre étude, après exclusion de 7 patients pour lesquels l'allogreffe avait été réalisée en 2013, un patient pour lequel l'allogreffe a eu lieu au CHU de Bordeaux, et 10 patients qui avaient reçu un conditionnement séquentiel.

La date de point de ce travail est le 31 décembre 2013. Le travail ultérieur au recueil de données était focalisé sur la création de la base allogreffe sur le logiciel Clinsight pour la saisie des informations. L'élaboration du masque de saisie, la phase de test et de vérification de la base ont nécessité plusieurs mois de mise en place. Une fois les données saisies, un certain nombre de données ont été croisées avec la base de données LAM afin de s'assurer de la qualité du recueil et de la saisie.

Cette série monocentrique de 140 patients, dont l'âge médian est de 49,5 ans, est composée de 125 sujets jeunes de moins de 61 ans, et de 15 sujets âgés de plus de 60 ans. Les données d'allogreffe clinico-biologiques, de traitement et de complications ont été recueillies dans les dossiers, avec toutes les limites connues d'un recueil rétrospectif. Les données cytogénétiques répartissaient les patients comme suit : 5% de cytogénétique favorable, 69,1% de cytogénétique intermédiaire (dont 41% de caryotypes normaux) et 25,9% de cytogénétique défavorable.

Les mutations génétiques actuellement reconnues pour avoir un impact pronostique, ou en cours d'évaluation, ont été recherchées dans une grande partie de nos patients, soit au moment du diagnostic, soit rétrospectivement. Parmi elles, les mutations de *NPM1*, *FLT3-ITD* et *CEBPA* nous permettent d'affiner le pronostic en utilisant la classification de *l'European LeukemiaNet*. Ainsi, 10,8% des patients sont classés dans la catégorie favorable, 30,9% dans

la catégorie intermédiaire-I, 32,4% dans la catégorie intermédiaire-II et 25,9% dans la catégorie défavorable. Les 15 patients classés en pronostic favorable selon la classification de l'ELN ont reçu une allogreffe de CSH en traitement de post induction selon les recommandations de leur année de traitement. Parmi eux, 7 patients avaient une LAM *CBF* hyperleucocytaire au diagnostic avec la possibilité d'une allogreffe avec un donneur géno-identique (Chevallier et al., *Leukemia* 2010). Pour les 8 autres sujets, il s'agit de patients ayant un caryotype normal au diagnostic, pour lesquels les mutations, notamment de *CEBPA* et de *NPM1*, ont été recherchées rétrospectivement, permettant de classer ces patients *a posteriori* dans la catégorie favorable selon la classification ELN. Dans notre série, 39 patients étaient « triples négatifs », c'est à dire qu'aucune mutation de *NPM1*, *FLT3-ITD* ni *CEBPA* n'était retrouvée en biologie moléculaire.

En analyse univariée, il est retrouvé de manière isolée un impact péjoratif sur la survie sans événement des patients arborant une mutation de *FLT3-ITD* sans mutation de *NPM1* associée. Ce résultat n'est pas confirmé en analyse multivariée. Par ailleurs, notre étude ne retrouve pas d'impact sur la survie sans événement des anomalies cytogénétiques, des anomalies moléculaires isolées, des autres regroupements des anomalies moléculaires de *FLT3-ITD* et *NPM1*, du regroupement des anomalies génétiques « triples négatives » ou encore du regroupement selon la classification ELN, qui constituaient notre objectif principal. Concernant les objectifs secondaires, ces marqueurs biologiques ne ressortent pas non plus comme facteur influençant la survie globale. Les effectifs des mutations de *FLT3-TKD*, *IDH1*, *IDH2*, *TET2* et *DNMT3A* sont trop réduits dans notre série pour obtenir des résultats concluants.

Toutefois, même si nous ne retrouvons pas de résultats significatifs sur la survie, les médianes de survie sans événement selon la classification ELN sont de 3,4 ans pour les pronostics favorables, non atteintes pour les intermédiaires-I, de 11,9 ans pour les intermédiaires-II et de 3,5 ans pour les défavorables. Les médianes de survie globale pour les pronostics favorables et intermédiaires-I sont non atteintes. Elles sont de 12,6 ans pour les intermédiaires-II et de 3,6 ans pour les défavorables. En dehors des pronostics favorables, l'ordre de la classification ELN est conservé. Concernant ces pronostics favorables, les événements sont uniquement des rechutes. Il n'y a aucun décès lié à la toxicité de la procédure de greffe sur ces 15 patients. Le constat sur la survie globale est que les patients ne rechutant pas ont une très bonne survie globale au décours (médiane non atteinte pour les 8 sujets n'ayant pas rechuté sur les 15 patients initiaux).

Notre étude démontre cependant que les cytogénétiques défavorables et le sous-groupe défavorable de la classification ELN ont une incidence cumulée de rechute augmentée de manière significative.

Une des raisons sur l'absence de résultats significatifs sur la survie est probablement un manque de puissance de par le faible effectif de notre cohorte. Sur nos 140 sujets, les données de cytogénétiques étaient disponibles pour 139 d'entre eux, les données sur *FLT3-ITD* pour 110 patients, sur *NPM1* pour 105 patients et sur *CEBPA* pour 70 patients. Une autre explication possible est l'importance de la procédure d'allogreffe et de ses toxicités engendrées, qui pèsent nécessairement sur le devenir et l'impact pronostique.

Une limite de ce travail est l'absence de comparaison à une population de LAM non greffée. Cette comparaison n'était pas réalisable du fait du manque d'information sur les patients récusés à la greffe. L'idéal est d'avoir une population comparable non greffée sur l'absence de donneur compatible, comme elle est parfois réalisée dans certaines études « *Donor versus non donor* » (Cornelissen et al., *Blood* 2007; Rollig et al., *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015). Hors dans la majorité des

cas, les patients ne sont pas allogreffés pour des raisons médicales contre-indiquant cette procédure (rechute précoce, mauvais état général, comorbidités, etc.), comme cela a été démontré dans une série de *Mawad et al.* (Mawad et al., *Journal of clinical oncology* 2013). De ce fait, il existe un biais dans les 2 bras de comparaison, rendant l'interprétation délicate de tels résultats.

Tout comme notre étude, une série de 261 patients allogreffés en RC1 pour une LAM, *Tallman et al.* ne retrouvent pas de différence sur la survie sans maladie ni la survie globale à 5 ans en fonction du groupe cytogénétique (Tallman et al., *Blood* 2007). En revanche, l'incidence cumulée de rechute est significativement augmentée pour les profils cytogénétiques défavorables ($p=0,009$), comparé aux profils cytogénétiques intermédiaires.

Oran et al. ont évalué la validité de la classification ELN révisée en post allogreffe chez 464 patients allogreffés pour une LAM en RC1 (Oran et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2015). Cette étude est comparable à la nôtre d'un point de vue méthodologique, car il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective sur la période 2001 à 2014. La classification ELN était révisée en fonction du statut mutationnel de *FLT3-ITD* pour les patients à caryotype normal : classement dans le groupe favorable si allèle *FLT3-ITD* sauvage, et groupe intermédiaire-I si *FLT3-ITD* muté. A l'exception de l'incidence de rechute du groupe favorable qui est très élevé dans notre série, les résultats concernant l'incidence de rechute à 3 ans des groupes intermédiaires-II et défavorables sont similaires aux nôtres, ainsi que les taux de survie globale à 3 ans. Les différences de populations figurent dans le tableau 51, et la comparaison des résultats dans le tableau 52 suivant.

	Oran et al.	Toulouse
	n=464 (%)	n= 140 (%)
Age médian (ans)	52	49,5
- <60 ans	354 (76,3)	125 (89,3)
- ≥60 ans	110 (23,7)	15 (10,7)
Classification ELN (n)	423	139
- Favorable	92 (19,8)	15 (10,8)
- Intermédiaire-I	66 (14,2)	43 (30,9)
- Intermédiaire-II	120 (25,9)	45 (32,4)
- Défavorable	145 (31,2)	36 (25,9)
Type de donneur		
- Géno-identique	211 (45,5)	92 (65,7)
- Phéno-identique	253 (54,5)	48(34,3)
Conditionnement		
- MAC	376 (81)	71 (50,7)
- RIC	88 (19)	69 (49,3)
Source cellulaire		
- MO	162 (34,9)	72 (51,4)
- CSP	277 (59,7)	64 (45,7)
- USP	25 (5,4)	4 (2,9)

Tableau 51 : Caractéristiques des populations.

	Oran et al.	Toulouse
	n=464 (%)	n= 140 (%)
Incidence de rechute à 3 ans (%)		
- Favorable	15,4	36
- Intermédiaire-I	36,5	18
- Intermédiaire-II	14,9	16
- Défavorable	39,8	39
Mortalité liée au traitement à 1 ans (%)		
- < 60 ans	12,9	
- > 60 ans	19,4	
Mortalité globale non liée à la rechute (%)		12,9
- Survie globale à 3 ans (%)		
- Favorable	70,4	73
- Intermédiaire-I	57,6	61
- Intermédiaire-II	69,6	61
- Défavorable	52,9	57,5

Tableau 52 : Comparaison de nos résultats à l'étude d'Oran et al.

L'étude rétrospective de *Chou et al.* a également cherché à identifier les facteurs pronostiques influençant la survie globale et la survie sans rechute sur le devenir de patients atteints de LAM (*Chou et al., Leukemia research 2014*). Le groupe de 100 patients allogreffés comportait 42 patients en RC1 et 41 patients réfractaires, les 17 autres étaient greffés en RC > 1. Il était comparé à 225 patients traités par chimiothérapie. En plus du profil cytogénétique, ils ont regardé l'effet des mutations *FLT3-ITD*, *NPM1* et *CEBPA* notamment, isolées ou associées. Leurs analyses sur la survie globale ne retrouvent qu'un impact pronostique péjoratif d'un caryotype défavorable dans les 2 groupes de patients, greffés et non greffés. Concernant les mutations génétiques, les mutations *CEBPA* et la mutation de *NPM1* sans mutation de *FLT3-ITD* associée impactent favorablement la survie globale des patients recevant une chimiothérapie. Cet impact pronostique est perdu dans la population de patients allogreffés. Tout comme l'étude de *Schlenk et al.*, les patients ayant une mutation de *NPM1* sans mutation de *FLT3-ITD* associée ne retirent pas de bénéfice de l'allogreffe sur la survie dans leur étude (*Schlenk et al., The New England journal of medicine 2008*).

D'autres publications plus anciennes avaient également mis en évidence la perte de l'effet pronostique sur la survie de *FLT3-ITD* en post allogreffe, comparé à des patients ayant reçu une autogreffe ou une chimiothérapie (*Bornhauser et al., Blood 2007; Doubek et al., Neoplasma 2007; Gale et al., Blood 2005*). L'incidence de rechute reste toutefois majorée en présence de la mutation *FLT3-ITD*. La construction de ce type d'étude ne permet pas de dire si l'allogreffe modifie le pronostic des patients *FLT3-ITD* mutés. Ces analyses rétrospectives ne permettent que de conclure à une perte de la pertinence pronostique de la mutation *FLT3-ITD* en post allogreffe. Elles ne remettent pas en cause l'indication d'allogreffe en traitement de post induction pour ces patients.

Comme nous l'avons spécifié dans l'introduction (Première partie, chapitre VIII B), le bénéfice de l'allogreffe est communément admis pour les patients ayant une mutation de *FLT3-ITD*, et plusieurs études ont montré la persistance du pronostic péjoratif sur la survie après l'allogreffe (Brunet et al., *Journal of clinical oncology* 2012; Lin et al., *Leukemia research* 2013; Ma et al., *Clinical transplantation* 2015; Schlenk et al., *The New England journal of medicine* 2008; Sengsayadeth et al., *Bone marrow transplantation* 2012). Les études actuelles s'attachent désormais à corrélérer l'effet pronostique de *FLT3-ITD* sur le ratio élevé de *FLT3-ITD* muté sur l'allèle sauvage (Gale et al., *Blood* 2008; Pratcorona et al., *Blood* 2013; Schlenk et al., *Blood* 2014; Thiede et al., *Blood* 2002). Le seuil pronostique de ce ratio n'est toutefois pas encore clairement défini, variant de 0,5 à 0,8 selon les études. Le ratio de *FLT3-ITD* muté sur l'allèle sauvage n'a pas pu être inclus dans nos analyses, les données étaient manquantes pour une grande majorité de notre population.

Dans la série de Schlenk et al., les patients à caryotype normal, dits « triples négatifs » devant l'absence de mutation *FLT3-ITD*, *NPM1* et *CEBPA*, ont une survie sans rechute et une survie globale à 4 ans aussi péjoratives que les patients présentant la mutation *FLT3-ITD* (Schlenk et al., *The New England journal of medicine* 2008). Plus récemment, Labouré et al. ont également mis en évidence dans une petite série rétrospective de 66 sujets que ces patients « triples négatifs » ont un bénéfice à l'allogreffe, permettant de diminuer le risque de rechute (Labouré et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2012). Ces données étaient accessibles pour 77 patients de notre cohorte, pour autant aucun de nos résultats ne permet de conclure à une influence sur la survie ou la rechute de ce statut mutationnel « triple négatif ».

Au total, notre travail ne permet pas de conclure à l'importance pronostique sur la survie des marqueurs cytogénétiques et moléculaire des LAM au diagnostic sur la survie post allogreffe chez nos 140 patients. L'incidence de rechute reste, quant à elle, significativement augmentée pour les cytogénétiques défavorables ainsi que les pronostics défavorables selon la classification ELN.

L'identification de patients à haut risque de rechute permet d'envisager une prise en charge thérapeutique adaptée en post greffe immédiat. La diminution du chimérisme est un paramètre prédictif du risque de rechute. Plusieurs études interventionnelles ont montré l'efficacité de l'infusion de lymphocytes du donneur (DLI : *Donor Lymphocyte Injection*), permettant de récupérer un chimérisme complet chez ces sujets à risque de rechute (Dominietto et al., *Blood* 2007; Rettinger et al., *Blood* 2011; Yan et al., *Blood* 2012). Ces DLI permettent notamment de potentialiser l'effet du greffon contre la leucémie (GVL). En parallèle, l'association des DLI à de l'azacitidine, un agent hypométhylant, a permis la récupération d'une rémission complète chez des patients en rechute en post allogreffe (Lubbert et al., *Bone marrow transplantation* 2010; Schroeder et al., *Leukemia* 2013; Schroeder et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2015). Dans l'objectif d'une intervention précoce, un essai de phase II propose actuellement un traitement préemptif par l'association DLI – azacitidine en post allogreffe pour des patients atteints de LAM ou de myélodysplasies de mauvais pronostic (NCT01541280).

La compréhension des mécanismes moléculaires de la leucémogénèse a permis également l'élaboration de thérapeutiques ciblées. Le sorafenib, un inhibiteur de tyrosine kinase, a fait preuve de son efficacité en post allogreffe chez les patients en rechute arborant une mutation de *FLT3-ITD* (Guenounou et al., *European journal of haematology* 2014; Metzelder et al., *Leukemia* 2012). Ainsi, une étude de phase I, proposant un traitement de maintenance par sorafenib en post allogreffe pour les patients atteints de LAM avec mutation de *FLT3-ITD* est actuellement en cours (NCT01398501). D'autres thérapeutiques ciblées pourraient être encore envisagées, comme la midostaurine ou le quizartinib dans les mutation de *FLT3-ITD*, l'acide tout-trans rétinoïque dans les mutations de *NPM1*, les inhibiteurs d'*IDH* actuellement en

développement clinique (Sasine and Schiller, *Blood reviews* 2015). Il existe également un vaste champ d'investigations sur l'immunothérapie en post allogreffe, par l'utilisation de lymphocytes T avec un récepteur chimérique d'antigène, ou encore le développement de thérapies vaccinales contre des antigènes tumoraux (Maeda et al., *Blood cancer journal* 2013; Mardiros et al., *Oncoimmunology* 2013)

L'immunomodulation, l'immunothérapie, la thérapie cellulaire ou les traitements ciblés sont autant d'alternatives thérapeutiques qui permettent d'envisager une attitude interventionnelle précoce et adaptée en post allogreffe chez les patients à haut risque de rechute.

Par définition, tous nos patients ont reçu un traitement d'induction à base de chimiothérapie intensive de type « 3+7 » associant une anthracycline (daunorubicine ou idarubicine) à de l'aracytine à dose conventionnelle. La rémission complète était obtenue au décours de la chimiothérapie d'induction, à l'exception de 12 patients qui ont nécessité une chimiothérapie de rattrapage pour l'obtention de cette rémission.

Le délai médian entre la date du diagnostic et la date d'évaluation de la rémission complète était de 56 jours. Ce délai comprend le délai entre le diagnostic et l'initiation de la chimiothérapie (médiane de 7 jours d'après le travail de thèse du Dr Bertoli), la durée de l'hospitalisation pour la chimiothérapie d'induction (généralement estimée entre 25 et 30 jours) et le délai entre la sortie d'hospitalisation et l'évaluation de la rémission complète qui se fait généralement au décours de l'hospitalisation pour permettre une bonne reconstitution de l'hématopoïèse. Pour les patients qui recevront ultérieurement une greffe d'USP en source cellulaire, ce délai médian entre le diagnostic et l'obtention de la rémission complète est prolongé à 88 jours. Ceci témoigne possiblement d'une difficulté à l'obtention de la rémission complète chez ces 4 sujets, avec l'hypothèse d'ajout de traitements de chimiothérapie pour obtenir la RC (chimiothérapie de renforcement au 15^e jour de l'induction ou chimiothérapie de rattrapage). Ces critères de possible chimiorésistance relative sont des facteurs orientant fortement vers une procédure d'allogreffe en traitement de post induction, et notamment avec des donneurs de type alternatifs comme les USP, en l'absence de donneur conventionnel (géno-identique ou phéno-identique).

Par la suite, le nombre médian de consolidation par aracytine haute dose était de 1 cure avant l'orientation vers l'allogreffe, avec 21,5% des patients qui ont reçu plus de 2 cures. Une étude du registre de l'EBMT ne retrouve pas d'avantage à la réalisation de plus d'une cure de consolidation avant transplantation sur la survie sans leucémie et l'incidence de rechute en post allogreffe, comparé à l'absence de traitement de post induction pour des LAM allogreffées en RC1 (Yeshurun et al., *Cancer* 2014). Une autre série du CIBMTR sur 604 patients atteints de LAM allogreffés en RC1 supporte également ces résultats (Warlick et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2014). La réalisation ou non de cures de consolidation n'affecte pas la survie globale ou la survie sans maladie des patients. Cette donnée n'a pas été analysée dans notre travail.

Lors de l'évaluation hématologique au bilan pré-greffe, habituellement réalisé dans le mois précédant l'hospitalisation de greffe, le taux de rémission globale était de 97,8% (59,6% de RC et 38,2% de RCi). Trois patients étaient en rechute précoce au bilan pré-greffe mais ont tout de même été allogreffés selon un schéma standard. Il s'agit de 2 patients au pronostic intermédiaire-I (caryotype normal avec mutation de *FLT3-ITD*) et un patient au pronostic défavorable (caryotype complexe monosomique) selon la classification ELN. La proportion de patients en rechute précoce au moment du bilan pré-greffe est sous-estimée dans notre série, car nous ne faisons pas état des patients en rechute au bilan pré-greffe pour lesquels la procédure d'allogreffe en situation de 1^{ère} rémission complète a été avortée. La grande majorité de ces patients est réorientée vers une alternative thérapeutique comme une chimiothérapie de rattrapage, une allogreffe à conditionnement séquentiel ou un essai thérapeutique. Dans notre étude, la qualité de la réponse hématologique entre RC ou RCi au bilan pré-greffe n'influence pas la survie des patients au décours. Dans une étude parue en 2015, Vu *et al.* retrouvent des résultats similaires (Vu *et al.*, *Biology of blood and marrow transplantation* 2015). Chez 206 sujets en RC et 54 sujets en RCi, la qualité de la réponse en pré-greffe ne modifie pas la survie sans événement ni la survie globale à 3 ans chez ces patients.

