



HAL
open science

Non-prise de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques : définition et facteurs de risque identifiés

Vincent Alcazer, Régis Peffault de Latour, Florence Ader, Hélène Labussière-Wallet

► To cite this version:

Vincent Alcazer, Régis Peffault de Latour, Florence Ader, Hélène Labussière-Wallet. Non-prise de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques : définition et facteurs de risque identifiés. Bulletin du Cancer, 2019, 106, pp.574 - 583. 10.1016/j.bulcan.2019.03.009 . hal-03484466

HAL Id: hal-03484466

<https://hal.science/hal-03484466v1>

Submitted on 20 Dec 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Non prise de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques : définition et facteurs de risque identifiés

Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : definition and risk factors

Titre court : Non prise de greffe de cellules souches hématopoïétiques

Vincent Alcazer^{(1)(2)*}, Régis Peffault de Latour⁽³⁾⁽⁴⁾,

Florence Ader⁽⁵⁾⁽⁶⁾, Hélène Labussière-Wallet⁽¹⁾

⁽¹⁾Département d'Hématologie clinique, Hospices Civils de Lyon, 165 Chemin du Grand Revoyet 69310 Pierre-Bénite, France

⁽²⁾ INSERM U1052/CNRS 5286, Centre de Recherche en Cancérologie, 69008 Lyon, France

⁽³⁾Service d'Hématologie-greffe, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 75006 Paris, France

⁽⁴⁾Université Paris Diderot, 75007 Paris, France

⁽⁵⁾Service des Maladies infectieuses, Hospices Civils de Lyon, 69004 Lyon, France

⁽⁶⁾ Inserm U1111/CNRS 5308, Centre International de Recherche en Infectiologie, 69008 Lyon, France

*** Pour correspondance :** Vincent Alcazer

Département d'Hématologie clinique, Centre Hospitalier Lyon Sud, F-69495, Pierre-Bénite, France.

e-mail : vincent.alcazer@gmail.com

Conflits d'intérêts : Aucun

RÉSUMÉ

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste à ce jour la seule thérapie cellulaire à visée curative pour de nombreuses hémopathies malignes et non malignes. Parmi toutes les étapes de cette procédure complexe, la prise de greffe est essentielle pour garantir la reconstitution de l'hématopoïèse et son action thérapeutique. La non prise de greffe (ou perte de greffon) constitue un échec de l'allogreffe pour lequel différents facteurs de risques ont pu être identifiés. Cependant, si plusieurs facteurs tels que le type de maladie sous-jacente, la source cellulaire ou la compatibilité HLA ont été clairement identifiés comme facteurs de risque de non prise de greffe, d'autres facteurs comme la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte, la compatibilité ABO ou les infections, en particulier les réactivations virales, sont plus controversés. Cette revue fait le point sur les données publiées à ce jour concernant les facteurs associés à la non prise de greffe.

MOTS-CLÉS : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; non-prise de greffe ; rejet

ABSTRACT

Allogeneic Hematopoietic stem cell transplantation is the only curative therapy for numerous malignant and non-malignant haematological diseases. A sustained engraftment of the donor stem cells is essential for transplant success and overall outcome. Graft failure is a rare but severe event after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. While different risk factors such as underlying disease, graft source or HLA matching have been found to be consistently associated with graft failure, other factors such as ABO mismatch graft-versus-host disease prophylaxis or infections, particularly viral reactivations, are more controversial. In this article, we review the different factors associated with graft failure.

KEYWORDS: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft failure, rejection, infections

I. LA NON-PRISE DE GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

1. Définition

La définition de la non prise de greffe n'a pas toujours été standardisée. La reconstitution autologue a ainsi longtemps été considérée comme une perte de greffon secondaire [1] avant d'être classée récemment dans les non prises de greffe primaires [2,3],

tandis que le dysfonctionnement du greffon (*poor graft function*) est parfois arbitrairement considéré comme une non prise de greffe. Les études les plus récentes convergent vers une définition cohérente que nous reprendrons ici (Encadré 1).

La non prise de greffe primaire est définie par l'absence de prise initiale des cellules souches hématopoïétiques du donneur, avec un chimérisme sur moelle mixte ou excédant 95 % du receveur [1,4]. En cas de conditionnement myéloablatif, cette situation se traduit par une absence de sortie d'aplasie (non prise de greffe neutropénique), avec polynucléaires neutrophiles inférieurs à 0,5 G/L ou une reconstitution autologue en cas de conditionnement d'intensité réduite [3,5]. La non prise de greffe secondaire est définie par la perte d'un greffon ayant pris précédemment, avec perte du chimérisme du donneur. Celle-ci se traduit par la sortie initiale d'aplasie avec un chiffre de polynucléaires neutrophiles supérieur ou égal à 0,5 G/L pendant plus de trois jours consécutifs avant un retour en aplasie. Le dysfonctionnement du greffon est une entité distincte, caractérisée par un chimérisme total donneur avec une moelle hypoplasique et deux ou trois cytopénies persistantes après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en l'absence de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD pour *Graft versus Host Disease*) [3,6]. Le délai généralement admis pour considérer une non prise de greffe primaire est de 28 jours, porté à 42 jours pour les greffes de sang de cordon [7,8]. Par extension, les études plus récentes proposent un seuil commun à 42 jours [2,5]. Une non prise de greffe secondaire survenant avant 42 jours après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est considérée non prise de greffe secondaire précoce. Que la non prise soit primaire ou secondaire, un élément important est l'absence de rechute de la maladie hématologique sous-jacente [3]. L'absence de prise de greffe liée à une rechute est en effet un événement distinct, régi par des mécanismes physiopathologiques différents.

