



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Utilisation du sérum antilymphocytaire dans l'allogreffe de cellules  
souches hématopoïétiques chez l'enfant : impact du débit de  
perfusion sur la tolérance**

Présentée et soutenue publiquement le 13 mars 2020 à 18 heures  
au Pôle Formation

**Par François SEVRIN**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE**

**Monsieur le Professeur Nicolas SIMON**

**Directrice de Thèse :**

**Madame le Docteur Bénédicte BRUNO**

---

# **AVERTISSEMENT**

---

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# TABLE DES MATIÈRES

---

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>5</b>
<b>I. Introduction .....</b>	<b>6</b>
A. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) .....	6
1. Historique de l'allogreffe de CSH.....	6
2. Les principes de l'allogreffe de CSH.....	7
3. Les indications de l'allogreffe de CSH .....	12
4. Les étapes de l'allogreffe de CSH .....	15
5. Les complications.....	19
B. Le sérum antilymphocytaire .....	25
1. Présentation du médicament.....	26
2. Mécanismes d'action.....	26
3. Rationnel de l'utilisation du SAL dans l'allogreffe de CSH .....	27
4. Posologie .....	28
5. Modalités d'administration (126).....	28
6. Principaux effets secondaires.....	28
C. Problèmes soulevés par l'utilisation du SAL dans le conditionnement de greffe .....	30
<b>II. Objectifs du travail.....</b>	<b>32</b>
<b>III. Article original.....</b>	<b>33</b>
<b>IV. Discussion.....</b>	<b>50</b>
A. SAL et tolérance clinique .....	50
1. Données globales descriptives.....	50
2. Impact du débit de perfusion du SAL sur la tolérance clinique.....	51
B. Impact du débit de perfusion du SAL sur le devenir des patients .....	52
C. Intérêt du bilan inflammatoire en cas de fièvre pendant l'administration du SAL .....	52
D. Limites de l'étude.....	53
<b>V. Conclusion .....</b>	<b>55</b>
<b>VI. Références.....</b>	<b>56</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

**CAR-T cells** : cellules T avec un récepteur antigénique chimérique (de l'anglais chimeric antigen receptor-T cells)

**CRP** : protéine C réactive (de l'anglais C-reactive protein)

**CSH** : cellules souches hématopoïétiques

**GVHD** : maladie du greffon contre l'hôte (de l'anglais graft versus host disease)

**GVL** : greffon versus leucémie (de l'anglais graft versus leukemia)

**HLA** : antigènes des leucocytes humains (de l'anglais human leukocyte antigen)

**IRR** : réaction liée à la perfusion (de l'anglais infusion-related reaction)

**LAL** : leucémie aiguë lymphoblastique

**LAM** : leucémie aiguë myéloïde

**PCT** : procalcitonine

**TRM** : mortalité liée à la transplantation (de l'anglais transplant-related mortality)

## RÉSUMÉ

---

Depuis de nombreuses années, le sérum antilymphocytaire (SAL) est utilisé dans l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte. L'administration de la première dose de SAL est toutefois associée à des réactions potentiellement graves et peut, de fait, compliquer le bon déroulement du conditionnement de greffe. Pour étudier l'impact de la vitesse de perfusion du SAL sur la survenue de ces réactions, nous avons mené une étude rétrospective sur l'ensemble des enfants allogreffés au CHU de Lille de 2003 à 2018 ayant reçu du SAL dans leur conditionnement. Le SAL ayant été administré avec une durée théorique de 12 heures jusque 2012 (groupe 12H, n=33), puis avec une durée théorique de 4 heures (groupe 4H, n=43), nous avons pu comparer le profil de tolérance du SAL de ces 2 groupes. Les patients du groupe 12H présentaient plus de réactions de grade  $\geq 3$  lors de la première dose (70% versus 44%,  $p=0,027$ ), avaient une fièvre plus élevée (médiane de 39,6 versus 39,2°C,  $p=0,002$ ) et nécessitaient davantage de traitements symptomatiques. Des doses de SAL ont également été annulées chez 3 patients du groupe 12H du fait d'une mauvaise tolérance. La dose de SAL était toutefois plus élevée dans ce groupe 12H (médiane de 2,7 versus 2,3 mg/kg,  $p=0,042$ ). Nos résultats montrent ainsi qu'une durée de perfusion de 4 heures peut être envisagée, cette option étant particulièrement intéressante pour éviter des retards dans l'administration du conditionnement et faciliter la surveillance médicale.

# I. INTRODUCTION

---

## A. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Technique expérimentale et perçue sans avenir dans les années 1960, l'allogreffe de CSH est aujourd'hui une procédure standardisée, couramment utilisée dans le traitement d'un certain nombre d'hémopathies malignes et non malignes (1–4). En tout juste 50 ans, les techniques d'allogreffe de CSH se sont perfectionnées et diversifiées, rendant cette thérapeutique indispensable à la prise en charge d'un grand nombre de patients.