Le délai médian entre la date de rémission complète et la date de greffe est de 110 jours. Ce délai varie en fonction du nombre de cures de consolidation par aracytine haute dose précédant la greffe : 102 jours si une seule cure est réalisée, 141 jours si plus de 2 cures. Ce délai est allongé en cas de donneur phéno-identique à 132 jours ou de greffe d'USP à 120 jours. Ce délai allongé pour les donneurs autres que les donneurs géno-identiques est la résultante du temps de recherche nécessaire et de la moindre disponibilité des donneurs volontaires sains sur les registres internationaux ou les banques de sangs placentaires. Toutefois, ce délai est comparable, voire légèrement plus court, à ceux retrouvés dans la littérature. Une série japonaise de 303 cas de LAM en RC1 retrouve une différence significative entre la date de RC1 et la date d'allogreffe entre un donneur géno-identique et un donneur phéno-identique (113 jours *versus* 178 jours, $p < 0,001$) (Yanada *et al.*, *Bone marrow transplantation* 2013). Une autre étude de Mawad *et al.* retrouve un délai médian entre la RC1 et l'allogreffe de 2,8 mois (Mawad *et al.*, *Journal of clinical oncology* 2013). Yanada *et al.* décrivent un délai médian de 3,7 mois en cas de donneur apparenté, et de 5,9 mois pour un donneur non apparenté entre la date de RC1 et la réalisation de la greffe (Yanada *et al.*, *Bone marrow transplantation* 2013). Le délai nécessaire pour amener le patient à la procédure de greffe pourrait influencer le devenir des patients. Dans une étude rétrospective sur le cas particulier des LAM réfractaires, un délai de plus de 4 mois entre le diagnostic et la greffe a un impact péjoratif sur la survie sans maladie et la survie globale à 5 ans ($p = 0,04$ et $p = 0,04$ respectivement) (Craddock *et al.*, *Leukemia* 2011). Notre étude ne met pas en évidence d'impact pronostique du délai entre la date de RC et la date de greffe sur la survie ou la rechute.

Une majorité des greffes a été réalisée avec un donneur géno-identique dans 65,7% des cas, contre 31,4% de donneurs phéno-identiques. Les donneurs alternatifs de type USP sont très minoritaires à 2,9%, auxquels s'ajoute un donneur phéno-identique de compatibilité 9/10 sur le système HLA. Il n'y a pas eu de greffe haplo-identique sur cette période. La proportion globale de donneur alternatif est donc de 3,6%. Ce type de donneur s'adresse à des patients ayant une LAM de mauvais pronostic, en l'absence de donneur conventionnel, ce qui explique leur faible proportion. Nos résultats ne montrent pas de différence sur la survie ni sur la rechute en fonction du type de donneur. De nombreuses études rétrospectives se sont intéressées à l'impact du type de donneur sur le devenir en post allogreffe des LAM en RC1. En effet le type de donneur, apparenté ou non apparenté, ne ressort pas comme un facteur influençant le pronostic des patients (Gupta et al., *Blood* 2010; Schetelig et al., *Journal of clinical oncology* 2008; Walter et al., *Leukemia* 2010). En revanche, la toxicité est augmentée avec un donneur non apparenté, via l'augmentation de l'incidence de GVH aigüe et chronique. L'étude de Gupta et al. confirme l'absence de différence sur la survie globale pour des patients atteints de LAM allogreffés en RC1, dont 358 sujets ont eu un donneur géno-identique et 226 autres ont eu un donneur phéno-identique (Gupta et al., *Blood* 2010). Il est cependant retrouvé une incidence de GVH plus importante en cas de donneur non apparenté (54% versus 38% pour la GVH aigüe et 59% versus 43% pour la GVH chronique à 3 ans), avec une faible répercussion sur la mortalité liée à la toxicité à 3 ans (26% versus 21% pour un donneur apparenté).

Les donneurs (hors USP) ont moins de 60 ans pour la grande majorité d'entre eux. Seuls 9,6% d'entre eux ont plus de 60 ans. Dans notre étude, l'âge du donneur impacte la survie globale. Pour chaque année de plus du donneur, la probabilité de survie globale diminue de 2%. En analyse multivariée, le risque de décès est multiplié par 1,03 pour chaque augmentation de l'âge du donneur d'un an, à partir de l'âge de 40 ans. D'autres études ont démontré l'effet péjoratif d'un donneur âgé. Dans une étude rétrospective, Ayuk et al. montrent également que le seuil de 39 ans pour un donneur apparenté ou non apparenté diminue significativement la survie globale à 5 ans chez 168 patients ($p=0,001$) (Ayuk et al., *Bone marrow transplantation* 2013).

La répartition entre les conditionnements myéloablatifs (MAC) et non myéloablatifs ou à intensité réduite (RIC) est équivalente (50,7% et 49,3% respectivement). Les patients allogreffés entre 2000 et 2004 avaient quasiment tous exclusivement des conditionnements MAC. Par la suite, les pratiques ont évolué vers une prédominance de conditionnement RIC, surtout afin de limiter les toxicités liées à la procédure. Ainsi, la répartition des sources cellulaires suit cette même évolution, avec 51,4% de moelle osseuse et 45,7% de cellules souches périphériques. Les pratiques cliniques dans notre centre sont d'infuser des cellules souches médullaires après un conditionnement myéloablatif et des cellules souches périphériques après un conditionnement à intensité réduite. Du fait d'un manque de temps imparti pour les analyses statistiques, nous n'avons pas pu représenter les résultats en fonction du type du conditionnement, car non prévu dans le plan d'analyse initial. Toutefois, la correspondance entre un conditionnement MAC et la MO en source cellulaire est de 86,1% ; elle est de 85,9% entre conditionnement RIC et les CSP.

Le type de conditionnement ne ressort pas comme un facteur influençant la survie ou la rechute dans notre étude. Le registre de l'EBMT a comparé 407 patients ayant reçu un conditionnement MAC à 315 patients traités par RIC (Aoudjhane et al., *Leukemia* 2005). La survie sans leucémie était sensiblement identique entre les 2 groupes ($p=0,43$). En revanche, les patients ayant reçu un RIC avaient une incidence de rechute plus importante ($p=0,03$) et une mortalité liée au traitement plus faible ($p<0,001$). D'autres séries rétrospectives n'ont pas non plus mis en évidence de différence sur la survie entre ces 2 types de conditionnement (Luger et al., *Bone marrow transplantation* 2012; Martino et al., *Bone marrow transplantation* 2013). Une seule étude prospective a randomisé le type de conditionnement MAC *versus* RIC chez des patients atteints de LAM en RC1 (Bornhauser et al., *The lancet oncology* 2012). Cette étude s'est déroulée de 2004 à 2009, arrêtée précocement devant un faible recrutement. Sur les 99 patients ayant reçu un RIC et les 96 patients ayant reçu un MAC, aucune différence n'a été démontrée sur la survie globale et la survie sans rechute à 3 ans, ni sur l'incidence de rechute ou encore la mortalité non liée à la rechute. Une étude prospective italienne récente, présentée au congrès de l'EBMT en 2015, a également randomisé le type de conditionnement MAC *versus* RIC pour des LAM en 1^{ère} ou 2^e RC (Grassi, *Abstract EBMT* 2015). Les résultats ne retrouvent pas non plus de différence sur la survie, la survie sans évènement ou la rechute entre les 2 types de conditionnements.

Sur notre population, 51,4% des patients recevaient une greffe de MO, 45,7% une greffe de CSP et 2,9% une greffe d'USP. Les 4 patients greffés avec du sang placentaire n'ont pu être inclus dans les analyses de survie et de rechute de par le faible effectif. Nous ne retrouvons pas d'impact du type de source cellulaire sur la survie et la rechute. Une étude prospective de phase III a randomisé le type de source cellulaire entre la MO et les CSP chez 551 patients greffés avec un donneur non apparenté (Anasetti et al., *The New England journal of medicine* 2012). Aucune différence n'est mise en évidence sur la survie globale, la survie sans maladie et sur l'incidence de rechute à 2 ans. En revanche, il est retrouvé une incidence de GVH chronique significativement plus importante chez les sujets greffés avec des CSP (53% *versus* 41%, $p=0,01$). Les résultats à 3 ans d'une étude randomisée de l'EBMT chez des patients allogreffés avec des donneurs apparentés sont similaires (Schmitz et al., *Haematologica* 2005). L'incidence de GVH chronique est plus importante avec les CSP que de la MO (73% *versus* 55%, $p=0,003$), mais il n'y a pas de différence sur la survie globale et la survie sans maladie.

Concernant la compatibilité de sexe entre le donneur et le receveur, les incompatibilités de sexe de type Femme/Homme sont minoritaires à 15,7% dans notre étude. Ce type d'incompatibilité, étant pourvoyeur de GVH, est moins recommandé en cas d'alternative possible (Cinquièmes ateliers de la SFGM-TC pour l'harmonisation des pratiques en allogreffe, *Loiseau et al.*, Pathologie Biologie, *in press*). Le risque de GVH est d'autant plus important si la donneuse a eu des grossesses antérieures (Hahn et al., *Journal of clinical oncology* 2008; Jagasia et al., *Blood* 2012; Ringden et al., *Transplantation* 2014). Pour autant, cette incompatibilité de sexe n'a pas de répercussion sur la survie et la rechute des patients. Quel que soit le statut d'incompatibilité, notre analyse ne retrouve pas d'impact pronostique de l'incompatibilité de sexe entre le donneur et le receveur.

La compatibilité sur le système HLA était à 10/10 pour 99,3% des patients. Parmi eux, 74,3% avaient une compatibilité 12/12. La compatibilité HLA au-delà de 10/12 ne montre pas d'intérêt pronostique dans notre étude. La répercussion d'une incompatibilité sur l'allèle HLA DPB1 est encore débattue. Il est admis que la compatibilité en HLA DPB1 permet de réduire l'incidence de GVH, mais l'impact au-delà sur la mortalité liée au traitement et la survie globale est moins clair (Petersdorf et al., *Blood* 1993). Plus récemment, deux études tendent à démontrer l'effet néfaste d'une incompatibilité en HLA DPB1 sur la mortalité liée au traitement et sur l'incidence de rechute (Fleischhauer et al., *The lancet oncology* 2012; Pidala et al., *Blood* 2014). Nous ne retrouvons pas de tels résultats dans notre étude, une majorité de patients avait par ailleurs une compatibilité complète sur l'HLA DPB1.

En analyse univariée, une compatibilité HLA inférieure à 10/10 montre un impact péjoratif sur la survie globale. Ce résultat ne ressort pas en analyse multivariée, car un seul patient avait une compatibilité à 9/10, soit 0,7% de l'effectif. La présence d'une incompatibilité HLA en dessous de 10/10 est connue pour diminuer la survie globale de 10% pour chaque nouvelle incompatibilité (Lee et al., *Blood* 2007). Notre résultat est donc concordant avec les données de la littérature.

Une compatibilité sérologique du CMV -/- entre le donneur et le receveur apparaît comme un facteur péjoratif en analyse univariée, mais pas en analyse multivariée, sur la survie sans événement, la survie globale et la rechute comparé aux autres statuts de compatibilité CMV. Pour ce sous-groupe CMV -/-, la médiane de survie sans événement est 1,6 ans et de 2,6 ans pour la survie globale. Ce paramètre ressort dans notre série comme un facteur pronostique plus péjoratif encore que les marqueurs cytogénétiques ou moléculaires.

Les patients allogreffés en compatibilité CMV -/- sont significativement plus jeunes, plus souvent greffés avec de la MO en source cellulaire. L'incidence de rechute est plus élevée dans cette population, à 41,3% *versus* 30% de rechute dans l'ensemble de la population, alors que le taux de décès semble comparable (56,5% dans la population CMV -/- et 57,1% dans l'ensemble de la population). La proportion de décès liés à la rechute est plus importante dans cette population CMV -/- que pour le reste de la population : 65,4% *versus* 58,3%.

Au total, les patients de notre cohorte greffés en compatibilité CMV -/- ont un devenir plus péjoratif que le reste de la population, essentiellement dû à un risque de rechute majoré.

Le statut CMV du donneur ou du receveur a un impact sur le devenir des patients allogreffés, car la réplication virale est une cause importante de morbi-mortalité en post allogreffe.

L'importance du statut CMV est variable en fonction des séries, et il existe de multiples facteurs confondants rendant parfois difficile l'interprétation exacte de son impact pronostique (type de conditionnement, nombre et types d'immunosuppresseurs, présence de GVH, etc.). Une des plus grandes séries de patients sur le sujet est une étude rétrospective issue des registres de l'EBMT sur 16 628 patients (Schmidt-Hieber et al., *Blood* 2013). Elle démontre que les patients greffés en compatibilité CMV +/- ont une diminution de la survie globale et de la survie sans maladie du fait d'une majoration de la toxicité liée au traitement, comparé aux sujets CMV -/-. Par la suite, *Lujgmann et al.* confirment cet effet néfaste sur la survie globale mais uniquement pour les patients CMV +/- greffés à partir d'un donneur phéno-identique (Ljungman et al., *Clinical infectious diseases* 2014). Quelques publications ces dernières années suggèrent une influence favorable d'une sérologie positive pour le CMV sur l'incidence de rechute. Notamment une répllication précoce du CMV en post allogreffe serait protectrice sur le risque de rechute, uniquement lorsque l'indication de greffe concerne les patients atteints de LAM (Elmaagacli et al., *Blood* 2011; Green et al., *Blood* 2013). Ces études ne permettent pas de démontrer de répercussion sur la survie globale. L'étude de registre de *Schmidt-Hieber et al.* ne s'est pas intéressée à l'impact de la sérologie CMV sur le risque de rechute. Plus récemment, une petite série rétrospective, sur 74 patients greffés pour LAM, confirme l'effet bénéfique d'une réactivation précoce du CMV sur l'incidence de rechute ($p=0,001$) et sur la survie globale ($p=0,022$), et ce quel que soit le statut CMV du donneur et du receveur (Jang et al., *Annals of hematology* 2015).

Une communication orale présentée à l'EBMT en 2015 a rapporté des résultats très similaires à notre travail (Lewis, *Bone Marrow Transplant : Abstract EBMT* 2015). Elle s'est intéressée à l'influence du statut CMV sur le devenir de 354 patients allogreffés pour une LAM ou une myélodysplasie avec un conditionnement à intensité réduite. La répartition des donneurs ou des sources cellulaires n'est pas précisée. La survie globale à 1 an des patients greffés CMV -/- était diminuée de 10% comparé aux autres statut CMV (57,9% versus 64,7). Cette répercussion sur la mortalité s'explique en partie par une réduction du risque de rechute de 37% dans la population autre que CMV -/-.

Ces analyses sont à rapprocher des résultats que nous retrouvons sur les infections virales dans notre série. Le fait de faire au moins un épisode d'infection virale ressort comme un important facteur protecteur indépendant sur la survie sans événement, la survie globale et l'incidence de rechute. Le type d'infection, CMV versus autre type d'infection virale, ne ressort pas dans les analyses de survie. Les autres infections virales recensées dans notre étude étaient les infections à VZV, *Polyomavirus* (responsables de cystites hémorragiques), EBV (majoritairement asymptomatique mais un cas rapporté de lymphoprolifération post transplantation), HSV, HHV6 et VHB. Les infections/réplifications à CMV sont les infections virales majoritaires, touchant 65,8% des patients. L'association du CMV à la GVH est importante dans notre série, puisque 77,6% des patients ayant réactivé un CMV ont fait au moins un épisode de GVH, qu'elle soit aiguë ou chronique. L'effet protecteur sur la rechute existe toutefois quel que soit le type d'infection virale, à CMV ou non. Les infections virales sont néanmoins corrélées au niveau d'immunosuppression et la présence d'une GVH, dont le caractère protecteur sur la rechute est connu.

Ainsi, une sérologie CMV positive du donneur ou du receveur et les infections virales semblent bénéfiques pour le devenir des patients LAM allogreffés. Cet effet pourrait être dû à une stimulation précoce du système immunitaire du donneur en post allogreffe via les réactivations/infections virales, permettant d'accentuer l'effet bénéfique du greffon contre la leucémie (GVL) et de diminuer le risque de rechute.

Les greffes étaient réalisées en compatibilité ABO dans la grande majorité des cas (59,3%). Les incompatibilités mineures et majeures étaient représentées à hauteur de 17,9% et 18,6%. La proportion d'incompatibilité bidirectionnelle était de 4,3%. Notre analyse ne montre pas d'influence d'une incompatibilité ABO sur la survie et la rechute dans notre série. Les principales complications d'une allogreffe en incompatibilité ABO sont un retard à la reconstitution de l'érythropoïèse et des besoins transfusionnels accrus sur une hémolyse retardée. Il n'a pas été démontré d'impact sur la survie d'une telle incompatibilité (Seebach et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2005).

Dans notre série, la richesse médiane des greffons de MO était de $3,8 \cdot 10^6$ CD34/kg de poids du receveur, et de $5,7 \cdot 10^6$ CD34/kg de poids du receveur pour les greffons de CSP. La proportion de greffons riches à plus de $3 \cdot 10^6$ CD34/kg de poids du receveur pour les greffons de MO était de 67,6%, et de 48,4% des greffons de CSP avaient une richesse de plus de $6 \cdot 10^6$ CD34/kg de poids du receveur. La richesse du greffon en cellules CD34⁺ n'a pas de répercussion sur la survie ou la rechute dans notre étude. Les recommandations pour les greffons de MO sont de recueillir 3 à $4 \cdot 10^6$ CD34/kg de poids du receveur et 6 à $8 \cdot 10^6$ cellules/kg de poids du receveur pour les greffons de CSP (Duong et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2014). La richesse médiane des greffons infusés dans notre centre correspond donc aux recommandations, notamment pour les greffons de MO.

La durée médiane d'hospitalisation de greffe était de 56 jours. Ce délai médian était le plus court pour les greffes de CSP (32,5 jours) car la reconstitution hématologique et la sortie d'aplasie sont souvent plus rapides avec cette source cellulaire. Cette durée était notamment allongée en cas de greffe avec des USP à 60 jours. Notre travail ne retrouve pas d'influence de la durée d'hospitalisation sur la survie ou la rechute.

Cette augmentation de la durée médiane d'hospitalisation pour les greffes d'USP s'explique en partie par un retard à la reconstitution hématologique, comme en témoigne les besoins transfusionnels importants pendant la période de l'hospitalisation. Les besoins transfusionnels médians globaux étaient de 4 culots globulaires et 3 concentrés plaquettaires. Pour les greffes d'USP, ils étaient de 18 culots globulaires et 28,5 concentrés plaquettaires. Pour autant, le délai de reconstitution de la lignée granulocytaire n'est pas prolongé pour les greffes d'USP. Les greffes de sang placentaire sont connues pour avoir un délai plus long de reconstitution hématologique, avec un impact sur la mortalité non liée à la rechute (Malard et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2015). Ceci n'a pas été analysé dans notre étude, en raison d'un très faible effectif de 4 patients. Une étude a retrouvé des résultats similaires sur le besoin transfusionnel accru des greffes de sang placentaires comparées aux greffes de CSP (Solh et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2011). Le nombre médian de CP était de 25,2 pour les greffes d'USP, contre 12,9 pour les greffes de CSP. Le nombre médian de transfusion de CGA était de 7,8 pour les greffes d'USP contre 5,2 pour les greffes de CSP.