Le terme « rejet » est parfois employé pour caractériser une non prise de greffe. Le rejet de greffe est un des mécanismes possibles de la non prise de greffe. Les lymphocytes T étant considérés comme les principaux médiateurs du rejet [9], un chimérisme lymphocytaire T donneur < 5% doit faire évoquer cette étiologie.

L'absence de définition internationale jusqu'à peu constitue la première source de variabilité des études plus anciennes. Outre la définition en elle-même et sa temporalité, les patients ayant présenté une rechute et/ou un décès précoce peuvent être catégorisés par erreur comme non prise de greffe dans les bases de données. Ceci constitue un biais dont il convient de s'affranchir par l'éviction de ces patients des analyses pour accroître la pertinence des résultats.

2. Incidence

Toutes greffes allogéniques confondues, l'incidence globale de la non prise de greffe est estimée à 5,5 % dans les études rétrospectives les plus récentes [1,4]. Le risque est cependant très variable en fonction des situations, avec une incidence rapportée allant de 2 % pour des maladies hématologiques malignes greffées avec des cellules souches périphériques, jusqu'à 30 % dans certaines séries de maladies non malignes ayant bénéficié de greffon de sang de cordon ombilical ou de greffe haplo-identique [1,2,10,11]. À titre comparatif, le dysfonctionnement du greffon survient dans 5 à 27 % des cas après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [6]. Réunies sous l'entité nosologique des syndromes d'insuffisance médullaire après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (*Bone marrow failure syndromes*, définis dans l'encadré 1), ces deux complications, bien que rares, ne sont pas exceptionnelles.

3. Évolution après perte du greffon

a) Impact sur la survie globale

La population de receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques étant très hétérogène, l'analyse de la survie globale varie de façon importante entre les différents sous-groupes et centres de transplantation et doit, de fait, être interprétée avec prudence. La mortalité sans seconde greffe de sauvetage est extrêmement élevée en l'absence d'hématopoïèse fonctionnelle. Certains auteurs rapportent ainsi une mortalité de 99 % chez les patients ayant présenté une non prise de greffe et n'ayant pas bénéficié d'une greffe de sauvetage [12]. Parmi les patients bénéficiant d'une greffe de sauvetage, la survie globale à 5 ans toutes greffes confondues est estimée entre 11 % et 50 % [7,8,12,13]. Ce chiffre est différent en fonction du type de maladie : la non prise de greffe en cas de maladie hématologique non maligne ne modifie pas la survie, avec une survie globale à 3 ans pouvant aller jusqu'à 82 % après greffe de sauvetage à conditionnement réduit pour la plupart des hémoglobinopathies, et une survie globale à 5 ans estimée à 60,7 % dans le cas de l'aplasie médullaire idiopathique [2,4,14]. Chez les receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec un conditionnement myéloablatif pour une hémopathie maligne, la survie globale à 1 an après non prise de greffe est estimée à 45 % [1].

Si la rechute constitue souvent la première cause de décès après non prise de greffe (26,7 % dans l'étude d'Olsson *et al.*) suivie par les causes infectieuses (15,2 %), ces dernières prennent la première place dans certaines publications, représentant jusqu'à 52 % des causes de décès après seconde greffe (de sauvetage) [1,5,8]. D'une façon intéressante, la non prise de greffe représente la troisième cause de décès (1,5-2,5 %) après la GvHD (2-6 %) et les infections (6-13 %) chez les patients allogreffés pour une aplasie médullaire idiopathique [15].

b) Prise en charge

La prise en charge après une non prise de greffe n'est pas standardisée. Si plusieurs options existent (diminution de l'immunosuppression, administration de facteurs de

croissances, infusion de lymphocytes du donneur, administration de cellules souches mésenchymateuses), celles-ci ne sont pour le moment pas validées, la greffe de sauvetage restant le standard dans cette situation [16]. En cas de greffon autologue disponible, celui-ci peut être proposé. De moins bons résultats sont généralement observés avec les greffes de sang de cordons dans cette indication par rapport aux greffes de donneurs non apparentés ou apparentés issues de cellules souches périphériques ou moelle osseuse [17]. Malgré le faible nombre de patients rapportés pour le moment, la réalisation d'une greffe haplo-identique en sauvetage, avec jusqu'à 75 % de survie globale à 5 ans dans certaines séries, semble être une approche prometteuse [18,19]. Le *boost* de cellules souches du donneur sans conditionnement est quant à lui généralement préféré en cas de dysfonction du greffon (*poor graft function*). Plus d'études sont nécessaires afin de pouvoir trancher entre ces différentes options.

Une deuxième greffe s'accompagne quoi qu'il en soit d'une toxicité importante, avec des taux de mortalité non liée à la rechute allant de 63 % jusqu'à 75 % dans certaines séries rétrospectives analysant les greffes de sauvetage après une première greffe non apparentée [12,20]. Là encore, cette mortalité passe à 12 % en cas de seconde greffe pour maladie non maligne à conditionnement non myéloablatif [2]. Le conditionnement d'intensité réduite, voire même l'absence de conditionnement, est ainsi préférable dans ces conditions, épargnant l'impact de la toxicité et la prolongation de l'aplasie du conditionnement myéloablatif [5,8,20].

II. FACTEURS DE RISQUES

1. Maladie hématologique

La maladie hématologique sous-jacente est probablement l'un des facteurs de risque influençant le plus fortement la non prise de greffe. Les patients greffés pour une maladie non maligne ont ainsi jusqu'à trois fois plus de risque de présenter une non prise de greffe que ceux traités pour une hémopathie maligne [4]. Dans cette population naïve de chimiothérapie, l'intégrité du système immunitaire favorise le rejet. Les patients atteints d'hémoglobinopathie sont fréquemment polytransfusés sur fond d'hématopoïèse hyper-cellulaire ce qui, comme nous le verrons plus tard, peut impacter la prise de greffe.

Parmi les hémopathies malignes, les syndromes myéloprolifératifs présentent un risque trois fois supérieur de non prise de greffe par rapport aux leucémies aiguës myéloïdes [1]. Cette différence est en partie expliquée par la présence d'une splénomégalie, démontrée comme augmentant le délai de prise de greffe ainsi que le risque de non prise. La fibrose médullaire associée à certains syndromes myéloprolifératifs constitue également un environnement peu favorable à la bonne installation des cellules souches hématopoïétiques. La splénectomie permet de réduire ce délai sans impacter la survie globale [1,21]. L'impact d'une splénectomie en cas de fibrose médullaire importante est en revanche moins bien défini, soulevant la question de la destination des cellules souches hématopoïétiques greffées. Il est intéressant de noter qu'une majoration de la cellularité (par l'utilisation de greffons de cellules souches périphériques par exemple) permet d'améliorer la prise de greffe en cas de splénomégalie, attestant de la capacité de séquestration des cellules sanguines par la rate. Plett *et al.* avaient ainsi rapporté dans un modèle murin la présence de cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse et dans la rate 20 heures après l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [22]. Les cellules souches hématopoïétiques de la moelle présentaient cependant un phénotype plus immature et conservaient une capacité de

restauration de l'hématopoïèse supérieure aux cellules souches hématopoïétiques séquestrées par la rate, avec une plus grande proportion de progéniteurs.

Le statut de la maladie est également important, avec un surrisque de non prise de greffe en cas de maladie avancée ou persistante, soulignant la difficulté d'implantation du greffon dans un micro-environnement fortement altéré par la maladie hématologique [1]. Dans une étude récente de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Cluzeau *et al.* ont montré que, dans le sous-groupe des hémopathies malignes, le seul facteur significativement associé à la non prise de greffe en analyse multivariée était le statut de la maladie avant transplantation [23]. Cette analyse réalisée sur une période de temps relativement récente (2006-2012) incluait uniquement les greffes provenant de donneurs non apparentés et n'incluait ni greffe de sang de cordon, ni greffe haplo-identique.

[2. Caractéristiques du greffon](#)

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques provenant de sang de cordon ombilical ont un risque de non prise supérieur par rapport aux greffes issues de cellules souches périphériques ou de moelle osseuse [1,4]. Entre ces deux dernières sources cellulaires, le risque de non prise est plus élevé dans certaines situations pour les greffons de moelle osseuse par rapport aux cellules souches périphériques [1]. Ces différences doivent être rapprochées de la cellularité du greffon. S'il n'existe pas, a priori, de différence « qualitative » concernant les cellules souches hématopoïétiques elles-mêmes (ces dernières ayant la capacité de transiter entre la moelle osseuse et le sang), un greffon issu de cellules souches périphériques contient trois à quatre fois plus de cellules CD34+ et environ dix fois plus de lymphocytes qu'un greffon issu de moelle osseuse [24]. Olsson *et al.* ont ainsi rapporté un effet protecteur de la richesse du greffon à partir d'une cellularité supérieure ou égale à $2,5 \cdot 10^8$ cellules nucléées totales par kilogramme et $3 \cdot 10^6$ cellules CD34+ par kilogramme [4]. La

pertinence de ce seuil a été confirmée par la plus grande étude sur la non prise de greffe rétrospective à ce jour, montrant une augmentation du risque de non prise de 40 % en cas de cellularité inférieure ou égale à $2,4.10^8$ cellules nucléées totales par kilogramme [1]. L'impact du nombre de cellules CD34+, étudié à différents seuils, n'était cependant pas retrouvé dans cette deuxième étude.

Ces résultats suggèrent que plus que la cellularité elle-même, c'est la source cellulaire qui est importante, avec les différents sous types cellulaires qui lui sont associés.

[3. Compatibilité HLA](#)

Le faible taux de non prise de greffe observé en cas de greffon provenant d'un donneur apparenté HLA identique (dit géno-identique) s'explique en grande partie par la profondeur de la compatibilité HLA. En cas de greffe provenant d'un donneur non apparenté, une compatibilité de 8/8 (pour chacun des deux allèles des locus HLA-A, -B, -C et -DRB1) est recherchée aux Etats-Unis. En Europe, cette compatibilité est étendue au locus HLA-DQ (compatibilité 10/10). Dans l'éventualité où plusieurs donneurs seraient disponibles, la compatibilité pour le locus HLA-DP (12/12) est également recherchée. Les premières greffes bénéficiaient d'un typage HLA par une méthode sérologique, définissant des incompatibilités dites « antigéniques ». L'introduction des méthodes de biologie moléculaire a permis d'affiner le typage HLA, permettant de détecter des incompatibilités au niveau génique, dites « alléliques ».

Ces règles ont été établies à la lumière des études ayant progressivement rapporté l'impact de la compatibilité HLA sur l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'incompatibilité sérologique a ainsi été l'un des premiers facteurs de risque identifié de non prise de greffe, avec jusqu'à 28 % de non prises de greffe observées dans le contexte haplo-identique en comparaison à 2 % pour des greffes géno-identiques dans une étude datant de

1989 [25]. Plus tard, les méthodes de typage haute résolution ont révélé que chaque incompatibilité allélique au niveau des différents loci HLA-A, -B, -C (HLA de type I) et -DRB1 (HLA de type II) est associée à augmentation significative de la mortalité globale [26]. L'augmentation de la mortalité d'une greffe compatible 9/10 est ainsi estimée à 27 % par rapport à une greffe compatible 10/10. Ces différences sont principalement dues à une majoration du risque de GVHD. Si certains auteurs ont rapporté des incompatibilités semblant mieux tolérées (notamment dans le locus -B et -C), une méta analyse récente retrouve un impact similaire pour les incompatibilités HLA-A, -B et -C avec une tendance à l'augmentation de la mortalité globale en cas d'incompatibilité -DRB1 [26].