L'importance des besoins transfusionnels pendant l'hospitalisation, plus spécifiquement si le nombre de concentré plaquettaire était ≥ 4 , montre un impact péjoratif sur la survie sans événement et la survie globale en analyse multivariée. Concernant la transfusion en culots érythrocytaires, les résultats ne sont pas significatifs, mais on constate tout de même une tendance identique pour des supports transfusionnels ≥ 4 CGA. Le besoin transfusionnel est un reflet la reconstitution hématologique. Les données retrouvées dans les articles sont généralement le temps médian entre la greffe et la reconstitution granulocytaire ou

plaquettaire. *Ramirez et al.* ont démontré chez 850 patients qu'une mauvaise reconstitution plaquettaire < 50 G/L à J60 post allogreffe est corrélée à une mortalité liée au traitement accrue et une diminution de la survie globale (*Ramirez et al., Bone marrow transplantation* 2011).

Au bilan des J100, le taux d'Hb a une relation linéaire avec la survie globale. Chaque gain d'un point d'Hb au bilan des J100 augmente la survie globale de 20%. Le taux de globules blancs a une relation linéaire avec la survie sans événement et la survie globale. Le risque de rechute ou décès est divisé par 1,2 pour chaque augmentation du taux de globules blancs d'1 G/L. De plus, la survie globale est améliorée de 23% pour chaque augmentation de GB de 1 G/L. En analyse univariée, un taux de GB $\geq 3,5$ G/L est associé à une amélioration de la survie de 47%.

Le risque de décès ou de rechute est également divisé par 2,1 lorsque le taux de PNN au bilan des J100 post allogreffe est $\geq 2,6$ G/L. Cette dernière donnée ressort également comme facteur pronostique indépendant augmentant la survie sans événement. On retrouve également un impact sur la rechute, avec une diminution de moitié du risque de rechute si le taux de PNN à J100 est $\geq 2,6$ G/L.

Ainsi, la reconstitution hématologique à J100 post allogreffe, notamment le taux de PNN $\geq 2,6$ G/L, semble avoir un rôle pronostique majeur dans notre étude. Une des données de l'hémogramme qui est le plus fréquemment retrouvé comme facteur influençant la survie et la mortalité non liée à la rechute dans la littérature est le chiffre plaquettaire. Étonnement, le taux plaquettaire est le seul paramètre de l'hémogramme pour lequel aucun impact n'a été mis en évidence dans nos analyses, tant sur la survie que sur la rechute. L'étude de *Ramirez et al.* retrouve, chez 850 patients, une mortalité liée au traitement accrue et une diminution de la survie globale lorsque le taux de plaquettes est < 50 G/L à J60 post allogreffe (*Ramirez et al., Bone marrow transplantation* 2011). Une étude sur le registre de l'EBMT montre également un impact péjoratif sur la survie sans événement d'une mauvaise reconstitution mégacaryocytaire à J180 post allogreffe (*Malard et al., Biology of blood and marrow transplantation* 2015). L'étude de *Malard et al.* met aussi en évidence un impact de la reconstitution granulocytaire en analyse univariée sur la survie sans événement à J28 ; ce résultat n'est pas confirmé à J42 post greffe (*Malard et al., Biology of blood and marrow transplantation* 2015). A notre connaissance, peu d'études se sont intéressées à l'impact pronostique des paramètres de l'hémogramme réalisé tardivement après la greffe, à l'exception des greffes de sang placentaire. Les données analysées sont principalement le délai entre la greffe et la reconstitution hématologique précoce.

L'évaluation médullaire au bilan de J100 objectivait 96,6% de rémission globale (RC 60,5%, RCi 36,1%) et 3,4% de patients blastiques. Parmi les 4 patients en échec au bilan des J100, seul l'un d'entre eux l'était également à l'évaluation du bilan pré-greffe. La répartition des réponses est comparable au bilan pré-greffe. La qualité de la réponse médullaire au bilan des J100 n'a pas de répercussion sur la survie ou la rechute dans notre étude (en dehors bien sûr d'être blastique, qui entre dans la définition d'un événement et de la rechute). Nous n'avons pas retrouvé d'études qui relatent l'évaluation médullaire en post greffe. Les paramètres analysés sont majoritairement le temps à la reconstitution hématologique périphérique (hémogramme) comme cité ci-dessus.

Au total, un examen aussi simple que l'hémogramme à J100 post allogreffe est un facteur prédictif important sur la survie sans événement, la survie globale et l'incidence de rechute pour les LAM allogreffées en RC1.

Le chimérisme médian à J30 était de 100%, à J60 de 99% et à J90 de 100%. A J90, seuls 11,3% des patients avaient un chimérisme mixte inférieur à 95%. Une valeur de chimérisme à J90 inférieur à 100% augmente significativement le risque de rechute de 69% en analyse univariée ($p=0,028$). Les valeurs du chimérisme étaient renseignées pour la moitié des sujets de notre cohorte, une grande majorité de nos patients ayant été greffés avant la réalisation de cette technique en routine dans notre centre. Désormais le chimérisme est réalisé de façon systématique dans le suivi de la prise de greffe à J30, J60 et J90, selon les recommandations. Son rôle est principalement pronostic sur la rechute (Bader et al., *Bone marrow transplantation* 1998; Bader et al., *Journal of clinical oncology* 2004; Lamba et al., *Leukemia* 2004). Le seuil de 95% est habituellement utilisé pour distinguer les chimérismes complets des chimérismes mixtes. Toutefois, la valeur de chimérisme de 100% est plus discriminante dans notre étude. Comme cité précédemment, plusieurs équipes adoptent des attitudes interventionnelles devant la baisse du chimérisme, notamment par la modulation de l'immunosuppression ou l'infusion de lymphocytes du donneur (DLI : *Donor Lymphocyte Injection*) (Dominietto et al., *Blood* 2007; Rettinger et al., *Blood* 2011; Yan et al., *Blood* 2012). Ces DLI permettent de potentialiser l'effet du greffon contre la leucémie (GVL) et de récupérer un chimérisme complet chez des sujets à haut risque de rechute.

L'incidence de rejet dans notre série est de 4,4%, il s'agit uniquement de rejets secondaires. L'incidence des rejets est très variable en fonction des séries et dépend de l'hémopathie initiale, du type de conditionnement, de la prophylaxie de la GVH utilisée, etc. Elle est généralement comprise entre 1 et 10% (Anasetti et al., *The New England journal of medicine* 1989; Locatelli et al., *Expert opinion on pharmacotherapy* 2014). Le rejet ne ressort pas comme un facteur influençant la survie dans notre étude, probablement à cause du faible effectif. En revanche, il augmente de 7,66 la mortalité non liée à la rechute. Cette donnée est bien entendu à interpréter avec beaucoup de réserves.

Pour l'ensemble de nos patients, la prophylaxie de la GVH comprenait de la ciclosporine. Les autres traitements immunosuppresseurs étaient représentés à 23,2% par le mycophénolate mofétil et à 48,9% par le méthotrexate.

L'incidence globale de GVH dans notre cohorte est de 76%, avec 57,9% de GVH aiguë et 47,1% de GVH chronique. Parmi les patients ayant fait au moins un épisode de GVH aiguë, 38,8% ont fait au moins un épisode de grade II à IV nécessitant la mise en place d'un traitement spécifique. Dans l'ensemble de ces épisodes de GVH aiguë, on dénombre 74,1% de réponse complète, 18,5% de réponse partielle ou cortico-dépendance et 11,1% de GVH réfractaire.

De manière non surprenante, une GVH de grade II à IV et une GVH réfractaire impacte négativement la survie sans événement et la survie globale. Notre recueil n'a pas permis de différencier le nombre de GVH aiguës de grade II aux GVH aiguës sévères de grade III à IV qui sont habituellement les plus péjoratives sur la survie. Le délai médian d'apparition de la GVH aiguë est de 21 jours. Un délai au-delà de 29 jours apparaît comme un facteur protecteur sur l'incidence de rechute en analyse univariée.

Il est difficile de comparer directement nos résultats à d'autres études déjà parues, les populations étudiées, les conditionnements ainsi que les prophylaxies de la GVH étant souvent différents. L'incidence de GVH aiguë a été étudiée dans une large série rétrospective de 2941 patients (Flowers et al., *Blood* 2011). Celle-ci est de 80% pour les GVH de grade II à

IV à 6 mois post allogreffe, toutes pathologies, sources cellulaires confondues, types de donneur ou de conditionnements confondus. Plus spécifiquement dans la LAM en RC1, *Walter et al.* retrouvent une incidence de GVH aigüe de grade II à IV de 70,9% sur une série de 226 patients allogreffés avec un conditionnement myéloablatif, dont la prophylaxie était assurée par ciclosporine et méthotrexate principalement (*Walter et al., Leukemia* 2010). La réponse complète est généralement attendue chez 25 à 40% des patients, tandis qu'environ 25 à 50% d'entre eux évoluent vers une GVH réfractaire (*Deeg, Blood* 2007).

Notre étude recense toutes les GVH chroniques, incluant celles prises en charge avec des traitements topiques. Sur les 47,1% de patients qui ont fait au moins un épisode de GVH chronique, la proportion de GVH extensive est de 25%. Le délai médian d'apparition de la GVH chronique est de 236 jours. Notre étude confirme que la GVH chronique est un facteur protecteur sur la rechute, sur la survie sans évènement et la survie globale en analyse univariée (*Weiden et al., The New England journal of medicine* 1979; *Weiden et al., The New England journal of medicine* 1981). De plus, la GVH chronique ne ressort pas comme un facteur de risque sur la mortalité non liée à la rechute dans notre analyse.

Dans l'étude de *Flowers et al.*, l'incidence de GVH chronique nécessitant des immunosuppresseurs à 2 ans est de 34% (*Flowers et al., Blood* 2011). Pour *Gupta et al.*, l'incidence globale de GVH chronique à 3 ans est de 43% pour un donneur apparenté et de 59% pour un donneur non apparenté sur une série de 584 patients atteints de LAM allogreffés en RC1 (*Gupta et al., Blood* 2010). Là encore, la comparaison de nos résultats avec d'autres séries est délicate, de par les différences de populations, mais également devant des critères relevés de la GVH chronique variant d'une étude à l'autre.

Au total, même s'il est possible que l'incidence de GVH soit sous-estimée dans notre étude, la toxicité immunologique induite par notre activité de greffe paraît tout à fait acceptable en comparaison aux autres centres.

Le délai médian d'arrêt de la ciclosporine était de 173 jours, la principale cause d'arrêt étant la fin du traitement immunosuppresseur dans 48,5% des cas. L'arrêt de la ciclosporine au-delà du 170^e jour post allogreffe sort comme un facteur pronostique indépendant sur la survie globale et la rechute. Les patients ayant une GVH en post allogreffe ont généralement un traitement prolongé par ciclosporine. La présence d'une GVH, notamment chronique, est également un facteur protecteur sur la survie et la rechute dans notre étude. De plus, les patients à haut risque de rechute ou en rechute post greffe immédiat ont un arrêt précoce de la ciclosporine afin de potentialiser la réaction du greffon contre la leucémie. De ce fait, la date d'arrêt de la ciclosporine comporte plusieurs facteurs confondants pouvant expliquer son influence sur la survie et sur la rechute.

Des résultats similaires ont été retrouvés avec un délai d'arrêt des traitements immunosuppresseurs au-delà de 490 jours dans notre étude. Cependant ces résultats sont moins puissants car uniquement retrouvés en analyse univariée sur la survie sans évènement et la survie globale, ils ne ressortent pas sur les analyses de rechute. Dans cette analyse, la date d'arrêt des immunosuppresseurs n'était renseignée qu'en cas de GVH chronique, l'interprétation est donc différente.

L'incidence des infections bactériennes était de 35,5% dans notre série, avec un délai médian d'apparition des infections à 67 jours. Parmi les patients ayant fait une infection tardive à plus de 70 jours, 84,2% d'entre eux avaient fait au moins un épisode de GVH aigüe ou chronique. Cette proportion importante est le reflet de l'immunodépression des patients présentant une GVH. Pour autant, l'infection bactérienne n'apparaît pas comme un facteur de risque sur la mortalité non liée à la rechute dans notre étude.

L'incidence d'infection virale était de 56,4% avec un délai médian de 45 jours. La mortalité non liée à la rechute est augmentée significativement par 3,82 en cas d'infection virale ($p=0,007$), que cette infection soit à CMV ou non. Comme discuté précédemment, l'infection virale est également associée à une augmentation de la survie et une diminution de la rechute.

L'incidence des infections fongiques était de 18,6%, le délai médian d'apparition était de 74 jours, avec 6,4% d'infection aspergillaire. Malgré la faible incidence d'infection à *Aspergillus* spp., elle ressort comme un facteur de risque important sur la mortalité non liée à la rechute, avec un risque majoré de 4,62. Cette incidence d'infection fongique est plus importante que la plupart des études, car nous avons relevé toute documentation fongique, y compris les colonisations des selles retrouvées sur les analyses de coprocultures. La proportion d'infection à *Aspergillus* spp. n'est toutefois pas surreprésentée dans notre série, mais la surmortalité engendrée en bien retrouvée (Caira et al., *European journal of haematology* 2008; Kontoyiannis et al., *Clinical infectious diseases* 2010).

Les infections parasitaires ont touché 6,6% des patients de notre série. Il ne s'agissait que d'infections/réactivations à toxoplasmose, nous n'avons eu aucune infection à pneumocystose. Ces infections parasitaires ne ressortent pas comme un facteur de risque sur la mortalité non liée à la rechute. Cette incidence est très proche de ce qui est relevé dans la littérature (Martino et al., *Clinical infectious diseases* 2005; Meers et al., *Clinical infectious diseases* 2010). Cette infection est fortement liée à la GVH, puisque dans chacune de ces études, plus de 60% des patients avaient un antécédent de GVH aigüe.

L'ensemble de nos patients bénéficiait d'une prophylaxie du SOS par de l'héparine non fractionnée à faible dose, en accord avec les protocoles du service (Attal et al., *Blood* 1992). Pour autant, l'incidence de SOS est très faible dans notre étude, puisqu'un seul patient a eu un SOS diagnostiqué et traité par défibrotide (soit une incidence de 0,7%) avec un délai d'apparition tardif au 59^e jour post allogreffe. La littérature décrit une incidence entre 8 et 13% habituellement (Carreras et al., *Blood* 1998; Coppell et al., *Biology of blood and marrow transplantation* 2010). Notre recueil rétrospectif sous-estime probablement l'incidence de SOS. Une autre explication plausible est un sous-diagnostic de cette complication, le diagnostic étant parfois difficile à affirmer. Le devenir de ce seul patient étant péjoratif, le SOS impacte négativement la survie sans événement, la survie globale ainsi que la mortalité non liée à la rechute en analyse univariée.

Dans notre cohorte, les cancers secondaires représentent 5% des complications en post allogreffe, sans impact sur la mortalité non liée à la rechute. Cette incidence est là encore probablement sous-estimée, notamment en ce qui concerne la survenue de carcinomes cutanés.

Au total, la mortalité non liée à la rechute est à 12,9% pour notre série de 140 patients de LAM allogreffées en RC1. Ce taux, reflétant la toxicité liée à la procédure, semble tout à fait acceptable et comparable à ce qui est décrit dans la littérature. *Cornelissen et al.* décrivent un taux de mortalité lié au traitement de 21% dans une cohorte de 2287 sujets atteints de LAM

allogreffés en RC1 entre 1987 et 2004 (Cornelissen et al., *Blood* 2007). Dans l'étude de Schetelig et al., la mortalité non liée à la rechute varie de 17% à 26% en fonction du sous-groupe de la classification ELN pour les LAM allogreffés en RC1 (Schetelig et al., *Leukemia* 2014).

Sur notre période d'étude, le taux de rechute est de 30%, avec un taux de décès global à 42,9%. Les principales causes de décès sont : l'évolution de la LAM à 58,3%, une infection à 30%, une réaction du greffon contre l'hôte à 20%, une hémorragie à 6,7%, une iatrogénie à 3,3%, un cancer secondaire à 3,3% et des causes autres à 8,3% comprenant des rejets, une microangiopathie thrombotique et une cirrhose hépatique.

Ainsi, même si nous n'avons pas pu démontrer que l'effet pronostique sur la survie des marqueurs cytogénétiques et moléculaires au diagnostic persistent au décours de la greffe, leur influence néfaste sur la rechute reste bien présente. Les facteurs cytogénétiques et moléculaires de bon pronostic initiaux de la LAM ne sont pas prédictifs d'un effet bénéfique de l'allogreffe. Il est difficile de préciser par notre étude rétrospective le groupe de patients parmi les LAM en RC1 qui bénéficierait significativement de la procédure d'allogreffe. Cette étude nous permet d'avoir un reflet de notre activité, qui est conforme aux recommandations nationales et internationales pour la prise en charge des LAM en première rémission complète. De plus, nos résultats sont tout à fait satisfaisants concernant l'incidence des complications post allogreffe et la mortalité liée à cette procédure comparativement aux résultats précédemment publiés. Cela a par ailleurs été noté lors de l'audit de l'Agence de la Biomédecine, qui a été réalisé dans tous les centres français d'allogreffe en 2011. Notre centre réalisait alors le taux de mortalité liée à la procédure le plus faible de France.

Notre base de données comporte 263 items avec des possibilités de commentaires ; ils ont été renseignés pour ces 140 patients. D'autres patients ont été inclus dans la base depuis ce travail, dans l'objectif d'autres travaux faisant état de notre activité. Parmi ces projets, l'un concerne le devenir des patients atteints de LAM ou de syndromes myéloprolifératifs allogreffés à partir d'un conditionnement séquentiel. L'autre projet porte sur le devenir des patients allogreffés dans notre centre pour un myélofibrose primitive, récemment mené par le Dr Borel.

Nous souhaitons désormais renseigner cette base de données d'allogreffe de manière prospective, pour tous les patients recevant une allogreffe de CSH dans le service d'hématologie du CHU de Toulouse. Cela nous permettrait de participer de manière active à des projets locaux ou nationaux concernant l'activité d'allogreffe.

CONCLUSION

Le rôle de l'allogreffe en traitement de post induction pour les patients atteints de leucémie aigüe myéloblastique est sans cesse repositionné par la découverte de nouveaux marqueurs pronostiques cytogénétiques ou moléculaires. Les études actuelles tendent à démontrer que l'allogreffe est une thérapeutique à privilégier par rapport à la chimiothérapie chez les patients ayant une cytogénétique ou une biologie moléculaire de pronostic intermédiaire ou défavorable.

Nous avons étudié l'impact de ces mutations sur le devenir en post allogreffe. En parallèle, nous avons souhaité préciser les facteurs pronostiques de survie sans rechute, de survie globale et de rechute au moment de l'allogreffe en intégrant les paramètres classiques déjà connus des LAM, des facteurs pronostiques plus récents mais aussi des paramètres plus spécifiques à l'allogreffe. Nous avons enfin établi l'incidence des complications survenant en post allogreffe et leur impact sur la survie et mortalité non liée à la rechute.