Les incompatibilités dans les locus -DP et -DQ (HLA de type II) n'ont quant à elles jamais montré d'impact sur la mortalité globale. La particularité de l'incompatibilité HLA-DP doit cependant être soulignée. Une étude a en effet montré que l'incompatibilité -DP pouvait se diviser en deux catégories : les incompatibilités dites « permissives », mieux tolérées, et les incompatibilités dites « non permissives », plus immunogènes et associées à un moins bon pronostic [27]. Ainsi chez les patients bénéficiant d'une greffe avec un donneur non apparenté HLA compatible 10/10, les incompatibilités non permissives -DP étaient associées à une augmentation de la mortalité globale, de la mortalité non liée à la rechute et du taux de GvHD aiguë. Plus étonnant, cette étude retrouvait des survies comparables entre les greffes compatibles 9/10 avec incompatibilité -DP permissive et les greffes compatibles 10/10 avec incompatibilité -DP non permissive.

Toutes ces données liées à l'incompatibilité HLA sont transposables au risque de non prise de greffe. Les greffes non apparentées présentent ainsi toutes un surrisque de non prise de greffe par rapport aux greffes apparentées géno-identiques [4]. Le risque est significativement plus élevé en cas d'incompatibilités pour les locus HLA de type I [28] mais

semble être compensé par l'administration de sérum anti-lymphocytaire (SAL) pour les incompatibilités -C, -DP et -DQ [29]. Un surrisque existe également en cas d'incompatibilité -DP, même permissive, ce qui représente 80 % des cas de greffe compatibles 10/10 [30]. Le sens de l'incompatibilité semble en revanche peu impacter la non prise : ainsi, il n'a pas été retrouvé de majoration du risque de non prise de greffe pour les incompatibilités HLA dans le sens hôte-contre-greffon (HvG pour *Host-versus-graft*) dans deux grandes études Américaine et Japonaise [31,32]. Cette situation se retrouve lorsque l'allèle HLA de classe I incompatible est homozygote chez le receveur. Le taux moins élevé de GvHD avec ce type d'incompatibilité a par ailleurs amené la SFGM-TC à recommander de favoriser ce type d'incompatibilité par rapport à celles dans le sens greffon-contre-l'hôte (allèle incompatible homozygote chez le receveur) [33]. L'amélioration constante des techniques de typage, avec l'arrivée progressive de typage HLA réalisés en NGS (*Next Generation Sequencing*) pourrait permettre de diminuer encore le risque de non prise.

4. Anticorps anti-HLA

La présence d'anticorps anti-HLA est retrouvée chez 1 à 5 % des donneurs volontaires de sang en bonne santé, jamais transfusés [34]. Chez les patients candidats à l'allogreffe, ce chiffre est estimé entre 19,6 % et 39,4 %, principalement lié à la polytransfusion [35]. De nombreuses études ont documenté l'impact délétère de ces anticorps préexistants sur les résultats de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Plus que la simple séropositivité, c'est la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre le HLA du donneur (DSA pour *Donor Specific Antibody*) qui est associée à un risque accru de non prise de greffe [35]. Ces données se sont vérifiées dans toutes les situations de greffe non apparentées (10/10, 9/10, sang de cordon et haplo-identique) avec des incidences de non prise de greffe allant jusqu'à 57,1 % dans certaines situations de double greffe de sang de cordon avec présence

d'anticorps dirigés contre les deux unités placentaires [36]. Dans le cas des greffes non apparentées HLA compatibles 10/10, ce sont les anticorps dirigés contre le HLA-DP du donneur qui pourraient participer au rejet du greffon [37]. Ces résultats doivent être nuancés à la lumière de certaines études qui n'ont pas mis en évidence de relation entre la présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur et le risque de non prise de greffe, notamment dans le cadre de greffe de double unité placentaire avec présence d'anticorps dirigés contre un seul cordon [38] ou de greffe à conditionnement réduit [39]. La spécificité des anticorps n'était cependant pas étudiée dans ce dernier cas, et la présence d'anticorps anti-HLA était tout de même associée à une moins bonne survie globale.

Ces données sont particulièrement importantes avec l'augmentation actuelle du nombre de greffes haplo-identiques. Ces greffes en situation apparentée majorent en effet le risque de présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur, notamment chez les femmes multipares. Gladstone *et al.* décrivaient ainsi au sein d'une cohorte rétrospective de 296 patients ayant bénéficié d'une greffe haplo-identique la présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur chez 14,5 % (n=43) d'entre eux [40]. En analyse en sous-groupe, 30,6 % des femmes présentaient des anticorps anti-HLA spécifiques du donneur, contre 4,9 % des hommes. L'EBMT propose ainsi des recommandations guidant la sélection du meilleur donneur haplo-identique à la lumière des données récentes de la littérature [41]. La recherche d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur est recommandée chez tous les patients, avec en cas de positivité la sélection d'un autre donneur si possible ou bien la désensibilisation avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le taux de positivité des anticorps, reposant sur la mesure de l'intensité moyenne de fluorescence (MFI pour *Mean Fluorescence Intensity*) après test immunologique type ELISA, est important. Malgré des seuils pouvant varier selon les laboratoires, l'EBMT considère un test positif à partir d'une MFI > 1 000. Bien que la

probabilité de non prise de greffe augmente avec la MFI, le risque de non prise semble particulièrement majoré lorsque la MFI dépasse 5 000 [41]. En cas de non-disponibilité d'un autre donneur, une « désensibilisation » par réduction du taux d'anticorps est recommandée pour les patients présentant une MFI > 1 000. Différentes stratégies peuvent être proposées (échanges plasmatiques, immunoglobulines intraveineuses, perfusions de Rituximab) [42,43]. Les résultats mitigés obtenus avec de telles approches soulèvent la question du rôle exact des anticorps dans ce contexte.

5. Compatibilité ABO

L'incompatibilité ABO a longtemps été considérée comme un facteur de risque d'hémolyse ne gênant pas la bonne prise de greffe. Les premières études réalisées à la fin des années 1970 ne retrouvaient effectivement pas d'impact de l'incompatibilité ABO sur le délai de sortie d'aplasie ou la survenue de GvHD [44]. Ce n'est que plus tard vers la fin des années 1990 qu'une surmortalité associée à un excès de non prise de greffe a été décrite [45]. Cet effet était surtout marqué en cas d'incompatibilité ABO bidirectionnelle, sans impact retrouvé de l'incompatibilité mineure ou majeure sur la survie. Inversement, l'incompatibilité ABO majeure a été reliée à un surrisque de non prise de greffe en cas de donneur non apparenté, avec un impact moindre de l'incompatibilité bidirectionnelle qui ne ressortait plus dans l'analyse multivariée [29]. Ces résultats ont été retrouvés dans une autre étude portant sur des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques géno-identiques, avec un effet indépendant de la source cellulaire [1]. Cet effet pourrait être lié à un la persistance d'anticorps anti-A/B chez le receveur, pouvant alors cibler les antigènes A et B à la surface des neutrophiles et de leurs précurseurs [46].

Du fait de nombreux résultats contradictoires, l'impact actuel de l'incompatibilité ABO reste controversé. Dans l'étude de Remberger *et al.* retrouvant une association entre non

prise de greffe et incompatibilité ABO majeure, cinq des six patients ayant présenté une non prise de greffe avaient également au moins un *mismatch* HLA [29]. Les études plus récentes ne retrouvent par ailleurs pas d'impact des différentes incompatibilités sur la non prise de greffe en analyse multivariée [4]. Cette différence pourrait s'expliquer en partie par la désérythrocytation ou la réduction plasmatique des greffons ABO incompatibles. Ce traitement entraîne une perte de cellularité, avec une baisse du nombre de lymphocytes T, constituant un potentiel facteur de confusion expliquant possiblement la persistance de l'association en analyse univariée.

6. Discordance de sexe

Vers le milieu des années 1950, Eichwald *et al.* rapportaient un rejet plus fréquent et plus rapide des greffes de peau provenant de donneurs murins males sur des souris femelles [47]. La découverte du rôle prédominant en transplantation des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité, codés par les gènes du système HLA, a par la suite fait passer la discordance de sexe au second plan. Ce n'est qu'ultérieurement que le sujet a fait l'objet d'un regain d'intérêt avec la constatation d'une majoration de la mortalité globale chez les hommes recevant un greffon de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur féminin [48]. Cet effet était associé à une augmentation de la mortalité liée à la greffe, du taux de GvHD et une diminution du risque de rechute. D'autres études ont également décrit une diminution de la survie globale avec une augmentation du taux de non prise de greffe chez les patientes recevant un greffon de donneur masculin [11,49,50]. L'effet était observé quel que soit l'âge, indépendamment de l'année de greffe et de la source cellulaire. D'une façon intéressante, l'augmentation du risque de non prise était limitée aux patientes ne recevant pas de SAL ou aux greffons déplétés en lymphocytes T.

Des résultats inverses ont été rapportés dans des études rétrospectives plus récentes avec des effectifs importants, montrant un risque supérieur de non prise de greffe en cas d'homme recevant un greffon de donneur féminin [1,4]. Ce renversement de tendance pourrait en partie s'expliquer par la généralisation du SAL pour les greffes non apparentées, minimisant l'impact de la reconnaissance allogénique d'antigènes d'histocompatibilité mineurs codés par le chromosome Y sur la non prise de greffe. Ainsi, le sexe du donneur ne semble plus avoir d'impact, ni sur la survie globale ni sur la non prise de greffe pour les patientes allogreffées [1,51]. Les données issues des pratiques récentes rapportent une survie sans progression inférieure chez les hommes, indépendamment du sexe du donneur [51]. Dans le cas d'un greffon de donneur féminin, cette surmortalité est associée à une majoration du risque de GvHD chronique et de la mortalité non liée à la rechute, avec diminution du risque de rechute. La surmortalité dans cette population abolirait le bénéfice secondaire à la réduction des rechutes.

[7. Conditionnement](#)

Le développement des conditionnements non-myéloablatifs (permettant en théorie une reconstitution autologue en cas de non prise de greffe) et d'intensité réduite (situé entre le non-myéloablatif et le myéloablatif) a permis une diminution de la mortalité non liée à la rechute, étendant ainsi l'éligibilité de la procédure d'allogreffe à des patients plus âgés et/ou présentant plus de comorbidités. Cette diminution apparente de toxicité ne s'est cependant pas soldée par une diminution de la mortalité globale, comme cela a été rapporté dans un essai randomisé récent comparant les deux types de conditionnements (myéloablatif *versus* intensité réduite) chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde ou de syndrome myélodysplasique [52]. Devant un excès de mortalité globale dans le groupe à conditionnement réduit, l'essai a dû être stoppé de façon précoce.

Corollaire de cette diminution de doses, les conditionnements non-myéloablatifs et d'intensité réduite exposent à un surrisque de non prise de greffe [4]. Ceci est particulièrement vrai en cas de conditionnement d'intensité réduite utilisé pour une maladie non maligne, favorisant ainsi la persistance d'un système immunitaire actif chez le receveur. Parmi ces conditionnements, le conditionnement non-myéloablatif expose à un risque supérieur par rapport au conditionnement d'intensité réduite [53].