Notre série porte sur 140 patients traités pour une LAM entre 2000 et 2012 au CHU de Toulouse ayant bénéficié d'une allogreffe en première rémission complète. La présence d'une mutation *FLT3-ITD* sans mutation de *NPM1* ressort comme un facteur péjoratif sur la survie sans événement en analyse univariée. Une cytogénétique défavorable, une classification défavorable selon la classification *European LeukemiaNet* augmentent l'incidence de rechute sans impacter la survie de manière significative.

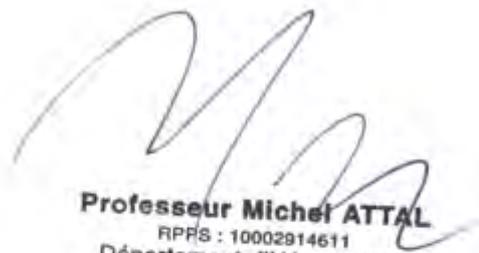
D'autres paramètres liés à l'allogreffe montrent un intérêt pronostique dans notre cohorte. Le taux de polynucléaires à J100, le délai d'arrêt de la ciclosporine, une infection virale et une réaction aigüe du greffon contre l'hôte réfractaire sont des facteurs indépendants influençant la survie sans événement. La survie globale est, quant à elle, corrélée à des facteurs indépendants tels que : l'âge du donneur, le délai d'arrêt de la ciclosporine, une infection virale, une réaction aigüe du greffon contre de l'hôte de grade II à IV.

Nous avons mis en évidence l'impact pronostique péjoratif des patients greffés avec un statut sérologique CMV-/- comparé au reste de la population, en analyse univariée sur la survie sans événement, la survie globale et l'incidence de rechute. Ces analyses rejoignent des données récentes mais encore nouvelles de la littérature.

Les incidences des complications immunologiques, infectieuses ou autres complications classiques post allogreffe sont comparables aux incidences décrites dans la littérature. Certaines de ces complications ressortent comme des facteurs de risque de mortalité non liée à la rechute comme : le rejet, l'infection virale qu'elle soit à CMV ou non, l'infection fongique et la survenue d'un syndrome d'obstruction sinusoidal. La mortalité globale non liée à la rechute dans notre étude est tout à fait acceptable à hauteur de 12,9%.

Sur notre période d'étude, le taux de rechute est de 30%, avec un taux de décès global à 42,9%, dont les principales causes sont des causes classiques de décès en post allogreffe (évolution de la maladie, infections, réaction du greffon contre l'hôte, hémorragie, iatrogénie, cancer secondaire, etc.).

Au total, dans notre cohorte de 140 patients, les facteurs pronostiques cytogénétiques et moléculaires déterminants au diagnostic semblent peu influencer la survie en post allogreffe du fait probablement d'un effectif réduit. En revanche, le risque de rechute persiste en fonction du profil cytogénétique et de la classification ELN. Certaines études proposent de réduire ce risque en adaptant la prise en charge thérapeutique en post allogreffe à l'aide notamment d'immunothérapies, de thérapies cellulaires ou de thérapeutiques ciblées. Une attitude interventionnelle en post allogreffe est donc à discuter chez les patients à haut risque de rechute.



Professeur Michel ATTAL
RPPS : 10002914611
Département d'Hématologie
I. U. C. T - O. 1 avenue Irène Joliot-Curie
31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. 05 31 15 61 89

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan



J.P. VINEL

BIBLIOGRAPHIE

Abdel-Wahab, O., Mullally, A., Hedvat, C., Garcia-Manero, G., Patel, J., Wadleigh, M., Malinge, S., Yao, J., Kilpivaara, O., Bhat, R., *et al.* (2009). Genetic characterization of TET1, TET2, and TET3 alterations in myeloid malignancies. *Blood* *114*, 144-147.

Alousi, A.M., Weisdorf, D.J., Logan, B.R., Bolanos-Meade, J., Carter, S., Difronzo, N., Pasquini, M., Goldstein, S.C., Ho, V.T., Hayes-Lattin, B., *et al.* (2009). Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood* *114*, 511-517.

Alyea, E.P., Kim, H.T., Ho, V., Cutler, C., Gribben, J., DeAngelo, D.J., Lee, S.J., Windawi, S., Ritz, J., Stone, R.M., *et al.* (2005). Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood* *105*, 1810-1814.

Anasetti, C., Amos, D., Beatty, P.G., Appelbaum, F.R., Bensinger, W., Buckner, C.D., Clift, R., Doney, K., Martin, P.J., Mickelson, E., *et al.* (1989). Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *The New England journal of medicine* *320*, 197-204.

Anasetti, C., Logan, B.R., Lee, S.J., Waller, E.K., Weisdorf, D.J., Wingard, J.R., Cutler, C.S., Westervelt, P., Woolfrey, A., Couban, S., *et al.* (2012). Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *The New England journal of medicine* *367*, 1487-1496.

Aoudjhane, M., Labopin, M., Gorin, N.C., Shimoni, A., Ruutu, T., Kolb, H.J., Frassoni, F., Boiron, J.M., Yin, J.L., Finke, J., *et al.* (2005). Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* *19*, 2304-2312.

Aslanyan, M.G., Kroeze, L.I., Langemeijer, S.M., Koorenhof-Scheele, T.N., Massop, M., van Hoogen, P., Stevens-Linders, E., van de Locht, L.T., Tonnissen, E., van der Heijden, A., *et al.* (2014). Clinical and biological impact of TET2 mutations and expression in younger adult AML patients treated within the EORTC/GIMEMA AML-12 clinical trial. *Annals of hematology* *93*, 1401-1412.

Attal, M., Huguet, F., Rubie, H., Huynh, A., Charlet, J.P., Payen, J.L., Voigt, J.J., Brousset, P., Selves, J., Muller, C., *et al.* (1992). Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial. *Blood* *79*, 2834-2840.

Au, W.Y., Ma, E.S., Lee, T.L., Ha, S.Y., Fung, A.T., Lie, A.K., and Kwong, Y.L. (2007). Successful treatment of thrombotic microangiopathy after haematopoietic stem cell transplantation with rituximab. *British journal of haematology* *137*, 475-478.

Aversa, F., Tabilio, A., Terenzi, A., Velardi, A., Falzetti, F., Giannoni, C., Iacucci, R., Zei, T., Martelli, M.P., Gambelunghe, C., *et al.* (1994). Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical "three-loci" incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant

human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. *Blood* 84, 3948-3955.

Aversa, F., Tabilio, A., Velardi, A., Cunningham, I., Terenzi, A., Falzetti, F., Ruggeri, L., Barbabietola, G., Aristei, C., Latini, P., *et al.* (1998). Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *The New England journal of medicine* 339, 1186-1193.

Ayuk, F., Zabelina, T., Wortmann, F., Alchalby, H., Wolschke, C., Lellek, H., Bacher, U., Zander, A., and Kroger, N. (2013). Donor choice according to age for allo-SCT for AML in complete remission. *Bone marrow transplantation* 48, 1028-1032.

Azoulay, D., Castaing, D., Lemoine, A., Hargreaves, G.M., and Bismuth, H. (2000). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for severe veno-occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 25, 987-992.

Bacher, U., Haferlach, C., Kern, W., Haferlach, T., and Schnittger, S. (2008). Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters--an analysis of 3082 patients. *Blood* 111, 2527-2537.

Bader, P., Beck, J., Frey, A., Schlegel, P.G., Hebarth, H., Handgretinger, R., Einsele, H., Niemeyer, C., Benda, N., Faul, C., *et al.* (1998). Serial and quantitative analysis of mixed hematopoietic chimerism by PCR in patients with acute leukemias allows the prediction of relapse after allogeneic BMT. *Bone marrow transplantation* 21, 487-495.

Bader, P., Kreyenberg, H., Hoelle, W., Dueckers, G., Handgretinger, R., Lang, P., Kremens, B., Dilloo, D., Sykora, K.W., Schrappe, M., *et al.* (2004). Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22, 1696-1705.

Baer, M.R., Stewart, C.C., Lawrence, D., Arthur, D.C., Byrd, J.C., Davey, F.R., Schiffer, C.A., and Bloomfield, C.D. (1997). Expression of the neural cell adhesion molecule CD56 is associated with short remission duration and survival in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22). *Blood* 90, 1643-1648.

Baker, W.J., Royer, G.L., Jr., and Weiss, R.B. (1991). Cytarabine and neurologic toxicity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 9, 679-693.

Barker, C.C., Butzner, J.D., Anderson, R.A., Brant, R., and Sauve, R.S. (2003). Incidence, survival and risk factors for the development of veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone marrow transplantation* 32, 79-87.

Barker, J.N., Weisdorf, D.J., DeFor, T.E., Blazar, B.R., McGlave, P.B., Miller, J.S., Verfaillie, C.M., and Wagner, J.E. (2005). Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 105, 1343-1347.

Batts, E.D., and Lazarus, H.M. (2007). Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone marrow transplantation* 40, 709-719.

Beatty, P.G., Clift, R.A., Mickelson, E.M., Nisperos, B.B., Flournoy, N., Martin, P.J., Sanders, J.E., Stewart, P., Buckner, C.D., Storb, R., *et al.* (1985). Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *The New England journal of medicine* 313, 765-771.

Bene, M.C. (2005). Immunophenotyping of acute leukaemias. *Immunology letters* 98, 9-21.

Bene, M.C., Bernier, M., Castoldi, G., Faure, G.C., Knapp, W., Ludwig, W.D., Matutes, E., Orfao, A., and van't Veer, M. (1999). Impact of immunophenotyping on management of acute leukemias. *Haematologica* 84, 1024-1034.

Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D.A., Gralnick, H.R., and Sultan, C. (1976). Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *British journal of haematology* 33, 451-458.

Bensinger, W.I., Martin, P.J., Storer, B., Clift, R., Forman, S.J., Negrin, R., Kashyap, A., Flowers, M.E., Lilleby, K., Chauncey, T.R., *et al.* (2001). Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *The New England journal of medicine* 344, 175-181.

Bertoli, S., Bories, P., Bene, M.C., Daliphard, S., Lioure, B., Pigneux, A., Vey, N., Delaunay, J., Leymarie, V., Luquet, I., *et al.* (2014). Prognostic impact of day 15 blast clearance in risk-adapted remission induction chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: long-term results of the multicenter prospective LAM-2001 trial by the GOELAMS study group. *Haematologica* 99, 46-53.

Bishop, J.F., Lowenthal, R.M., Joshua, D., Matthews, J.P., Todd, D., Cobcroft, R., Whiteside, M.G., Kronenberg, H., Ma, D., Dodds, A., *et al.* (1990). Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Australian Leukemia Study Group. *Blood* 75, 27-32.

Bishop, J.F., Matthews, J.P., Young, G.A., Szer, J., Gillett, A., Joshua, D., Bradstock, K., Enno, A., Wolf, M.M., Fox, R., *et al.* (1996). A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 87, 1710-1717.

Bochtler, W., Maiers, M., Bakker, J.N., Baier, D.M., Hofmann, J.A., Pingel, J., Rist, H.G., Oudshoorn, M., Marsh, S.G., Muller, C.R., *et al.* (2013). An update to the HLA Nomenclature Guidelines of the World Marrow Donor Association, 2012. *Bone marrow transplantation* 48, 1387-1388.

Boeckh, M., and Ljungman, P. (2009). How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 113, 5711-5719.

Boissel, N., Nibourel, O., Renneville, A., Huchette, P., Dombret, H., and Preudhomme, C. (2011). Differential prognosis impact of IDH2 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood* 117, 3696-3697.

Borer, R.A., Lehner, C.F., Eppenberger, H.M., and Nigg, E.A. (1989). Major nucleolar proteins shuttle between nucleus and cytoplasm. *Cell* 56, 379-390.

Bornhauser, M., Illmer, T., Schaich, M., Soucek, S., Ehninger, G., Thiede, C., and group, A.S.s. (2007). Improved outcome after stem-cell transplantation in FLT3/ITD-positive AML. *Blood* 109, 2264-2265; author reply 2265.

Bornhauser, M., Kienast, J., Trensche, R., Burchert, A., Hegenbart, U., Stadler, M., Baurmann, H., Schafer-Eckart, K., Holler, E., Kroger, N., *et al.* (2012). Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *The lancet oncology* *13*, 1035-1044.

Bowden, R.A., Sayers, M., Flournoy, N., Newton, B., Banaji, M., Thomas, E.D., and Meyers, J.D. (1986). Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *The New England journal of medicine* *314*, 1006-1010.

Brown, S.A., Goringe, A., Fegan, C., Davies, S.V., Giddings, J., Whittaker, J.A., Burnett, A.K., and Poynton, C.H. (1998). Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* *22*, 281-284.

Brunet, S., Labopin, M., Esteve, J., Cornelissen, J., Socie, G., Iori, A.P., Verdonck, L.F., Volin, L., Gratwohl, A., Sierra, J., *et al.* (2012). Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* *30*, 735-741.

Burnett, A.K., Russell, N.H., Hills, R.K., Hunter, A.E., Kjeldsen, L., Yin, J., Gibson, B.E., Wheatley, K., and Milligan, D. (2013). Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* *31*, 3360-3368.

Byrd, J.C., Mrozek, K., Dodge, R.K., Carroll, A.J., Edwards, C.G., Arthur, D.C., Pettenati, M.J., Patil, S.R., Rao, K.W., Watson, M.S., *et al.* (2002). Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* *100*, 4325-4336.

Caira, M., Girmenia, C., Fadda, R.M., Mitra, M.E., Picardi, M., Van Lint, M.T., Nosari, A., Candoni, A., Bonini, A., Mattei, D., *et al.* (2008). Invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia and in those submitted to allogeneic hemopoietic stem cell transplant: who is at highest risk? *European journal of haematology* *81*, 242-243.

Cairolì, R., Beghini, A., Grillo, G., Nadali, G., Elice, F., Ripamonti, C.B., Colapietro, P., Nichelatti, M., Pezzetti, L., Lunghi, M., *et al.* (2006). Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. *Blood* *107*, 3463-3468.

Care, R.S., Valk, P.J., Goodeve, A.C., Abu-Duhier, F.M., Geertsma-Kleinekoort, W.M., Wilson, G.A., Gari, M.A., Peake, I.R., Lowenberg, B., and Reilly, J.T. (2003). Incidence and prognosis of c-KIT and FLT3 mutations in core binding factor (CBF) acute myeloid leukaemias. *British journal of haematology* *121*, 775-777.

Carreras, E., Bertz, H., Arcese, W., Vernant, J.P., Tomas, J.F., Hagglund, H., Bandini, G., Esperou, H., Russell, J., de la Rubia, J., *et al.* (1998). Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. Blood* *92*, 3599-3604.

Champlin, R.E., Schmitz, N., Horowitz, M.M., Chappuis, B., Chopra, R., Cornelissen, J.J., Gale, R.P., Goldman, J.M., Loberiza, F.R., Jr., Hertenstein, B., *et al.* (2000). Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 95, 3702-3709.

Chang, H., Yeung, J., Brandwein, J., and Yi, Q.L. (2007). CD7 expression predicts poor disease free survival and post-remission survival in patients with acute myeloid leukemia and normal karyotype. *Leukemia research* 31, 157-162.

Chang, Y.J., Weng, C.L., Sun, L.X., and Zhao, Y.T. (2012). Allogeneic bone marrow transplantation compared to peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of hematologic malignancies: a meta-analysis based on time-to-event data from randomized controlled trials. *Annals of hematology* 91, 427-437.

Chen, X., Xie, H., Wood, B.L., Walter, R.B., Pagel, J.M., Becker, P.S., Sandhu, V.K., Abkowitz, J.L., Appelbaum, F.R., and Estey, E.H. (2015). Relation of clinical response and minimal residual disease and their prognostic impact on outcome in acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33, 1258-1264.

Cheson, B.D., Bennett, J.M., Kopecky, K.J., Buchner, T., Willman, C.L., Estey, E.H., Schiffer, C.A., Doehner, H., Tallman, M.S., Lister, T.A., *et al.* (2003). Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21, 4642-4649.

Chevallier, P., Fornecker, L., Lioure, B., Bene, M.C., Pigneux, A., Recher, C., Witz, B., Fegueux, N., Bulabois, C.E., Daliphard, S., *et al.* (2010). Tandem versus single autologous peripheral blood stem cell transplantation as post-remission therapy in adult acute myeloid leukemia patients under 60 in first complete remission: results of the multicenter prospective phase III GOELAMS LAM-2001 trial. *Leukemia* 24, 1380-1385.

Chevallier, P., Labopin, M., Socie, G., Tabrizi, R., Furst, S., Lioure, B., Guillaume, T., Delaunay, J., de La Tour, R.P., Vigouroux, S., *et al.* (2014). Results from a clofarabine-busulfan-containing, reduced-toxicity conditioning regimen prior to allogeneic stem cell transplantation: the phase 2 prospective CLORIC trial. *Haematologica* 99, 1486-1491.

Chopra, R., Eaton, J.D., Grassi, A., Potter, M., Shaw, B., Salat, C., Neumeister, P., Finazzi, G., Iacobelli, M., Bowyer, K., *et al.* (2000). Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: results of the European compassionate-use study. *British journal of haematology* 111, 1122-1129.

Chou, S.C., Tang, J.L., Hou, H.A., Chou, W.C., Hu, F.C., Chen, C.Y., Yao, M., Ko, B.S., Huang, S.Y., Tsay, W., *et al.* (2014). Prognostic implication of gene mutations on overall survival in the adult acute myeloid leukemia patients receiving or not receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Leukemia research* 38, 1278-1284.

Chou, W.C., Chou, S.C., Liu, C.Y., Chen, C.Y., Hou, H.A., Kuo, Y.Y., Lee, M.C., Ko, B.S., Tang, J.L., Yao, M., *et al.* (2011). TET2 mutation is an unfavorable prognostic factor in acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics. *Blood* 118, 3803-3810.

Chou, W.C., Huang, H.H., Hou, H.A., Chen, C.Y., Tang, J.L., Yao, M., Tsay, W., Ko, B.S., Wu, S.J., Huang, S.Y., *et al.* (2010). Distinct clinical and biological features of de novo acute myeloid leukemia with additional sex comb-like 1 (ASXL1) mutations. *Blood* 116, 4086-4094.

Chou, W.C., Tang, J.L., Wu, S.J., Tsay, W., Yao, M., Huang, S.Y., Huang, K.C., Chen, C.Y., Huang, C.F., and Tien, H.F. (2007). Clinical implications of minimal residual disease monitoring by quantitative polymerase chain reaction in acute myeloid leukemia patients bearing nucleophosmin (NPM1) mutations. *Leukemia* 21, 998-1004.

Clift, R.A., Hansen, J.A., Thomas, E.D., Buckner, C.D., Sanders, J.E., Mickelson, E.M., Storb, R., Johnson, F.L., Singer, J.W., and Goodell, B.W. (1979). Marrow transplantation from donors other than HLA-identical siblings. *Transplantation* 28, 235-242.

Coppell, J.A., Richardson, P.G., Soiffer, R., Martin, P.L., Kernan, N.A., Chen, A., Guinan, E., Vogelsang, G., Krishnan, A., Giralt, S., *et al.* (2010). Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 16, 157-168.

Corbacioglu, S., Cesaro, S., Faraci, M., Valteau-Couanet, D., Gruhn, B., Rovelli, A., Boelens, J.J., Hewitt, A., Schrum, J., Schulz, A.S., *et al.* (2012). Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 379, 1301-1309.