Le type de traitement utilisé peut également avoir son importance : l'association d'une irradiation corporelle totale et de cyclophosphamide semble diminuer le risque de non prise de greffe en cas de conditionnement myéloablatif [1]. Un risque plus élevé de non prise de greffe est rapporté en cas d'utilisation de busulfan associé à du cyclophosphamide.

8. Prophylaxie de la GvHD

Initialement développées pour réduire le risque de GvHD, les déplétions en lymphocytes T du greffon (déplétion dites *ex vivo*) se sont accompagnées d'une augmentation importante du risque de non prise de greffe, avec 10 à 30 % de non prise rapportées dans certaines séries en cas de donneur géno-identique et plus encore pour les greffes HLA incompatibles [4,50]. Les bons résultats obtenus par la suite avec l'introduction du SAL (déplétion en lymphocytes T dites *in vivo*) permettant une réduction significative du taux de GvHD aiguë et chronique sans majoration du risque de rechute, ont abouti à la généralisation de cette approche en Europe pour les greffes non apparentées [54]. Ces différents effets ne s'accompagnent toutefois d'aucune différence significative en termes de survie globale. L'étude de Olsson *et al.* ne retrouvait pas d'impact de l'utilisation de SAL sur la non prise de greffe avec les pratiques récentes [1]. Dans cette étude cependant, 87 % des greffes T déplétées provenaient de moelle osseuse avec une cellularité importante pouvant éventuellement favoriser la prise en masquant l'effet de la lymphodéplétion T (*in vivo*) du

greffon. Une potentielle diminution de l'effet du greffon contre la leucémie (GvL pour *Graft versus Leukemia*) dans certaines populations, associée à une majoration du délai de reconstitution immunitaire et hématologique ainsi que du risque infectieux sont les principaux arguments allant contre la généralisation du SAL aux Etats-Unis [55]. Le développement d'autres approches prometteuses comme le cyclophosphamide post-greffe restreint encore cette option [56]. Certains auteurs craignent cependant que l'effet sélectif du cyclophosphamide sur les lymphocytes T en prolifération, épargnant les lymphocytes T mémoires induit par immunisations antérieures, puisse majorer le risque de non prise de greffe [57].

Concernant les autres traitements prophylactiques de la GvHD, un risque diminué de non prise de greffe a été rapporté avec l'association ciclosporine + méthotrexate ou l'utilisation de tacrolimus [1,4]. À l'inverse, l'utilisation de méthylprednisolone est associée à un surrisque de non prise de greffe [4]. Là encore, la prophylaxie de la GvHD est un paramètre composite et fortement relié au type de greffe : pour exemple, l'utilisation de méthylprednisolone plus répandue dans les greffes de sang de cordon, rend l'interprétation de ces données difficile.

9. Autres facteurs

D'autres facteurs favorisant la non prise de greffe ont été décrits de façon plus anecdotique. Olsson *et al.* retrouvent dans leur étude un surrisque de non prise de greffe chez les patients âgés de moins de 30 ans [1]. Ceci pourrait être lié à une meilleure persistance du système immunitaire après conditionnement dans cette jeune population. Un excès de non prise est également observé chez les patients présentant un *performance status* inférieur à 90 %. Enfin, l'augmentation du risque de perte observé avec les greffons cryoconservés pourrait s'expliquer par l'altération de la cellularité liée à cette procédure. L'ensemble des

facteurs décrits et identifiés comme étant associés à la non prise de greffe est résumé dans l'encadré 2.

Beaucoup d'auteurs introduisent leur article en citant les infections comme facteurs de risque bien établi de non prise de greffe [2,4,5,8,10]. Une analyse plus approfondie de la littérature identifie finalement peu de données objectives, ce type d'événement étant souvent traité comme un critère secondaire intuitif et implicite, ne se basant sur aucune définition standardisée. Ainsi, à l'exception de quelques données sur les infections virales, aucune étude à ce jour n'a décrit de façon précise les événements infectieux en lien avec la non prise de greffe. Le Bourgeois *et al.* ont montré que la réactivation du virus de l'herpès humain de type 6 (HHV-6) pendant l'aplasie après double greffe de sang de cordon était un facteur de risque indépendant de non prise de greffe [58]. Dans l'étude de Rondón *et al.* 22 % des décès après non prise de greffe sont reliés à une cause infectieuse, sans qu'il ne soit fait mention ni de critères diagnostiques rigoureux, ni de sévérité [7]. Il est dès lors difficile de savoir comment interpréter une étude où la simple détection d'une réplication virale peut être considérée comme une infection.

CONCLUSIONS

La non prise de greffe est une complication rare et sévère de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette revue nous aura permis de faire le point sur la définition de cette complication, son incidence ainsi que les principaux facteurs de risque identifiés à la lumière des études les plus récentes. Ces facteurs ne sont bien entendus pas tous égaux face au risque de non prise. Bien que l'hétérogénéité des études ne permette pas une classification hiérarchique stricte, un ordre d'importance relatif peut être donné à titre indicatif à chacun de ces facteurs, à la lumière des forces d'association ressortant dans ces différentes ces études

(Figure 1). Certains facteurs, souvent cités, restent peu documentés du fait de leur difficulté d'investigation systématique sur de grandes populations. Des études plus approfondies et ciblées sur ces facteurs pourraient permettre de mieux comprendre leur implication éventuelle dans la non prise de greffe.

RÉFÉRENCES

- [1] Olsson RF, Logan BR, Chaudhury S, Zhu X, Akpek G, Bolwell BJ, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia* 2015;29:1754–62.
- [2] Mallhi K, Orchard PJ, Miller WP, Cao Q, Tolar J, Lund TC. Non-myeloablative conditioning for second hematopoietic cell transplantation for graft failure in patients with non-malignant disorders: a prospective study and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:726–32.
- [3] Masouridi-Levrat S, Simonetta F, Chalandon Y. Immunological Basis of Bone Marrow Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2016;7.
- [4] Olsson R, Remberger M, Schaffer M, Berggren DM, Svahn BM, Mattsson J, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:537–543.
- [5] Lund TC, Liegel J, Bejanyan N, Orchard PJ, Cao Q, Tolar J, et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for graft failure: Poor outcomes for neutropenic graft failure: Outcomes of HCT After Graft Failure. *Am J Hematol* 2015;90:892–6.
- [6] Larocca A, Piaggio G, Podestà M, Pitto A, Bruno B, Di Grazia C, et al. Boost of CD34+-selected peripheral blood cells without further conditioning in patients with poor graft function following allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:935–40.
- [7] Rondón G, Saliba RM, Khouri I, Giralt S, Chan K, Jabbour E, et al. Long-Term Follow-Up of Patients Who Experienced Graft Failure Postallogeneic Progenitor Cell Transplantation. Results of a Single Institution Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:859–66.
- [8] Ferrà C, Sanz J, Díaz-Pérez M-A, Morgades M, Gayoso J, Cabrera J-R, et al. Outcome of graft failure after allogeneic stem cell transplant: study of 89 patients. *Leuk Lymphoma* 2015;56:656–62.
- [9] Nakamura H, Gress RE. Graft rejection by cytolytic T cells. Specificity of the effector mechanism in the rejection of allogeneic marrow. *Transplantation* 1990;49:453–8.
- [10] Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:165–70.
- [11] Davies SM, Kollman C, Anasetti C, Antin JH, Gajewski J, Casper JT, et al. Engraftment and survival after unrelated-donor bone marrow transplantation: a report from the national marrow donor program. *Blood* 2000;96:4096–102.

- [12] Schriber J, Agovi M-A, Ho V, Ballen KK, Bacigalupo A, Lazarus HM, et al. Second Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Primary Graft Failure. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1099–106.
- [13] Remberger M, Mattsson J, Olsson R, Ringdén O. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a treatment for graft failure. *Clin Transplant* 2011;25:E68–76.
- [14] Cesaro S, Latour RP de, Tridello G, Pillon M, Carlson K, Fagioli F, et al. Second allogeneic stem cell transplant for aplastic anaemia: a retrospective study by the severe aplastic anaemia working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Br J Haematol* n.d.;171:606–14.
- [15] Bacigalupo A, Socié G, Schrezenmeier H, Tichelli A, Locasciulli A, Fuehrer M, et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica* 2012;97:1142–8.
- [16] Locatelli F, Lucarelli B, Merli P. Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:23–36.
- [17] Fuji S, Nakamura F, Hatanaka K, Taniguchi S, Sato M, Mori S, et al. Peripheral Blood as a Preferable Source of Stem Cells for Salvage Transplantation in Patients with Graft Failure after Cord Blood Transplantation: A Retrospective Analysis of the Registry Data of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1407–14.
- [18] Singh H, Nikiforow S, Li S, Ballen KK, Spitzer TR, Soiffer R, et al. Outcomes and management strategies for graft failure after umbilical cord blood transplantation: Graft Failure After UCBT. *Am J Hematol* 2014;89:1097–101.
- [19] Yoshihara S, Ikegame K, Taniguchi K, Kaida K, Kim EH, Nakata J, et al. Salvage haploidentical transplantation for graft failure using reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:369–73.
- [20] Platzbecker U, Binder M, Schmid C, Rutt C, Ehninger G, Bornhäuser M. Second donation of hematopoietic stem cells from unrelated donors for patients with relapse or graft failure after allogeneic transplantation. *Haematologica* 2008;93:1276–8.
- [21] Akpek G, Pasquini MC, Logan B, Agovi M-A, Lazarus HM, Marks DI, et al. Effects of spleen status on early outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:825–31.
- [22] Plett PA, Frankovitz SM, Orschell CM. Distribution of marrow repopulating cells between bone marrow and spleen early after transplantation. *Blood* 2003;102:2285–91.
- [23] Cluzeau T, Lambert J, Raus N, Dessaux K, Absi L, Delbos F, et al. Risk factors and outcome of graft failure after HLA matched and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a study on behalf of SFGM-TC and SFHI. *Bone Marrow Transplant* 2016.
- [24] Körbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood* 2001;98:2900–8.

- [25] Anasetti C, Amos D, Beatty PG, Appelbaum FR, Bensinger W, Buckner CD, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* 1989;320:197–204.
- [26] Kekre N, Mak KS, Stopsack KH, Binder M, Ishii K, Brånvall E, et al. Impact of HLA-Mismatch in Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Meta-Analysis. *Am J Hematol n.d.*;91:551–5.
- [27] Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon J-D, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2012;13:366–74.
- [28] Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, Woolfrey A, Malkki M, Gooley T, et al. Major-Histocompatibility-Complex Class I Alleles and Antigens in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2001;345:1794–800.
- [29] Remberger M, Watz E, Ringdén O, Mattsson J, Shanwell A, Wikman A. Major ABO Blood Group Mismatch Increases the Risk for Graft Failure after Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:675–82.
- [30] Fleischhauer K, Locatelli F, Zecca M, Orofino MG, Giardini C, De Stefano P, et al. Graft rejection after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia is associated with nonpermissive HLA-DPB1 disparity in host-versus-graft direction. *Blood* 2006;107:2984–92.
- [31] Kanda J, Ichinohe T, Fuji S, Maeda Y, Ohashi K, Fukuda T, et al. Impact of HLA Mismatch Direction on the Outcome of Unrelated Bone Marrow Transplantation: A Retrospective Analysis from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:305–11.
- [32] Hurley CK, Woolfrey A, Wang T, Haagenon M, Umejiego J, Aljurf M, et al. The impact of HLA unidirectional mismatches on the outcome of myeloablative hematopoietic stem cell transplantation with unrelated donors. *Blood* 2013;121:4800–6.
- [33] Dubois V, Brignier A, Elsermans V, Gagne K, Kennel A, Pedron B, et al. Polymorphisme des gènes HLA et KIR et l'impact sur le devenir de la greffe et le choix du donneur non apparenté de cellules souche hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)* 2016;103:S243–7.
- [34] Endres RO, Kleinman SH, Carrick DM, Steele WR, Wright DJ, Norris PJ, et al. Identification of specificities of antibodies against human leukocyte antigens in blood donors. *Transfusion (Paris)* 2010;50:1749–60.
- [35] Morin-Zorman S, Loiseau P, Taupin J-L, Caillat-Zucman S. Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2016;7.
- [36] Cutler C, Kim HT, Sun L, Sese D, Glotzbecker B, Armand P, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies predict outcome in double umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2011;118:6691–7.
- [37] Ciurea SO, Thall PF, Wang X, Wang SA, Hu Y, Cano P, et al. Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;118:5957–64.