Cornelissen, J.J., van Putten, W.L., Verdonck, L.F., Theobald, M., Jacky, E., Daenen, S.M., van Marwijk Kooy, M., Wijermans, P., Schouten, H., Huijgens, P.C., *et al.* (2007). Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* 109, 3658-3666.

Cornelissen, J.J., Versluis, J., Passweg, J.R., van Putten, W.L., Manz, M.G., Maertens, J., Beverloo, H.B., Valk, P.J., van Marwijk Kooy, M., Wijermans, P.W., *et al.* (2014). Comparative therapeutic value of post-remission approaches in patients with acute myeloid leukemia aged 40-60 years. *Leukemia*.

Corti, P., Uderzo, C., Tagliabue, A., Della Volpe, A., Annaloro, C., Tagliaferri, E., and Balduzzi, A. (2002). Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* 29, 542-543.

Craddock, C., Labopin, M., Pillai, S., Finke, J., Bunjes, D., Greinix, H., Ehninger, G., Steckel, N.K., Zander, A.R., Schwerdtfeger, R., *et al.* (2011). Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 25, 808-813.

Cragg, L., Blazar, B.R., Defor, T., Kolatker, N., Miller, W., Kersey, J., Ramsay, M., McGlave, P., Filipovich, A., and Weisdorf, D. (2000). A randomized trial comparing prednisone with antithymocyte globulin/prednisone as an initial systemic therapy for moderately severe acute graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 6, 441-447.

Curtis, R.E., Travis, L.B., Rowlings, P.A., Socie, G., Kingma, D.W., Banks, P.M., Jaffe, E.S., Sale, G.E., Horowitz, M.M., Witherspoon, R.P., *et al.* (1999). Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 94, 2208-2216.

de Fontbrune, F.S., Galambrun, C., Sirvent, A., Huynh, A., Faguer, S., Nguyen, S., Bay, J.O., Neven, B., Moussi, J., Simon, L., *et al.* (2015). Use of Eculizumab in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Study From the SFGM-TC. *Transplantation*.

de Lima, M., Anagnostopoulos, A., Munsell, M., Shahjahan, M., Ueno, N., Ippoliti, C., Andersson, B.S., Gajewski, J., Couriel, D., Cortes, J., *et al.* (2004). Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* *104*, 865-872.

De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P., Stevens, D.A., Edwards, J.E., Calandra, T., Pappas, P.G., Maertens, J., Lortholary, O., Kauffman, C.A., *et al.* (2008). Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *46*, 1813-1821.

Deeg, H.J. (2007). How I treat refractory acute GVHD. *Blood* *109*, 4119-4126.

DeLeve, L.D., Shulman, H.M., and McDonald, G.B. (2002). Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Seminars in liver disease* *22*, 27-42.

Devillier, R., Bertoli, S., Prebet, T., Huguet, F., Etienne, A., Charbonnier, A., Rey, J., Delabesse, E., D'Incan, E., Huynh, A., *et al.* (2015). Comparison of 60 or 90 mg/m² of daunorubicin in induction therapy for acute myeloid leukemia with intermediate or unfavorable cytogenetics. *American journal of hematology* *90*, E29-30.

Dignan, F.L., Wynn, R.F., Hadzic, N., Karani, J., Quaglia, A., Pagliuca, A., Veys, P., Potter, M.N., Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in, H., British Society for, B., *et al.* (2013). BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology* *163*, 444-457.

Dohner, H., Estey, E.H., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Buchner, T., Burnett, A.K., Dombret, H., Fenaux, P., Grimwade, D., Larson, R.A., *et al.* (2010). Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* *115*, 453-474.

Dohner, K., Schlenk, R.F., Habdank, M., Scholl, C., Rucker, F.G., Corbacioglu, A., Bullinger, L., Frohling, S., and Dohner, H. (2005). Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood* *106*, 3740-3746.

Dombret, H. (2011). Gene mutation and AML pathogenesis. *Blood* *118*, 5366-5367.

Dombret, H., Raffoux, E., and Gardin, C. (2008). Acute myeloid leukemia in the elderly. *Seminars in oncology* *35*, 430-438.

Dominietto, A., Pozzi, S., Miglino, M., Albarracin, F., Piaggio, G., Bertolotti, F., Grasso, R., Zupo, S., Raiola, A.M., Gobbi, M., *et al.* (2007). Donor lymphocyte infusions for the treatment of minimal residual disease in acute leukemia. *Blood* 109, 5063-5064.

Doubek, M., Muzik, J., Szotkowski, T., Koza, V., Cetkovsky, P., Kozak, T., Zak, P., Voglova, J., Struncova, S., Dusek, L., *et al.* (2007). Is FLT3 internal tandem duplication significant indicator for allogeneic transplantation in acute myeloid leukemia? An analysis of patients from the Czech Acute Leukemia Clinical Register (ALERT). *Neoplasma* 54, 89-94.

Dua, A., Zeigler, Z.R., Shaddock, R.K., Nath, R., Andrews, D.F., 3rd, and Agha, M. (1996). Apheresis in grade 4 bone marrow transplant associated thrombotic microangiopathy: a case series. *Journal of clinical apheresis* 11, 176-184.

Duong, H.K., Savani, B.N., Copelan, E., Devine, S., Costa, L.J., Wingard, J.R., Shaughnessy, P., Majhail, N., Perales, M.A., Cutler, C.S., *et al.* (2014). Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*.

Eapen, M., Klein, J.P., Sanz, G.F., Spellman, S., Ruggeri, A., Anasetti, C., Brown, M., Champlin, R.E., Garcia-Lopez, J., Hattersely, G., *et al.* (2011). Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis. *The lancet oncology* 12, 1214-1221.

Eapen, M., Rocha, V., Sanz, G., Scaradavou, A., Zhang, M.J., Arcese, W., Sirvent, A., Champlin, R.E., Chao, N., Gee, A.P., *et al.* (2010). Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *The lancet oncology* 11, 653-660.

Elmaagacli, A.H., Steckel, N.K., Koldehoff, M., Hegerfeldt, Y., Trenchel, R., Ditschkowski, M., Christoph, S., Gromke, T., Kordelas, L., Ottinger, H.D., *et al.* (2011). Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood* 118, 1402-1412.

ElSawy, M., Storer, B.E., Pulsipher, M.A., Maziarz, R.T., Bhatia, S., Maris, M.B., Syrjala, K.L., Martin, P.J., Maloney, D.G., Sandmaier, B.M., *et al.* (2015). Multi-centre validation of the prognostic value of the haematopoietic cell transplantation- specific comorbidity index among recipient of allogeneic haematopoietic cell transplantation. *British journal of haematology*.

Estey, E., and Dohner, H. (2006). Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 368, 1894-1907.

Estey, E.H. (2014). Acute myeloid leukemia: 2014 update on risk-stratification and management. *American journal of hematology* 89, 1063-1081.

Estey, E.H., Thall, P.F., Cortes, J.E., Giles, F.J., O'Brien, S., Pierce, S.A., Wang, X., Kantarjian, H.M., and Beran, M. (2001). Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood* 98, 3575-3583.

Falini, B., Mecucci, C., Tiacci, E., Alcalay, M., Rosati, R., Pasqualucci, L., La Starza, R., Diverio, D., Colombo, E., Santucci, A., *et al.* (2005). Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *The New England journal of medicine* *352*, 254-266.

Falkenburg, J.H., van de Corput, L., Marijt, E.W., and Willemze, R. (2003). Minor histocompatibility antigens in human stem cell transplantation. *Experimental hematology* *31*, 743-751.

Fernandez, H.F., Sun, Z., Yao, X., Litzow, M.R., Luger, S.M., Paietta, E.M., Racevskis, J., Dewald, G.W., Ketterling, R.P., Bennett, J.M., *et al.* (2009). Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *The New England journal of medicine* *361*, 1249-1259.

Ferrara, F., Izzo, T., Criscuolo, C., Riccardi, C., Muccioli, G., Viola, A., Pane, F., and Palmieri, S. (2010). Favorable outcome in patients with acute myelogenous leukemia with the nucleophosmin gene mutation autografted after conditioning with high-dose continuous infusion of idarubicin and busulfan. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *16*, 1018-1024.

Ferrara, J.L., Cooke, K.R., Pan, L., and Krenger, W. (1996). The immunopathophysiology of acute graft-versus-host-disease. *Stem cells* *14*, 473-489.

Filipovich, A.H., Weisdorf, D., Pavletic, S., Socie, G., Wingard, J.R., Lee, S.J., Martin, P., Chien, J., Przepiorka, D., Couriel, D., *et al.* (2005). 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *11*, 945-956.

Fleischhauer, K., Shaw, B.E., Gooley, T., Malkki, M., Bardy, P., Bignon, J.D., Dubois, V., Horowitz, M.M., Madrigal, J.A., Morishima, Y., *et al.* (2012). Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *The lancet oncology* *13*, 366-374.

Flomenberg, N., Baxter-Lowe, L.A., Confer, D., Fernandez-Vina, M., Filipovich, A., Horowitz, M., Hurley, C., Kollman, C., Anasetti, C., Noreen, H., *et al.* (2004). Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* *104*, 1923-1930.

Flowers, M.E., Inamoto, Y., Carpenter, P.A., Lee, S.J., Kiem, H.P., Petersdorf, E.W., Pereira, S.E., Nash, R.A., Mielcarek, M., Fero, M.L., *et al.* (2011). Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* *117*, 3214-3219.

Flowers, M.E., and Martin, P.J. (2015). How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* *125*, 606-615.

Ford, C.E., Hamerton, J.L., Barnes, D.W., and Loutit, J.F. (1956). Cytological identification of radiation-chimaeras. *Nature* *177*, 452-454.

Foroozofar, N.H., J. R.; Hugh-Jones, K.; Humble, J. G.; James, D. C. O.; Selwyn, S.; Watson, J. G. and Yamamura, M. (1997). Bone-Marrow transplant from an unrelated donor for granulomatous disease. *Lancet*, 210-213.

Gale, R.E., Green, C., Allen, C., Mead, A.J., Burnett, A.K., Hills, R.K., Linch, D.C., and Medical Research Council Adult Leukaemia Working, P. (2008). The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* *111*, 2776-2784.

Gale, R.E., Hills, R., Kottaridis, P.D., Srirangan, S., Wheatley, K., Burnett, A.K., and Linch, D.C. (2005). No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): an analysis of 1135 patients, excluding acute promyelocytic leukemia, from the UK MRC AML10 and 12 trials. *Blood* *106*, 3658-3665.

Gale, R.E., Lamb, K., Allen, C., El-Sharkawi, D., Stowe, C., Jenkinson, S., Tinsley, S., Dickson, G., Burnett, A.K., Hills, R.K., *et al.* (2015). Simpson's Paradox and the Impact of Different DNMT3A Mutations on Outcome in Younger Adults With Acute Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*.

Gale, R.P., Bortin, M.M., van Bekkum, D.W., Biggs, J.C., Dicke, K.A., Gluckman, E., Good, R.A., Hoffmann, R.G., Kay, H.E., Kersey, J.H., *et al.* (1987). Risk factors for acute graft-versus-host disease. *British journal of haematology* *67*, 397-406.

Gardin, C., Turlure, P., Fagot, T., Thomas, X., Terre, C., Contentin, N., Raffoux, E., de Botton, S., Pautas, C., Reman, O., *et al.* (2007). Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood* *109*, 5129-5135.

Gatti, R.A., Meuwissen, H.J., Allen, H.D., Hong, R., and Good, R.A. (1968). Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* *2*, 1366-1369.

George, J.N., Li, X., McMinn, J.R., Terrell, D.R., Vesely, S.K., and Selby, G.B. (2004). Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* *44*, 294-304.

Gerritsen, E.J., Stam, E.D., Hermans, J., van den Berg, H., Haraldsson, A., van Tol, M.J., van den Bergh, R.L., Waaijer, J.L., Kroes, A.C., Kluin, P.M., *et al.* (1996). Risk factors for developing EBV-related B cell lymphoproliferative disorders (BLPD) after non-HLA-identical BMT in children. *Bone marrow transplantation* *18*, 377-382.

Gilliland, D.G., and Griffin, J.D. (2002). The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood* *100*, 1532-1542.

Giralt, S., Ballen, K., Rizzo, D, et al. (2009). Reduced-Intensity Conditioning Regimen Workshop : Defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the Center for International Blood and Marrow Transplant Research Biology of Blood and Marrow Transplantation. Elsevier Science *15*, 367-369.

Giralt, S., Estey, E., Albitar, M., van Besien, K., Rondon, G., Anderlini, P., O'Brien, S., Khouri, I., Gajewski, J., Mehra, R., *et al.* (1997). Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with

purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 89, 4531-4536.

Gluckman, E., Broxmeyer, H.A., Auerbach, A.D., Friedman, H.S., Douglas, G.W., Devergie, A., Esperou, H., Thierry, D., Socie, G., Lehn, P., *et al.* (1989). Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *The New England journal of medicine* 321, 1174-1178.

Gluckman, E., and Rocha, V. (2009). Cord blood transplantation: state of the art. *Haematologica* 94, 451-454.

Gluckman, E., Rocha, V., Boyer-Chammard, A., Locatelli, F., Arcese, W., Pasquini, R., Ortega, J., Souillet, G., Ferreira, E., Laporte, J.P., *et al.* (1997). Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *The New England journal of medicine* 337, 373-381.

Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C.D., Neiman, P.E., Clift, R.A., Lerner, K.G., and Thomas, E.D. (1974). Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 18, 295-304.

Gorin, N.C., Labopin, M., Meloni, G., Pigneux, A., Esteve, J., Mohamad, M., Acute Leukemia Working Party of the European Group for, B., and Marrow, T. (2013). Impact of FLT3 ITD/NPM1 mutation status in adult patients with acute myelocytic leukemia autografted in first remission. *Haematologica* 98, e12-14.

Grant, S. (1998). Ara-C: cellular and molecular pharmacology. *Advances in cancer research* 72, 197-233.

Grassi, A., Micò, C., Oldani, E., Boschini, C., Busca, A., Benedetto, B., Cavattoni, I., Santarone, S., Raimondi, R., Montanari, M., Milone, G., Chiusolo, P., Specchia, G., Guidi, S., Patriarca, F., Bacigalupo, A., Risitano, A. M., Saporiti, G., Pini, M., Pogliani, E. M., Arcese, W., Marotta, G., Carella, A. M., Nagler, A., Corradini, P., Russo, D., Alessandrino, E. P., Torelli, G. F., Mordini, N., ScimèR, Bosi, A., Masciulli, A., Marfisi, R. M., Rambaldi, A. (2015). Myeloablative, reduced toxicity versus standard conditioning in AML: a randomized clinical trial from Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). Abstract EBMT 2015 0003.

Green, C.L., Koo, K.K., Hills, R.K., Burnett, A.K., Linch, D.C., and Gale, R.E. (2010). Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, 2739-2747.

Green, H., Paul, M., Vidal, L., and Leibovici, L. (2007). Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clinic proceedings* 82, 1052-1059.

Green, M.L., Leisenring, W.M., Xie, H., Walter, R.B., Mielcarek, M., Sandmaier, B.M., Riddell, S.R., and Boeckh, M. (2013). CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood* 122, 1316-1324.

Greinix, H.T., van Besien, K., Elmaagacli, A.H., Hillen, U., Grigg, A., Knobler, R., Parenti, D., Reddy, V., Theunissen, K., Michallet, M., *et al.* (2011). Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis--results of a crossover randomized study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *17*, 1775-1782.

Grimwade, D., Hills, R.K., Moorman, A.V., Walker, H., Chatters, S., Goldstone, A.H., Wheatley, K., Harrison, C.J., Burnett, A.K., and National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working, G. (2010). Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* *116*, 354-365.

Gross, S., Cairns, R.A., Minden, M.D., Driggers, E.M., Bittinger, M.A., Jang, H.G., Sasaki, M., Jin, S., Schenkein, D.P., Su, S.M., *et al.* (2010). Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations. *The Journal of experimental medicine* *207*, 339-344.

Guenounou, S., Delabesse, E., and Recher, C. (2014). Sorafenib plus all-trans retinoic acid for AML patients with FLT3-ITD and NPM1 mutations. *European journal of haematology*.

Gupta, V., Tallman, M.S., He, W., Logan, B.R., Copelan, E., Gale, R.P., Khoury, H.J., Klumpp, T., Koreth, J., Lazarus, H.M., *et al.* (2010). Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable cytogenetics at diagnosis. *Blood* *116*, 1839-1848.

Gyurkocza, B., and Sandmaier, B.M. (2014). Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood* *124*, 344-353.

Haferlach, C., Mecucci, C., Schnittger, S., Kohlmann, A., Mancini, M., Cuneo, A., Testoni, N., Rege-Cambrin, G., Santucci, A., Vignetti, M., *et al.* (2009). AML with mutated NPM1 carrying a normal or aberrant karyotype show overlapping biologic, pathologic, immunophenotypic, and prognostic features. *Blood* *114*, 3024-3032.

Hahn, T., McCarthy, P.L., Jr., Zhang, M.J., Wang, D., Arora, M., Frangoul, H., Gale, R.P., Hale, G.A., Horan, J., Isola, L., *et al.* (2008). Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* *26*, 5728-5734.

Hamza, N.S., Lisgaris, M., Yadavalli, G., Nadeau, L., Fox, R., Fu, P., Lazarus, H.M., Koc, O.N., Salata, R.A., and Laughlin, M.J. (2004). Kinetics of myeloid and lymphocyte recovery and infectious complications after unrelated umbilical cord blood versus HLA-matched unrelated donor allogeneic transplantation in adults. *British journal of haematology* *124*, 488-498.

Hefti, E., and Blanco, J.G. (2015). Anthracycline-Related Cardiotoxicity in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Down Syndrome: A Literature Review. *Cardiovascular toxicology*.

Herbrecht, R., Denning, D.W., Patterson, T.F., Bennett, J.E., Greene, R.E., Oestmann, J.W., Kern, W.V., Marr, K.A., Ribaud, P., Lortholary, O., *et al.* (2002). Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *The New England journal of medicine* *347*, 408-415.

Herzig, R.H., Wolff, S.N., Lazarus, H.M., Phillips, G.L., Karanes, C., and Herzig, G.P. (1983). High-dose cytosine arabinoside therapy for refractory leukemia. *Blood* 62, 361-369.

Heslop, H.E. (2009). How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood* 114, 4002-4008.

Ho, V.T., Cutler, C., Carter, S., Martin, P., Adams, R., Horowitz, M., Ferrara, J., Soiffer, R., and Giralt, S. (2005). Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 11, 571-575.

Hobbs, J.R., Hugh-Jones, K., Barrett, A.J., Byrom, N., Chambers, D., Henry, K., James, D.C., Lucas, C.F., Rogers, T.R., Benson, P.F., *et al.* (1981). Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet* 2, 709-712.

Holtick, U., Albrecht, M., Chemnitz, J.M., Theurich, S., Shimabukuro-Vornhagen, A., Skoetz, N., Scheid, C., and von Bergwelt-Baildon, M. (2015). Comparison of bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults-a systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology* 94, 179-188.

Huang, X.J., Liu, D.H., Liu, K.Y., Xu, L.P., Chen, H., Han, W., Chen, Y.H., Zhang, X.H., and Lu, D.P. (2009). Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15, 257-265.

Imran, H., Tleyjeh, I.M., Zirakzadeh, A., Rodriguez, V., and Khan, S.P. (2006). Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone marrow transplantation* 37, 677-686.