- [38] Brunstein CG, Noreen H, DeFor TE, Maurer D, Miller JS, Wagner JE. Anti-HLA Antibodies in Double Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1704–8.
- [39] Detrait M, Dubois V, Sobh M, Morisset S, Tedone N, Labussière H, et al. Impact of anti-HLA antibodies on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcomes after reduced-intensity conditioning regimens. *Exp Hematol* 2012;40:792–9.
- [40] Gladstone DE, Bettinotti MP. HLA donor-specific antibodies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: challenges and opportunities. *Hematol-Am Soc Hematol Educ Program* 2017:645–50.
- [41] Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, Kongtim P, Malki MA, Fuchs E, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:521–34.
- [42] Nordlander A, Uhlin M, Ringdén O, Kumlien G, Hauzenberger D, Mattsson J. Immune modulation to prevent antibody-mediated rejection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Immunol* 2011;25:153–8.
- [43] Nguyen S, Chalandon Y, Lemarie C, Simon S, Masson D, Dhedin N, et al. Greffe de cellules-souches hématopoïétiques haplo-identiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)* 2016;103:S229–42.
- [44] Gale RP, Feig S, Ho W, Falk P, Rippee C, Sparkes R. ABO blood group system and bone marrow transplantation. *Blood* 1977;50:185–94.
- [45] Stussi G, Muntwyler J, Passweg JR, Seebach L, Schanz U, Gmür J, et al. Consequences of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:87–93.
- [46] Tazzari PL, Rondelli D, Re F, Bandini G, Ricci F, Tassi C, et al. Antibodies reactive with neutrophils following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 1999;62:57–62.
- [47] Eichwald EJ, Silmsen CR. Skin. *Transplant Bull* 1955;2:148–9.
- [48] Gratwohl A, Hermans J, Niederwieser D, van Biezen A, van Houwelingen HC, Apperley J, et al. Female donors influence transplant-related mortality and relapse incidence in male recipients of sibling blood and marrow transplants. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc* 2001;2:363–70.
- [49] Stern M, Passweg JR, Locasciulli A, Socié G, Schrezenmeier H, Békássy AN, et al. Influence of Donor/Recipient Sex Matching on Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Aplastic Anemia. *Transplantation* 2006;82:218.
- [50] Kernan NA, Bordignon C, Heller G, Cunningham I, Castro-Malaspina H, Shank B, et al. Graft failure after T-cell-depleted human leukocyte antigen identical marrow transplants for leukemia: I. Analysis of risk factors and results of secondary transplants. *Blood* 1989;74:2227–36.

- [51] Kim HT, Zhang M-J, Woolfrey AE, Martin AS, Chen J, Saber W, et al. Donor and recipient sex in allogeneic stem cell transplantation: what really matters. *Haematologica* 2016;101:1260–6.
- [52] Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2017;35:1154–61.
- [53] Le Blanc K, Remberger M, Uzunel M, Mattsson J, Barkholt L, Ringdén O. A Comparison of Nonmyeloablative and Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Stem-Cell Transplantation. *Transplantation* 2004;78:1014.
- [54] Bacigalupo A. ATG in allogeneic stem cell transplantation: standard of care in 2017? *Point. Blood Adv* 2017;1:569–72.
- [55] Kekre N, Antin JH. ATG in allogeneic stem cell transplantation: standard of care in 2017? *Counterpoint. Blood Adv* 2017;1:573–6.
- [56] Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Afanasyev B, Cornelissen JJ, Elmaagacli A, et al. Post-transplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis in HLA matched sibling or matched unrelated donor transplant for patients with acute leukemia, on behalf of ALWP-EBMT. *J Hematol Oncol* 2018;11:40.
- [57] Al-Homsi AS, Roy TS, Cole K, Feng Y, Duffner U. Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide for the Prevention of Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:604–11.
- [58] Le Bourgeois A, Labopin M, Guillaume T, Delaunay J, Foucher Y, Tessoulin B, et al. Human herpesvirus 6 reactivation before engraftment is strongly predictive of graft failure after double umbilical cord blood allogeneic stem cell transplantation in adults. *Exp Hematol* 2014;42:945–54.

LEGENDES DES FIGURES

Figure 1 : Facteurs associés à la non prise de greffe.

La force d'association est donnée à titre indicatif en fonction des données retrouvées dans différentes études. Cette figure doit être considéré comme une illustration des données présentées plus qu'un véritable classement hiérarchique des différents facteurs.

GvHD : Graft-versus-host disease, PS : Performance Status, SMP : Syndrome Myéloprolifératif