Ito, S., Shen, L., Dai, Q., Wu, S.C., Collins, L.B., Swenberg, J.A., He, C., and Zhang, Y. (2011). Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. *Science* 333, 1300-1303.

Jaffe, E., Harris, N.L., Stein, H., Vardiman, J.W, eds. (2001). *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon : IARC Press.

Jagasia, M., Arora, M., Flowers, M.E., Chao, N.J., McCarthy, P.L., Cutler, C.S., Urbano-Ispizua, A., Pavletic, S.Z., Haagenson, M.D., Zhang, M.J., *et al.* (2012). Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 119, 296-307.

Jagasia, M.H., Greinix, H.T., Arora, M., Williams, K.M., Wolff, D., Cowen, E.W., Palmer, J., Weisdorf, D., Treister, N.S., Cheng, G.S., *et al.* (2015). 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 21, 389-401 e381.

Jang, J.E., Kim, S.J., Cheong, J.W., Hyun, S.Y., Kim, Y.D., Kim, Y.R., Kim, J.S., and Min, Y.H. (2015). Early CMV replication and subsequent chronic GVHD have a significant anti-leukemic effect after allogeneic HSCT in acute myeloid leukemia. *Annals of hematology* 94, 275-282.

Jones, R.J., Lee, K.S., Beschorner, W.E., Vogel, V.G., Grochow, L.B., Braine, H.G., Vogelsang, G.B., Sensenbrenner, L.L., Santos, G.W., and Saral, R. (1987). Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 44, 778-783.

Jourdan, E., Boissel, N., Chevret, S., Delabesse, E., Renneville, A., Cornillet, P., Blanchet, O., Cayuela, J.M., Recher, C., Raffoux, E., *et al.* (2013). Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood* 121, 2213-2223.

Kanda, Y., Hamaki, T., Yamamoto, R., Chizuka, A., Suguro, M., Matsuyama, T., Takezako, N., Miwa, A., Kami, M., Hirai, H., *et al.* (2000). The clinical significance of CD34 expression in response to therapy of patients with acute myeloid leukemia: an overview of 2483 patients from 22 studies. *Cancer* 88, 2529-2533.

Kawase, T., Morishima, Y., Matsuo, K., Kashiwase, K., Inoko, H., Saji, H., Kato, S., Juji, T., Kodera, Y., Sasazuki, T., *et al.* (2007). High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood* 110, 2235-2241.

Kelly, L.M., Kutok, J.L., Williams, I.R., Boulton, C.L., Amaral, S.M., Curley, D.P., Ley, T.J., and Gilliland, D.G. (2002). PML/RARalpha and FLT3-ITD induce an APL-like disease in a mouse model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99, 8283-8288.

Kindwall-Keller, T.L., Hegerfeldt, Y., Meyerson, H.J., Margevicius, S., Fu, P., van Heeckeren, W., Lazarus, H.M., Cooper, B.W., Gerson, S.L., Barr, P., *et al.* (2012). Prospective study of one- vs two-unit umbilical cord blood transplantation following reduced intensity conditioning in adults with hematological malignancies. *Bone marrow transplantation* 47, 924-933.

Kiyoi, H., and Naoe, T. (2002). FLT3 in human hematologic malignancies. *Leukemia & lymphoma* 43, 1541-1547.

Kiyoi, H., Towatari, M., Yokota, S., Hamaguchi, M., Ohno, R., Saito, H., and Naoe, T. (1998). Internal tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation which causes constitutive activation of the product. *Leukemia* 12, 1333-1337.

Ko, M., Huang, Y., Jankowska, A.M., Pape, U.J., Tahiliani, M., Bandukwala, H.S., An, J., Lamperti, E.D., Koh, K.P., Ganetzky, R., *et al.* (2010). Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2. *Nature* 468, 839-843.

Koc, S., Leisenring, W., Flowers, M.E., Anasetti, C., Deeg, H.J., Nash, R.A., Sanders, J.E., Witherspoon, R.P., Storb, R., Appelbaum, F.R., *et al.* (2002). Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 100, 48-51.

Kontoyannis, D.P., Marr, K.A., Park, B.J., Alexander, B.D., Anaissie, E.J., Walsh, T.J., Ito, J., Andes, D.R., Baddley, J.W., Brown, J.M., *et al.* (2010). Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-

Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 50, 1091-1100.

Korbling, M., Przepioraka, D., Huh, Y.O., Engel, H., van Besien, K., Giralto, S., Andersson, B., Kleine, H.D., Seong, D., Deisseroth, A.B., *et al.* (1995). Allogeneic blood stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma: potential advantage of blood over marrow allografts. *Blood* 85, 1659-1665.

Koreth, J., Schlenk, R., Kopecky, K.J., Honda, S., Sierra, J., Djulbegovic, B.J., Wadleigh, M., DeAngelo, D.J., Stone, R.M., Sakamaki, H., *et al.* (2009). Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 301, 2349-2361.

Kottaridis, P.D., Gale, R.E., Frew, M.E., Harrison, G., Langabeer, S.E., Belton, A.A., Walker, H., Wheatley, K., Bowen, D.T., Burnett, A.K., *et al.* (2001). The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 98, 1752-1759.

Kouchner, B. (16 Décembre 1998). Règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, a la transformation y compris la conservation des cellules souches hematopietiques issues du corps. Code de la Santé Publique, 19824-19843.

Kronke, J., Schlenk, R.F., Jensen, K.O., Tschurtz, F., Corbacioglu, A., Gaidzik, V.I., Paschka, P., Onken, S., Eiwen, K., Habdank, M., *et al.* (2011). Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29, 2709-2716.

Kurtzberg, J., Prasad, V.K., Carter, S.L., Wagner, J.E., Baxter-Lowe, L.A., Wall, D., Kapoor, N., Guinan, E.C., Feig, S.A., Wagner, E.L., *et al.* (2008). Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. *Blood* 112, 4318-4327.

Laboure, G., Dulucq, S., Labopin, M., Tabrizi, R., Guerin, E., Pigneux, A., Lafarge, X., Leguay, T., Bouabdallah, K., Dilhuydy, M.S., *et al.* (2012). Potent graft-versus-leukemia effect after reduced-intensity allogeneic SCT for intermediate-risk AML with FLT3-ITD or wild-type NPM1 and CEBPA without FLT3-ITD. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 18, 1845-1850.

Lamba, R., Abella, E., Kukuruga, D., Klein, J., Savasan, S., Abidi, M.H., Mohamed, A., and Peres, E. (2004). Mixed hematopoietic chimerism at day 90 following allogeneic myeloablative stem cell transplantation is a predictor of relapse and survival. *Leukemia* 18, 1681-1686.

Laskin, B.L., Goebel, J., Davies, S.M., and Jodele, S. (2011). Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 118, 1452-1462.

Lazarevic, V., Horstedt, A.S., Johansson, B., Antunovic, P., Billstrom, R., Derolf, A., Lehmann, S., Mollgard, L., Peterson, S., Stockelberg, D., *et al.* (2014). Failure matters: unsuccessful cytogenetics

and unperformed cytogenetics are associated with a poor prognosis in a population-based series of acute myeloid leukaemia. *European journal of haematology*.

Lee, S.J., Klein, J., Haagenson, M., Baxter-Lowe, L.A., Confer, D.L., Eapen, M., Fernandez-Vina, M., Flomenberg, N., Horowitz, M., Hurley, C.K., *et al.* (2007). High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* *110*, 4576-4583.

Levine, J.E., Paczesny, S., Mineishi, S., Braun, T., Choi, S.W., Hutchinson, R.J., Jones, D., Khaled, Y., Kitko, C.L., Bickley, D., *et al.* (2008). Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood* *111*, 2470-2475.

Lewis, D.J., Holmes, C., Peggs, K., Peniket, A., Nikolousis, M., Nagra, S., Pratt, G., Craddock, C., Malladi, R., Moss P. (2015). CMV seronegativity is associated with a 20% decrease in 1-year survival in patients undergoing reduced intensity sibling-donor transplantation for treatment of myeloid malignancy Bone Marrow Transplant : *Abstract EBMT 2015 O013*.

Ley, T.J., Ding, L., Walter, M.J., McLellan, M.D., Lamprecht, T., Larson, D.E., Kandoth, C., Payton, J.E., Baty, J., Welch, J., *et al.* (2010). DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *The New England journal of medicine* *363*, 2424-2433.

Lin, P.H., Lin, C.C., Yang, H.I., Li, L.Y., Bai, L.Y., Chiu, C.F., Liao, Y.M., Lin, C.Y., Hsieh, C.Y., Lin, C.Y., *et al.* (2013). Prognostic impact of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with internal tandem duplication of FLT3. *Leukemia research* *37*, 287-292.

Linch, D.C., Hills, R.K., Burnett, A.K., Khwaja, A., and Gale, R.E. (2014). Impact of FLT3(ITD) mutant allele level on relapse risk in intermediate-risk acute myeloid leukemia. *Blood* *124*, 273-276.

Liu, W.J., Tan, X.H., Luo, X.P., Guo, B.P., Wei, Z.J., Ke, Q., He, S., and Cen, H. (2014). Prognostic significance of Tet methylcytosine dioxygenase 2 (TET2) gene mutations in adult patients with acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia & lymphoma* *55*, 2691-2698.

Ljungman, P., Brand, R., Einsele, H., Frassoni, F., Niederwieser, D., and Cordonnier, C. (2003). Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood* *102*, 4255-4260.

Ljungman, P., Brand, R., Hoek, J., de la Camara, R., Cordonnier, C., Einsele, H., Styczynski, J., Ward, K.N., Cesaro, S., Infectious Diseases Working Party of the European Group for, B., *et al.* (2014). Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *59*, 473-481.

Ljungman, P., and Brandan, R. (2007). Factors influencing cytomegalovirus seropositivity in stem cell transplant patients and donors. *Haematologica* *92*, 1139-1142.

Ljungman, P., Griffiths, P., and Paya, C. (2002). Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *34*, 1094-1097.

Locatelli, F., Lucarelli, B., and Merli, P. (2014). Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert opinion on pharmacotherapy* 15, 23-36.

Lorenz, E., Uphoff, D., Reid, T.R., and Shelton, E. (1951). Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *Journal of the National Cancer Institute* 12, 197-201.

Lowenberg, B., Ossenkoppele, G.J., van Putten, W., Schouten, H.C., Graux, C., Ferrant, A., Sonneveld, P., Maertens, J., Jongen-Lavrencic, M., von Lilienfeld-Toal, M., *et al.* (2009). High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *The New England journal of medicine* 361, 1235-1248.

Lowenberg, B., Pabst, T., Vellenga, E., van Putten, W., Schouten, H.C., Graux, C., Ferrant, A., Sonneveld, P., Biemond, B.J., Gratwohl, A., *et al.* (2011). Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *The New England journal of medicine* 364, 1027-1036.

Lowenberg, B., van Putten, W., Theobald, M., Gmur, J., Verdonck, L., Sonneveld, P., Fey, M., Schouten, H., de Greef, G., Ferrant, A., *et al.* (2003). Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *The New England journal of medicine* 349, 743-752.

Lubbert, M., Bertz, H., Wasch, R., Marks, R., Ruter, B., Claus, R., and Finke, J. (2010). Efficacy of a 3-day, low-dose treatment with 5-azacytidine followed by donor lymphocyte infusions in older patients with acute myeloid leukemia or chronic myelomonocytic leukemia relapsed after allografting. *Bone marrow transplantation* 45, 627-632.

Lucarelli, G., Polchi, P., Izzi, T., Manna, M., Agostinelli, F., Delfini, C., Porcellini, A., Galimberti, M., Moretti, L., Manna, A., *et al.* (1984). Allogeneic marrow transplantation for thalassemia. *Experimental hematology* 12, 676-681.

Luger, S.M., Ringden, O., Zhang, M.J., Perez, W.S., Bishop, M.R., Bornhauser, M., Bredeson, C.N., Cairo, M.S., Copelan, E.A., Gale, R.P., *et al.* (2012). Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone marrow transplantation* 47, 203-211.

Luznik, L., O'Donnell, P.V., and Fuchs, E.J. (2012). Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Seminars in oncology* 39, 683-693.

Luznik, L., O'Donnell, P.V., Symons, H.J., Chen, A.R., Leffell, M.S., Zahurak, M., Gooley, T.A., Piantadosi, S., Kaup, M., Ambinder, R.F., *et al.* (2008). HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 14, 641-650.

Ma, Y., Wu, Y., Shen, Z., Zhang, X., Zeng, D., and Kong, P. (2015). Is allogeneic transplantation really the best treatment for FLT3/ITD-positive acute myeloid leukemia? A systematic review. *Clinical transplantation* 29, 149-160.

Maeda, T., Hosen, N., Fukushima, K., Tsuboi, A., Morimoto, S., Matsui, T., Sata, H., Fujita, J., Hasegawa, K., Nishida, S., *et al.* (2013). Maintenance of complete remission after allogeneic stem cell transplantation in leukemia patients treated with Wilms tumor 1 peptide vaccine. *Blood cancer journal* 3, e130.

Maertens, J., Marchetti, O., Herbrecht, R., Cornely, O.A., Fluckiger, U., Frere, P., Gachot, B., Heinz, W.J., Lass-Flörl, C., Ribaud, P., *et al.* (2011). European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone marrow transplantation* 46, 709-718.

Main, J.M., and Prehn, R.T. (1955). Successful skin homografts after the administration of high dosage X radiation and homologous bone marrow. *Journal of the National Cancer Institute* 15, 1023-1029.

Malard, F., Milpied, N., Blaise, D., Chevallier, P., Michallet, M., Lioure, B., Clement, L., Hicheri, Y., Cordonnier, C., Huynh, A., *et al.* (2015). Effect of graft source on unrelated donor hemopoietic stem cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia after reduced-intensity or nonmyeloablative conditioning: a study from the societe francaise de greffe de moelle et de therapie cellulaire. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 21, 1059-1067.

Malfuson, J.V., Hicheri, Y., Bonin, P., Rodet, M., Boccaccio, C., Pautas, C., Kuentz, M., Cordonnier, C., Noizat-Pirenne, F., and Maury, S. (2007). [ABO incompatibility and non myeloablative allogeneic stem cell transplantation]. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine* 14, 327-333.

Marcucci, G., Maharry, K., Wu, Y.Z., Radmacher, M.D., Mrozek, K., Margeson, D., Holland, K.B., Whitman, S.P., Becker, H., Schwind, S., *et al.* (2010). IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, 2348-2355.

Mardiros, A., Brown, C.E., Budde, L.E., Wang, X., and Forman, S.J. (2013). Acute myeloid leukemia therapeutics: CARs in the driver's seat. *Oncoimmunology* 2, e27214.

Mardis, E.R., Ding, L., Dooling, D.J., Larson, D.E., McLellan, M.D., Chen, K., Koboldt, D.C., Fulton, R.S., Delehaunty, K.D., McGrath, S.D., *et al.* (2009). Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *The New England journal of medicine* 361, 1058-1066.

Markey, K.A., MacDonald, K.P., and Hill, G.R. (2014). The biology of graft-versus-host disease: experimental systems instructing clinical practice. *Blood* 124, 354-362.

Marks, D.I., Pagliuca, A., Kibbler, C.C., Glasmacher, A., Heussel, C.P., Kantecki, M., Miller, P.J., Ribaud, P., Schlamm, H.T., Solano, C., *et al.* (2011). Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *British journal of haematology* 155, 318-327.

Marsh, S.G. (2014). Nomenclature for factors of the HLA system, update June 2014. *Tissue antigens*.

Marsh, S.G., Albert, E.D., Bodmer, W.F., Bontrop, R.E., Dupont, B., Erlich, H.A., Fernandez-Vina, M., Geraghty, D.E., Holdsworth, R., Hurley, C.K., *et al.* (2010). Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue antigens* 75, 291-455.

Martin, P.J., Carpenter, P.A., Sanders, J.E., and Flowers, M.E. (2004). Diagnosis and clinical management of chronic graft-versus-host disease. *International journal of hematology* 79, 221-228.

Martin, P.J., Rizzo, J.D., Wingard, J.R., Ballen, K., Curtin, P.T., Cutler, C., Litzow, M.R., Nieto, Y., Savani, B.N., Schriber, J.R., *et al.* (2012). First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 18, 1150-1163.

Martino, R., Bretagne, S., Einsele, H., Maertens, J., Ullmann, A.J., Parody, R., Schumacher, U., Pautas, C., Theunissen, K., Schindel, C., *et al.* (2005). Early detection of *Toxoplasma gondii* infection by molecular monitoring of *Toxoplasma gondii* in peripheral blood samples after allogeneic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 40, 67-78.

Martino, R., de Wreede, L., Fiocco, M., van Biezen, A., von dem Borne, P.A., Hamladji, R.M., Volin, L., Bornhauser, M., Robin, M., Rocha, V., *et al.* (2013). Comparison of conditioning regimens of various intensities for allogeneic hematopoietic SCT using HLA-identical sibling donors in AML and MDS with <10% BM blasts: a report from EBMT. *Bone marrow transplantation* 48, 761-770.

Mathe, G., Amiel, J.L., Schwarzenberg, L., Cattan, A., and Schneider, M. (1963). Haematopoietic Chimera in Man after Allogenic (Homologous) Bone-Marrow Transplantation. (Control of the Secondary Syndrome. Specific Tolerance Due to the Chimerism). *British medical journal* 2, 1633-1635.

Mathe, G., Jammet, H., Pendic, B., Schwarzenberg, L., Duplan, J.F., Maupin, B., Latarjet, R., Larrieu, M.J., Kalic, D., and Djukic, Z. (1959). [Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after accidental high dosage irradiation]. *Revue francaise d'etudes cliniques et biologiques* 4, 226-238.

Mawad, R., Gooley, T.A., Sandhu, V., Lionberger, J., Scott, B., Sandmaier, B.M., O'Donnell, P., Becker, P.S., Petersdorf, S., Dorcy, K.S., *et al.* (2013). Frequency of allogeneic hematopoietic cell transplantation among patients with high- or intermediate-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31, 3883-3888.

McDonald, G.B., Hinds, M.S., Fisher, L.D., Schoch, H.G., Wolford, J.L., Banaji, M., Hardin, B.J., Shulman, H.M., and Clift, R.A. (1993). Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Annals of internal medicine* 118, 255-267.

McDonald, G.B., Sharma, P., Matthews, D.E., Shulman, H.M., and Thomas, E.D. (1984). Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 4, 116-122.

Medeiros, B.C., Othus, M., Estey, E.H., Fang, M., and Appelbaum, F.R. (2014). Unsuccessful diagnostic cytogenetic analysis is a poor prognostic feature in acute myeloid leukaemia. *British journal of haematology* *164*, 245-250.

Meers, S., Lagrou, K., Theunissen, K., Dierickx, D., Delforge, M., Devos, T., Janssens, A., Meersseman, W., Verhoef, G., Van Eldere, J., *et al.* (2010). Myeloablative conditioning predisposes patients for *Toxoplasma gondii* reactivation after allogeneic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* *50*, 1127-1134.

Metzelder, S.K., Schroeder, T., Finck, A., Scholl, S., Fey, M., Gotze, K., Linn, Y.C., Kroger, M., Reiter, A., Salih, H.R., *et al.* (2012). High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses. *Leukemia* *26*, 2353-2359.

Metzeler, K.H., Maharry, K., Radmacher, M.D., Mrozek, K., Margeson, D., Becker, H., Curfman, J., Holland, K.B., Schwind, S., Whitman, S.P., *et al.* (2011). TET2 mutations improve the new European LeukemiaNet risk classification of acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* *29*, 1373-1381.

Meyer, S.C., and Levine, R.L. (2014). Translational implications of somatic genomics in acute myeloid leukaemia. *The lancet oncology* *15*, e382-394.

Michel, G., Detrait, M., Elsermans, V., Faucher, C., Hicheri, Y., Ivanova-Derin, R., Lemarie, C., Sirvent, A., Top, I., Garnier, F., *et al.* (2013). [Hematopoietic Stem Cell Transplantation using unrelated cord blood: which unit to choose? A report of the SFGM-TC]. *Pathologie-biologie* *61*, 147-148.

Mohty, M., Labopin, M., Balere, M.L., Socie, G., Milpied, N., Tabrizi, R., Ifrah, N., Hicheri, Y., Dhedin, N., Michallet, M., *et al.* (2010). Antithymocyte globulins and chronic graft-vs-host disease after myeloablative allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donors: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Leukemia* *24*, 1867-1874.

Monnereau, A., Remontet, L, Maynadié, M, Binder-Foucard, F, Belot, A, Troussard, X, Bossard, N. (2013). Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 - Hémopathies malignes. *Partie 2.*, 1-8.

Morishima, Y., Sasazuki, T., Inoko, H., Juji, T., Akaza, T., Yamamoto, K., Ishikawa, Y., Kato, S., Sao, H., Sakamaki, H., *et al.* (2002). The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood* *99*, 4200-4206.

Nash, R.A., Pepe, M.S., Storb, R., Longton, G., Pettinger, M., Anasetti, C., Appelbaum, F.R., Bowden, R.A., Deeg, H.J., Doney, K., *et al.* (1992). Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood* *80*, 1838-1845.

Nimer, S.D., Milewicz, A.L., Champlin, R.E., and Busuttil, R.W. (1990). Successful treatment of hepatic venoocclusive disease in a bone marrow transplant patient with orthotopic liver transplantation. *Transplantation* *49*, 819-821.

Ohtake, S., Miyawaki, S., Fujita, H., Kiyoi, H., Shinagawa, K., Usui, N., Okumura, H., Miyamura, K., Nakaseko, C., Miyazaki, Y., *et al.* (2011). Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood* *117*, 2358-2365.

Oki, Y., Kantarjian, H.M., Zhou, X., Cortes, J., Faderl, S., Verstovsek, S., O'Brien, S., Koller, C., Beran, M., Bekele, B.N., *et al.* (2006). Adult acute megakaryocytic leukemia: an analysis of 37 patients treated at M.D. Anderson Cancer Center. *Blood* *107*, 880-884.

Oran, B., Jimenez, A.M., De Lima, M., Popat, U.R., Bassett, R., Andersson, B.S., Borthakur, G., Bashir, Q., Chen, J., Ciurea, S.O., *et al.* (2015). Age and Modified European LeukemiaNet Classification to Predict Transplant Outcomes: An Integrated Approach for Acute Myelogenous Leukemia Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*.

Ossenkoppele, G., and Lowenberg, B. (2015). How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood* *125*, 767-774.

Othus, M., Kantarjian, H., Petersdorf, S., Ravandi, F., Godwin, J., Cortes, J., Pierce, S., Erba, H., Faderl, S., Appelbaum, F.R., *et al.* (2014). Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia* *28*, 289-292.

Ozdemir, E., Saliba, R.M., Champlin, R.E., Couriel, D.R., Giralt, S.A., de Lima, M., Khouri, I.F., Hosing, C., Kornblau, S.M., Anderlini, P., *et al.* (2007). Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone marrow transplantation* *40*, 125-136.

Palmer, J.M., Lee, S.J., Chai, X., Storer, B.E., Flowers, M.E., Schultz, K.R., Inamoto, Y., Cutler, C., Pidala, J., Arora, M., *et al.* (2012). Poor agreement between clinician response ratings and calculated response measures in patients with chronic graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *18*, 1649-1655.

Park, S.H., Chi, H.S., Min, S.K., Park, B.G., Jang, S., and Park, C.J. (2011). Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia. *Leukemia research* *35*, 1376-1383.

Paschka, P., Schlenk, R.F., Gaidzik, V.I., Habdank, M., Kronke, J., Bullinger, L., Spath, D., Kayser, S., Zucknick, M., Gotze, K., *et al.* (2010). IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* *28*, 3636-3643.

Passweg, J.R., Baldomero, H., Bregni, M., Cesaro, S., Dreger, P., Duarte, R.F., Falkenburg, J.H., Kroger, N., Farge-Bancel, D., Gaspar, H.B., *et al.* (2013). Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone marrow transplantation* *48*, 1161-1167.

Petersdorf, E.W., Smith, A.G., Mickelson, E.M., Longton, G.M., Anasetti, C., Choo, S.Y., Martin, P.J., and Hansen, J.A. (1993). The role of HLA-DPB1 disparity in the development of acute graft-versus-host disease following unrelated donor marrow transplantation. *Blood* *81*, 1923-1932.

Pidala, J., Lee, S.J., Ahn, K.W., Spellman, S., Wang, H.L., Aljurf, M., Askar, M., Dehn, J., Fernandez Vina, M., Gratwohl, A., *et al.* (2014). Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 124, 2596-2606.

Pigneux, A., Perreau, V., Jourdan, E., Vey, N., Dastugue, N., Huguet, F., Sotto, J.J., Salmi, L.R., Ifrah, N., and Reiffers, J. (2007). Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT 95 trial results. *Haematologica* 92, 1327-1334.

Pollyea, D.A., Kohrt, H.E., and Medeiros, B.C. (2011). Acute myeloid leukaemia in the elderly: a review. *British journal of haematology* 152, 524-542.

Powles, R.L., Morgenstern, G.R., Kay, H.E., McElwain, T.J., Clink, H.M., Dady, P.J., Barrett, A., Jameson, B., Depledge, M.H., Watson, J.G., *et al.* (1983). Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia. *Lancet* 1, 612-615.

Pratcorona, M., Brunet, S., Nomdedeu, J., Ribera, J.M., Tormo, M., Duarte, R., Escoda, L., Guardia, R., Queipo de Llano, M.P., Salamero, O., *et al.* (2013). Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission therapy. *Blood* 121, 2734-2738.

Prebet, T., Bertoli, S., Delaunay, J., Pigneux, A., Delabesse, E., Mozziconacci, M.J., Bidet, A., Recher, C., and Vey, N. (2014). Anthracycline dose intensification improves molecular response and outcome of patients treated for core binding factor acute myeloid leukemia. *Haematologica* 99, e185-187.

Preisler, H.D., Rustum, Y., Henderson, E.S., Bjornsson, S., Creaven, P.J., Higby, D.J., Freeman, A., Gailani, S., and Naeher, C. (1979). Treatment of acute nonlymphocytic leukemia: use of anthracycline-cytosine arabinoside induction therapy and comparison of two maintenance regimens. *Blood* 53, 455-464.

Qin, Y.Z., Xu, L.P., Chen, H., Jiang, Q., Wang, Y., Jiang, H., Zhang, X.H., Han, W., Chen, Y.H., Wang, F.R., *et al.* (2015). Allogeneic stem cell transplant may improve the outcome of adult patients with inv(16) acute myeloid leukemia in first complete remission with poor molecular responses to chemotherapy. *Leukemia & lymphoma*, 1-8.

Quine, W.E. (1896). The remedial application of bone marrow. *Journal of the American Medical Association* 26, 1012-1013.

Radomska, H.S., Huettner, C.S., Zhang, P., Cheng, T., Scadden, D.T., and Tenen, D.G. (1998). CCAAT/enhancer binding protein alpha is a regulatory switch sufficient for induction of granulocytic development from bipotential myeloid progenitors. *Molecular and cellular biology* 18, 4301-4314.

Raj, S., Franco, V.I., and Lipshultz, S.E. (2014). Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Current treatment options in cardiovascular medicine* 16, 315.

Ramirez, P., Brunstein, C.G., Miller, B., Defor, T., and Weisdorf, D. (2011). Delayed platelet recovery after allogeneic transplantation: a predictor of increased treatment-related mortality and poorer survival. *Bone marrow transplantation* 46, 981-986.

Ratajczak, M.Z. (2015). A novel view of the adult bone marrow stem cell hierarchy and stem cell trafficking. *Leukemia* 29, 776-782.

Ravandi, F., Patel, K., Luthra, R., Faderl, S., Konopleva, M., Kadia, T., Brandt, M., Pierce, S., Kornblau, S., Andreeff, M., *et al.* (2012). Prognostic significance of alterations in IDH enzyme isoforms in patients with AML treated with high-dose cytarabine and idarubicin. *Cancer* 118, 2665-2673.

Recher, C., Bene, M.C., Lioure, B., Pigneux, A., Vey, N., Delaunay, J., Luquet, I., Hunault, M., Guyotat, D., Bouscary, D., *et al.* (2014). Long-term results of a randomized phase 3 trial comparing idarubicin and daunorubicin in younger patients with acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 28, 440-443.

Renneville, A., Boissel, N., Nibourel, O., Berthon, C., Helevaut, N., Gardin, C., Cayuela, J.M., Hayette, S., Reman, O., Contentin, N., *et al.* (2012). Prognostic significance of DNA methyltransferase 3A mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association. *Leukemia* 26, 1247-1254.

Rettinger, E., Willasch, A.M., Kreyenberg, H., Borkhardt, A., Holter, W., Kremens, B., Strahm, B., Woessmann, W., Mauz-Koerholz, C., Gruhn, B., *et al.* (2011). Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 118, 5681-5688.

Richardson, P.G., Elias, A.D., Krishnan, A., Wheeler, C., Nath, R., Hoppensteadt, D., Kinchla, N.M., Neuberg, D., Waller, E.K., Antin, J.H., *et al.* (1998). Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood* 92, 737-744.

Ringden, O., Labopin, M., Bacigalupo, A., Arcese, W., Schaefer, U.W., Willemze, R., Koc, H., Bunjes, D., Gluckman, E., Rocha, V., *et al.* (2002). Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 20, 4655-4664.

Ringden, O., Labopin, M., Solders, M., Beelen, D., Arnold, R., Ehninger, G., Milpied, N., Niederwieser, D., Hamladji, R.M., Kyrz-Krzemien, S., *et al.* (2014). Who is the best hematopoietic stem-cell donor for a male patient with acute leukemia? *Transplantation* 98, 569-577.

Rizzo, J.D., Curtis, R.E., Socie, G., Sobocinski, K.A., Gilbert, E., Landgren, O., Travis, L.B., Travis, W.D., Flowers, M.E., Friedman, D.L., *et al.* (2009). Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 113, 1175-1183.

Rizzo, J.D., Wingard, J.R., Tichelli, A., Lee, S.J., Van Lint, M.T., Burns, L.J., Davies, S.M., Ferrara, J.L., and Socie, G. (2006). Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone marrow transplantation* 37, 249-261.

Rocha, V., Labopin, M., Sanz, G., Arcese, W., Schwerdtfeger, R., Bosi, A., Jacobsen, N., Ruutu, T., de Lima, M., Finke, J., *et al.* (2004). Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from

unrelated donors in adults with acute leukemia. *The New England journal of medicine* 351, 2276-2285.

Rollig, C., Bornhauser, M., Kramer, M., Thiede, C., Ho, A.D., Kramer, A., Schafer-Eckart, K., Wandt, H., Hanel, M., Einsele, H., *et al.* (2015). Allogeneic stem-cell transplantation in patients with NPM1-mutated acute myeloid leukemia: results from a prospective donor versus no-donor analysis of patients after upfront HLA typing within the SAL-AML 2003 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33, 403-410.

Rollig, C., Bornhauser, M., Thiede, C., Taube, F., Kramer, M., Mohr, B., Aulitzky, W., Bodenstern, H., Tischler, H.J., Stuhlmann, R., *et al.* (2011). Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29, 2758-2765.

Rooney, C.M., Smith, C.A., Ng, C.Y., Loftin, S.K., Sixbey, J.W., Gan, Y., Srivastava, D.K., Bowman, L.C., Krance, R.A., Brenner, M.K., *et al.* (1998). Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. *Blood* 92, 1549-1555.

Rubio, M.T., Charbonnier, A., de Berranger, E., Gandemer, V., Magro, L., Maury, S., Sterkers, G., Suarez, F., Dalle, J.H., Daguindau, E., *et al.* (2013). [Vaccination post hematopoietic stem cell transplantation: which vaccines and when and, how to vaccinate? An SFGM-TC report]. *Pathologie-biologie* 61, 139-143.

Ruggeri, A., Myriam, L., Piemontese, S., Arcese, W., Bacigalupo, A., Blaise, D., Bosi, A., Huang, H., Karakasis, D., Koc, Y., Michallet, M., Sanz, J., Santarone, S., Sengelov, H., Sierra, J., Vincent, L., Sanz, G., Gluckman, E., Ciceri, F., Rocha, V., Mohty, M., and A EUROCORD, ALWP-EBMT study (2014). Comparative study of unrelated cord blood and non T-cell depleted haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Bone Marrow Transplantation (Abstract)* 49, 57-58.

Ruggeri, L., Capanni, M., Urbani, E., Perruccio, K., Shlomchik, W.D., Tosti, A., Posati, S., Rogaia, D., Frassoni, F., Aversa, F., *et al.* (2002). Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 295, 2097-2100.

Ruutu, T., Barosi, G., Benjamin, R.J., Clark, R.E., George, J.N., Gratwohl, A., Holler, E., Iacobelli, M., Kentouche, K., Lammle, B., *et al.* (2007). Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 92, 95-100.

Santos, F.P., Faderl, S., Garcia-Manero, G., Koller, C., Beran, M., O'Brien, S., Pierce, S., Freireich, E.J., Huang, X., Borthakur, G., *et al.* (2009). Adult acute erythroleukemia: an analysis of 91 patients treated at a single institution. *Leukemia* 23, 2275-2280.

Santos, G.W., Tutschka, P.J., Brookmeyer, R., Saral, R., Beschoner, W.E., Bias, W.B., Braine, H.G., Burns, W.H., Elfenbein, G.J., Kaizer, H., *et al.* (1983). Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *The New England journal of medicine* 309, 1347-1353.

Sasine, J.P., and Schiller, G.J. (2015). Emerging strategies for high-risk and relapsed/refractory acute myeloid leukemia: novel agents and approaches currently in clinical trials. *Blood reviews* 29, 1-9.

Savani, B.N., Griffith, M.L., Jagasia, S., and Lee, S.J. (2011). How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 117, 3002-3009.

Schetelig, J., Bornhauser, M., Schmid, C., Hertenstein, B., Schwerdtfeger, R., Martin, H., Stelljes, M., Hegenbart, U., Schafer-Eckart, K., Fussel, M., *et al.* (2008). Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the cooperative German Transplant Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26, 5183-5191.

Schetelig, J., Schaich, M., Schafer-Eckart, K., Hanel, M., Aulitzky, W.E., Einsele, H., Schmitz, N., Rosler, W., Stelljes, M., Baldus, C.D., *et al.* (2014). Hematopoietic cell transplantation in patients with intermediate and high-risk AML: results from the randomized Study Alliance Leukemia (SAL) AML 2003 trial. *Leukemia*.

Schlenk, R.F., Dohner, K., Krauter, J., Frohling, S., Corbacioglu, A., Bullinger, L., Habdank, M., Spath, D., Morgan, M., Benner, A., *et al.* (2008). Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *The New England journal of medicine* 358, 1909-1918.

Schlenk, R.F., Kayser, S., Bullinger, L., Kobbe, G., Casper, J., Ringhoffer, M., Held, G., Brossart, P., Lubbert, M., Salih, H.R., *et al.* (2014). Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood* 124, 3441-3449.

Schlenk, R.F., Taskesen, E., van Norden, Y., Krauter, J., Ganser, A., Bullinger, L., Gaidzik, V.I., Paschka, P., Corbacioglu, A., Gohring, G., *et al.* (2013). The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. *Blood* 122, 1576-1582.

Schmid, C., Schleuning, M., Ledderose, G., Tischer, J., and Kolb, H.J. (2005). Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23, 5675-5687.

Schmid, C., Schleuning, M., Schwerdtfeger, R., Hertenstein, B., Mischak-Weissinger, E., Bunjes, D., Harsdorf, S.V., Scheid, C., Holtick, U., Greinix, H., *et al.* (2006). Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 108, 1092-1099.

Schmidt-Hieber, M., Labopin, M., Beelen, D., Volin, L., Ehninger, G., Finke, J., Socie, G., Schwerdtfeger, R., Kroger, N., Ganser, A., *et al.* (2013). CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood* 122, 3359-3364.

Schmitz, N., Beksac, M., Bacigalupo, A., Ruutu, T., Nagler, A., Gluckman, E., Russell, N., Apperley, J., Szerm, J., Bradstock, K., *et al.* (2005). Filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cells versus bone marrow transplantation for treating leukemia: 3-year results from the EBMT randomized trial. *Haematologica* 90, 643-648.

Schmitz, N., Beksac, M., Hasenclever, D., Bacigalupo, A., Ruutu, T., Nagler, A., Gluckman, E., Russell, N., Apperley, J.F., Gorin, N.C., *et al.* (2002). Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood* 100, 761-767.

Schnittger, S., Haferlach, C., Ulke, M., Alpermann, T., Kern, W., and Haferlach, T. (2010). IDH1 mutations are detected in 6.6% of 1414 AML patients and are associated with intermediate risk karyotype and unfavorable prognosis in adults younger than 60 years and unmutated NPM1 status. *Blood* *116*, 5486-5496.

Schnittger, S., Kern, W., Tschulik, C., Weiss, T., Dicker, F., Falini, B., Haferlach, C., and Haferlach, T. (2009). Minimal residual disease levels assessed by NPM1 mutation-specific RQ-PCR provide important prognostic information in AML. *Blood* *114*, 2220-2231.

Schroeder, T., Frobel, J., Cadeddu, R.P., Czibere, A., Dienst, A., Platzbecker, U., Bug, G., Uharek, L., Fenk, R., Germing, U., *et al.* (2013). Salvage therapy with azacitidine increases regulatory T cells in peripheral blood of patients with AML or MDS and early relapse after allogeneic blood stem cell transplantation. *Leukemia* *27*, 1910-1913.

Schroeder, T., Rachlis, E., Bug, G., Stelljes, M., Klein, S., Steckel, N.K., Wolf, D., Ringhoffer, M., Czibere, A., Nachtkamp, K., *et al.* (2015). Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions--a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *21*, 653-660.

Seebach, J.D., Stussi, G., Passweg, J.R., Loberiza, F.R., Jr., Gajewski, J.L., Keating, A., Goerner, M., Rowlings, P.A., Tiberghien, P., Elfenbein, G.J., *et al.* (2005). ABO blood group barrier in allogeneic bone marrow transplantation revisited. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* *11*, 1006-1013.

Sengsayadeth, S.M., Jagasia, M., Engelhardt, B.G., Kassim, A., Strickland, S.A., Goodman, S., Lucid, C., Vnencak-Jones, C.L., Greer, J.P., and Savani, B.N. (2012). Allo-SCT for high-risk AML-CR1 in the molecular era: impact of FLT3/ITD outweighs the conventional markers. *Bone marrow transplantation* *47*, 1535-1537.

Shaw, B.E., Arguello, R., Garcia-Sepulveda, C.A., and Madrigal, J.A. (2010). The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology* *150*, 251-258.

Shen, Y., Zhu, Y.M., Fan, X., Shi, J.Y., Wang, Q.R., Yan, X.J., Gu, Z.H., Wang, Y.Y., Chen, B., Jiang, C.L., *et al.* (2011). Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* *118*, 5593-5603.

Shih, A.H., Abdel-Wahab, O., Patel, J.P., and Levine, R.L. (2012). The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nature reviews Cancer* *12*, 599-612.

Shimabukuro-Vornhagen, A., Hallek, M.J., Storb, R.F., and von Bergwelt-Baildon, M.S. (2009). The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Blood* *114*, 4919-4927.

Shlomchik, W.D. (2007). Graft-versus-host disease. *Nature reviews Immunology* *7*, 340-352.

Shulman, H.M., Sullivan, K.M., Weiden, P.L., McDonald, G.B., Striker, G.E., Sale, G.E., Hackman, R., Tsoi, M.S., Storb, R., and Thomas, E.D. (1980). Chronic graft-versus-host syndrome in man. A

long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *The American journal of medicine* 69, 204-217.

Slavin, S., Nagler, A., Naparstek, E., Kapelushnik, Y., Aker, M., Cividalli, G., Varadi, G., Kirschbaum, M., Ackerstein, A., Samuel, S., *et al.* (1998). Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 91, 756-763.

Slovak, M.L., Kopecky, K.J., Cassileth, P.A., Harrington, D.H., Theil, K.S., Mohamed, A., Paietta, E., Willman, C.L., Head, D.R., Rowe, J.M., *et al.* (2000). Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 96, 4075-4083.

Smith, S.M., Le Beau, M.M., Huo, D., Karrison, T., Sobecks, R.M., Anastasi, J., Vardiman, J.W., Rowley, J.D., and Larson, R.A. (2003). Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood* 102, 43-52.

Sniecinski, I., and O'Donnell, M. (1999). Hemolytic complications of hematopoietic cell transplantation. *Hematopoietic Cell Transplantation*, 674-684.

Socie, G., and Ritz, J. (2014). Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 124, 374-384.

Socie, G., Salooja, N., Cohen, A., Rovelli, A., Carreras, E., Locasciulli, A., Korthof, E., Weis, J., Levy, V., Tichelli, A., *et al.* (2003). Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 101, 3373-3385.

Socie, G., Schmoor, C., Bethge, W.A., Ottinger, H.D., Stelljes, M., Zander, A.R., Volin, L., Ruutu, T., Heim, D.A., Schwerdtfeger, R., *et al.* (2011). Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood* 117, 6375-6382.

Solh, M., Brunstein, C., Morgan, S., and Weisdorf, D. (2011). Platelet and red blood cell utilization and transfusion independence in umbilical cord blood and allogeneic peripheral blood hematopoietic cell transplants. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 17, 710-716.

Solh, M., Yohe, S., Weisdorf, D., and Ustun, C. (2014). Core-binding factor acute myeloid leukemia: Heterogeneity, monitoring, and therapy. *American journal of hematology* 89, 1121-1131.

Sorrer, M.L., Logan, B.R., Zhu, X., Rizzo, J.D., Cooke, K.R., McCarthy, P.L., Ho, V.T., Horowitz, M.M., and Pasquini, M.C. (2015). Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A CIBMTR Study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*.

Sorrer, M.L., Maris, M.B., Storb, R., Baron, F., Sandmaier, B.M., Maloney, D.G., and Storer, B. (2005). Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 106, 2912-2919.

Spierings, E. (2014). Minor histocompatibility antigens: past, present, and future. *Tissue antigens* 84, 374-360.

Stein, E.M., Altman, J.K., Collins, R., DeAngelo, D.J., Fathi, A.T., Flinn, I., Frankel, A., Levine, R.L., Medeiros, B.C., Patel, M., Pollyea, D.A., Roboz, G.J., Stone, R.M., Swords, R.T., Tallman, M.S., Agresta, S., Fan, B., Yang, H., Yen, K. and de Botton, S. (2014). AG-221, an Oral, Selective, First-in-Class, Potent Inhibitor of the IDH2 Mutant Metabolic Enzyme, Induces Durable Remissions in a Phase I Study in Patients with IDH2 Mutation Positive Advanced Hematologic Malignancies. *ASH Abstracts* 115.

Stevens, S.J., Verschuuren, E.A., Pronk, I., van Der Bij, W., Harmsen, M.C., The, T.H., Meijer, C.J., van Den Brule, A.J., and Middeldorp, J.M. (2001). Frequent monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in unfractionated whole blood is essential for early detection of posttransplant lymphoproliferative disease in high-risk patients. *Blood* 97, 1165-1171.

Storb, R., Deeg, H.J., Whitehead, J., Appelbaum, F., Beatty, P., Bensinger, W., Buckner, C.D., Clift, R., Doney, K., Farewell, V., *et al.* (1986). Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *The New England journal of medicine* 314, 729-735.

Stussi, G., Halter, J., Schanz, U., and Seebach, J.D. (2006). ABO-histo blood group incompatibility in hematopoietic stem cell and solid organ transplantation. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 35, 59-69.

Styczynski, J., Reusser, P., Einsele, H., de la Camara, R., Cordonnier, C., Ward, K.N., Ljungman, P., Engelhard, D., and Second European Conference on Infections in, L. (2009). Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone marrow transplantation* 43, 757-770.

Sullivan, K.M., Witherspoon, R.P., Storb, R., Deeg, H.J., Dahlberg, S., Sanders, J.E., Appelbaum, F.R., Doney, K.C., Weiden, P., Anasetti, C., *et al.* (1988). Alternating-day cyclosporine and prednisone for treatment of high-risk chronic graft-v-host disease. *Blood* 72, 555-561.

Swerdlow SH, C.E., Harris NL, et al (2008). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC, 109-138.

Takahashi, S., Iseki, T., Ooi, J., Tomonari, A., Takasugi, K., Shimohakamada, Y., Yamada, T., Uchimaru, K., Tojo, A., Shirafuji, N., *et al.* (2004). Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood* 104, 3813-3820.

Tallman, M.S., Dewald, G.W., Gandham, S., Logan, B.R., Keating, A., Lazarus, H.M., Litzow, M.R., Mehta, J., Pedersen, T., Perez, W.S., *et al.* (2007). Impact of cytogenetics on outcome of matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first or second complete remission. *Blood* 110, 409-417.

Taussig, D.C., Vargaftig, J., Miraki-Moud, F., Griessinger, E., Sharrock, K., Luke, T., Lillington, D., Oakervee, H., Cavenagh, J., Agrawal, S.G., *et al.* (2010). Leukemia-initiating cells from some acute

myeloid leukemia patients with mutated nucleophosmin reside in the CD34(-) fraction. *Blood* 115, 1976-1984.

Tay, J., Tinmouth, A., Fergusson, D., Huebsch, L., and Allan, D.S. (2007). Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 13, 206-217.

Terwijn, M., Feller, N., van Rhenen, A., Kelder, A., Westra, G., Zweegman, S., Ossenkoppele, G., and Schuurhuis, G.J. (2009). Interleukin-2 receptor alpha-chain (CD25) expression on leukaemic blasts is predictive for outcome and level of residual disease in AML. *European journal of cancer* 45, 1692-1699.

Thiede, C., Koch, S., Creutzig, E., Steudel, C., Illmer, T., Schaich, M., and Ehninger, G. (2006). Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 107, 4011-4020.

Thiede, C., Steudel, C., Mohr, B., Schaich, M., Schakel, U., Platzbecker, U., Wermke, M., Bornhauser, M., Ritter, M., Neubauer, A., *et al.* (2002). Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 99, 4326-4335.

Thol, F., Damm, F., Ludeking, A., Winschel, C., Wagner, K., Morgan, M., Yun, H., Gohring, G., Schlegelberger, B., Hoelzer, D., *et al.* (2011). Incidence and prognostic influence of DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29, 2889-2896.

Thol, F., Damm, F., Wagner, K., Gohring, G., Schlegelberger, B., Hoelzer, D., Lubbert, M., Heit, W., Kanz, L., Schlimok, G., *et al.* (2010). Prognostic impact of IDH2 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood* 116, 614-616.

Thol, F., Schlenk, R.F., Heuser, M., and Ganser, A. (2015). How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*.

Thomas, E., Storb, R., Clift, R.A., Fefer, A., Johnson, F.L., Neiman, P.E., Lerner, K.G., Glucksberg, H., and Buckner, C.D. (1975a). Bone-marrow transplantation (first of two parts). *The New England journal of medicine* 292, 832-843.

Thomas, E.D., Buckner, C.D., Banaji, M., Clift, R.A., Fefer, A., Flournoy, N., Goodell, B.W., Hickman, R.O., Lerner, K.G., Neiman, P.E., *et al.* (1977). One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 49, 511-533.

Thomas, E.D., Lochte, H.L., Jr., Cannon, J.H., Sahler, O.D., and Ferrebee, J.W. (1959). Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *The Journal of clinical investigation* 38, 1709-1716.

Thomas, E.D., Lochte, H.L., Jr., Lu, W.C., and Ferrebee, J.W. (1957). Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *The New England journal of medicine* 257, 491-496.

Thomas, E.D., Storb, R., Clift, R.A., Fefer, A., Johnson, L., Neiman, P.E., Lerner, K.G., Glucksberg, H., and Buckner, C.D. (1975b). Bone-marrow transplantation (second of two parts). *The New England journal of medicine* 292, 895-902.

Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., Wingard, J.R., Young, J.A., Boeckh, M.J., Center for International, B., *et al.* (2009). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15, 1143-1238.

Travis, L.B., Li, C.Y., Zhang, Z.N., Li, D.G., Yin, S.N., Chow, W.H., Li, G.L., Dosemeci, M., Blot, W., Fraumeni, J.F., Jr., *et al.* (1994). Hematopoietic malignancies and related disorders among benzene-exposed workers in China. *Leukemia & lymphoma* 14, 91-102.

Ullmann, A.J., Lipton, J.H., Vesole, D.H., Chandrasekar, P., Langston, A., Tarantolo, S.R., Greinix, H., Morais de Azevedo, W., Reddy, V., Boparai, N., *et al.* (2007). Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *The New England journal of medicine* 356, 335-347.

van Esser, J.W., van der Holt, B., Meijer, E., Niesters, H.G., Trenschele, R., Thijsen, S.F., van Loon, A.M., Frassoni, F., Bacigalupo, A., Schaefer, U.W., *et al.* (2001). Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell-depleted SCT. *Blood* 98, 972-978.

Velardi, A. (2013). Haplo-BMT: which approach? *Blood* 121, 719-720.

Vu, K., Manjappa, S., DiPersio, J.F., Gao, F., Westervelt, P., Vij, R., Stockerl-Goldstein, K.E., Uy, G.L., Abboud, C.N., Schroeder, M.A., *et al.* (2015). Hematologic Recovery after Pretransplant Chemotherapy Does Not Influence Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*.

Wagner, J.E., Jr., Eapen, M., Carter, S., Wang, Y., Schultz, K.R., Wall, D.A., Bunin, N., Delaney, C., Haut, P., Margolis, D., *et al.* (2014). One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers. *The New England journal of medicine* 371, 1685-1694.

Wagner, J.E., Kernan, N.A., Steinbuch, M., Broxmeyer, H.E., and Gluckman, E. (1995). Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet* 346, 214-219.

Walter, R.B., Kantarjian, H.M., Huang, X., Pierce, S.A., Sun, Z., Gundacker, H.M., Ravandi, F., Faderl, S.H., Tallman, M.S., Appelbaum, F.R., *et al.* (2010). Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, 1766-1771.

Walter, R.B., Othus, M., Burnett, A.K., Lowenberg, B., Kantarjian, H.M., Ossenkoppele, G.J., Hills, R.K., van Montfort, K.G., Ravandi, F., Evans, A., *et al.* (2013). Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood* 121, 2424-2431.

Walter, R.B., Pagel, J.M., Gooley, T.A., Petersdorf, E.W., Sorrow, M.L., Woolfrey, A.E., Hansen, J.A., Salter, A.I., Lansverk, E., Stewart, F.M., *et al.* (2010). Comparison of matched unrelated and matched related donor myeloablative hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia in first remission. *Leukemia* 24, 1276-1282.

Ward, P.S., Patel, J., Wise, D.R., Abdel-Wahab, O., Bennett, B.D., Coller, H.A., Cross, J.R., Fantin, V.R., Hedvat, C.V., Perl, A.E., *et al.* (2010). The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer cell* 17, 225-234.

Warlick, E.D., Paulson, K., Brazauskas, R., Zhong, X., Miller, A.M., Camitta, B.M., George, B., Savani, B.N., Ustun, C., Marks, D.I., *et al.* (2014). Effect of postremission therapy before reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 20, 202-208.

Weiden, P.L., Flournoy, N., Thomas, E.D., Prentice, R., Fefer, A., Buckner, C.D., and Storb, R. (1979). Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *The New England journal of medicine* 300, 1068-1073.

Weiden, P.L., Sullivan, K.M., Flournoy, N., Storb, R., and Thomas, E.D. (1981). Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *The New England journal of medicine* 304, 1529-1533.

Wingard, J.R., Carter, S.L., Walsh, T.J., Kurtzberg, J., Small, T.N., Baden, L.R., Gersten, I.D., Mendizabal, A.M., Leather, H.L., Confer, D.L., *et al.* (2010). Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 116, 5111-5118.

Wolff, D., Wilhelm, S., Hahn, J., Gentilini, C., Hilgendorf, I., Steiner, B., Kahl, C., Junghanss, C., Hartung, G., Casper, J., *et al.* (2006). Replacement of calcineurin inhibitors with daclizumab in patients with transplantation-associated microangiopathy or renal insufficiency associated with graft-versus-host disease. *Bone marrow transplantation* 38, 445-451.

Woods, B.A., and Levine, R.L. (2015). The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Immunological reviews* 263, 22-35.

Wouters, B.J., Lowenberg, B., Erpelinck-Verschueren, C.A., van Putten, W.L., Valk, P.J., and Delwel, R. (2009). Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood* 113, 3088-3091.

Yan, C.H., Liu, D.H., Liu, K.Y., Xu, L.P., Liu, Y.R., Chen, H., Han, W., Wang, Y., Qin, Y.Z., and Huang, X.J. (2012). Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 119, 3256-3262.

Yan, X.J., Xu, J., Gu, Z.H., Pan, C.M., Lu, G., Shen, Y., Shi, J.Y., Zhu, Y.M., Tang, L., Zhang, X.W., *et al.* (2011). Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia. *Nature genetics* 43, 309-315.

Yanada, M., Kurosawa, S., Yamaguchi, T., Uchida, N., Miyawaki, S., Kanamori, H., Usuki, K., Kobayashi, T., Watanabe, M., Nagafuji, K., *et al.* (2013). Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 48, 390-395.

Yang, D.H., Lee, J.J., Mun, Y.C., Shin, H.J., Kim, Y.K., Cho, S.H., Chung, I.J., Seong, C.M., and Kim, H.J. (2007). Predictable prognostic factor of CD56 expression in patients with acute myeloid leukemia with t(8:21) after high dose cytarabine or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American journal of hematology* 82, 1-5.

Yates, J.W., Wallace, H.J., Jr., Ellison, R.R., and Holland, J.F. (1973). Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer chemotherapy reports Part 1* 57, 485-488.

Yeshurun, M., Labopin, M., Blaise, D., Cornelissen, J.J., Sengeloev, H., Vindelov, L., Kuball, J., Chevallier, P., Craddock, C., Socie, G., *et al.* (2014). Impact of postremission consolidation chemotherapy on outcome after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* 120, 855-863.

Yoon, J.H., Kim, H.J., Kim, J.W., Jeon, Y.W., Shin, S.H., Lee, S.E., Cho, B.S., Eom, K.S., Kim, Y.J., Lee, S., *et al.* (2014). Identification of molecular and cytogenetic risk factors for unfavorable core-binding factor-positive adult AML with post-remission treatment outcome analysis including transplantation. *Bone marrow transplantation* 49, 1466-1474.

Zeigler, Z.R., Shadduck, R.K., Nath, R., and Andrews, D.F., 3rd (1996). Pilot study of combined cryosupernatant and protein A immunoadsorption exchange in the treatment of grade 3-4 bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Bone marrow transplantation* 17, 81-86.

Zenz, T., Rossle, M., Bertz, H., Siegerstetter, V., Ochs, A., and Finke, J. (2001). Severe veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow or peripheral stem cell transplantation--role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Liver* 21, 31-36.

Zhu, H.H., Zhang, X.H., Qin, Y.Z., Liu, D.H., Jiang, H., Chen, H., Jiang, Q., Xu, L.P., Lu, J., Han, W., *et al.* (2013). MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial. *Blood* 121, 4056-4062.

-

TITLE :

Impact of cytogenetic and molecular markers on the outcome of 140 patients who received an allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid Leukemia in first complete remission in CHU of Toulouse between 2000 and 2012.

TOULOUSE, THE 30TH OF JUNE 2015

ABSTRACT:

The place of allogeneic stem cell transplantation as post induction treatment for AML patients is continuously refined following the discovery of new cytogenetic and molecular prognostic markers. Its indication, over chemotherapy, is especially for patients with intermediate or adverse biologic markers. We study the impact of these markers on the outcome of 140 patients treated for acute myeloid leukemia, between 2000 and 2012 in the University Hospital of Toulouse, who underwent an allogeneic transplantation in first complete remission. We show that an adverse cytogenetic and adverse group of *European LeukemiaNet* classification have no impact on event-free survival or overall survival, but increase the incidence of relapse. Other prognostic factors, which are conventional allogeneic transplantation complications, influence survival in our study.

KEYWORDS :

Acute myeloid Leukemia – prognostic factors – cytogenetic – molecular biology – allogeneic stem cell transplantation – survival

GUENOUNOU Sarah

2015 TOU3 1542

TITRE :

Rôle pronostique des marqueurs cytogénétiques et moléculaires sur le devenir de 140 patients atteints de leucémies aigües myéloblastiques allogreffés en première rémission complète au CHU de Toulouse entre 2000 et 2012.

TOULOUSE, LE 30 JUIN 2015

RESUME EN FRANÇAIS :

Le rôle de l'allogreffe pour les patients atteints de leucémie aigüe myéloblastique en première rémission complète (RC1) est sans cesse repositionné par la découverte de nouveaux marqueurs cytogénétiques ou moléculaires. Elle est privilégiée par rapport à la chimiothérapie chez les patients avec une cytogénétique ou une biologie moléculaire de pronostic intermédiaire ou défavorable. Notre travail étudie l'impact de ces marqueurs sur le devenir de 140 patients traités pour une LAM entre 2000 et 2012 au CHU de Toulouse ayant bénéficié d'une allogreffe en RC1. Une cytogénétique défavorable ainsi que le sous-groupe défavorable selon la classification *European LeukemiaNet* n'ont pas de répercussion sur la survie sans événement et la survie globale, mais augmentent l'incidence de rechute. En revanche, nous retrouvons d'autres facteurs pronostiques influençant la survie, qui sont des complications classiques d'allogreffe.

TITRE EN ANGLAIS :

Impact of cytogenetic and molecular markers on the outcome of 140 patients who received an allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid Leukemia in first complete remission in CHU of Toulouse between 2000 and 2012.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :

Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES :

Leucémie aigüe Myéloblastique – Facteurs pronostiques – Cytogénétiques – Biologie moléculaire – Mutations – Allogreffe - Survie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

DIRECTRICES DE THESE :

Mesdames les Docteurs Cécile BOREL & Anne HUYNH