### 1. Historique de l'allogreffe de CSH

L'allogreffe de CSH telle que nous la connaissons aujourd'hui a été le fruit de nombreuses mises au point expérimentales et cliniques. Son histoire débute probablement en 1939 avec la première administration intraveineuse de moelle osseuse faite dans l'espoir de traiter un patient atteint d'aplasie médullaire nécessitant des transfusions sanguines quotidiennes (5). Des avancées majeures ont suivi dans les années 1950, notamment après les explosions d'Hiroshima et Nagasaki qui ont conduit la communauté scientifique à s'intéresser aux effets myélosuppresseurs des radiations ionisantes. Parmi ces découvertes fondamentales, nous pouvons notamment citer les travaux de :

- Jacobson *et al.* qui ont montré chez la souris que les effets d'une irradiation, supposée détruire la moelle osseuse, étaient diminués lorsque la rate ou le fémur de l'animal n'étaient pas irradiés (6) ;
- Lorenz *et al.* qui ont montré, également chez la souris, que l'injection de moelle osseuse permettait de restaurer l'hématopoïèse dans les suites d'une irradiation (7) ;
- Barnes et Loutit qui ont montré, une nouvelle fois sur le modèle murin, les

effets « Graft Versus Leukemia » (GVL) et « Graft Versus Host » (GVH) inhérents à la greffe (8) ;

- Thomas *et al.* qui ont réalisé la première greffe de moelle osseuse chez le chien en utilisant de fortes doses d'irradiation comme conditionnement (9) ;
- Dausset (Prix Nobel de médecine en 1980) et Van Rood qui ont décrit le système des antigènes des leucocytes humains (HLA, de l'anglais human leukocyte antigen) (10,11).

Ces découvertes ont finalement conduit Thomas (Prix Nobel de médecine en 1990) à réaliser une allogreffe de CSH chez 6 patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (12). Si la greffe n'a pris que chez 2 d'entre eux, de nombreux travaux s'ensuivront et contribueront au succès de l'allogreffe de CSH. Parmi les avancées les plus importantes figurent notamment les progrès relatifs à la sélection du donneur et du type de greffon, mais aussi l'amélioration des conditionnements de greffe, des soins de support et des traitements de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD, de l'anglais graft versus host disease) (13–18).

## **2. Les principes de l'allogreffe de CSH**

### **a. Hématopoïèse et CSH**

L'hématopoïèse est le processus, très finement régulé, par lequel l'organisme produit et renouvelle les éléments figurés du sang (hématies, leucocytes et plaquettes) (19). Le maintien de cette production tout au long de la vie est notamment rendu possible par une population cellulaire indifférenciée résidant dans des niches spécifiques de la moelle osseuse, les CSH (20). Bien qu'elles ne représentent qu'une très faible proportion des cellules médullaires, les CSH sont dotées de propriétés remarquables (21,22). Elles sont en effet capables de s'autorenouveler, c'est-à-dire, de proliférer

indéfiniment tout en maintenant un état indifférencié, mais elles ont également des potentialités de différenciation et peuvent ainsi donner naissance à tous les types cellulaires des lignées myéloïdes et lymphoïdes. Si les CSH sont essentiellement localisées dans la moelle osseuse, on les retrouve aussi en très faible proportion dans la circulation sanguine, ce qui explique les différentes sources possibles de greffon (23).

### **b. Les différents types de greffe**

Selon le type de donneur, on distingue 2 grands types de greffes de CSH.

#### **i. *La greffe autologue* (24)**

Dans ce type de greffe, le donneur et le receveur sont la même personne. L'autogreffe nécessite une étape préalable de « mobilisation » au cours de laquelle les CSH du patient sont recueillies par cytophérèse et cryoconservées. Le patient reçoit ensuite une chimiothérapie dite « intensive », au décours de laquelle les CSH lui sont réinjectées. L'intérêt principal de cette procédure est de permettre l'administration de très fortes doses de chimiothérapie dont la toxicité hématologique serait potentiellement létale en l'absence de greffe de CSH. La greffe autologue agit en effet comme support cellulaire, permettant une reconstitution rapide du tissu hématopoïétique après cette chimiothérapie myélosuppressive. L'objectif final de cette procédure est d'éradiquer les cellules cancéreuses potentiellement résistantes aux doses standards de chimiothérapie par l'utilisation d'une chimiothérapie haute dose. Le bénéfice de cette thérapeutique repose donc uniquement sur la cytotoxicité du traitement administré et non sur l'immunité du greffon vis-à-vis des cellules tumorales.

#### **ii. *La greffe allogénique***

Dans ce type de greffe, le donneur est une personne différente du receveur. Si cette procédure nécessite également le recours à une chimiothérapie préalable de



« conditionnement de greffe », elle diffère toutefois de l'autogreffe sur un certain nombre de points. L'allogreffe de CSH permet en effet :

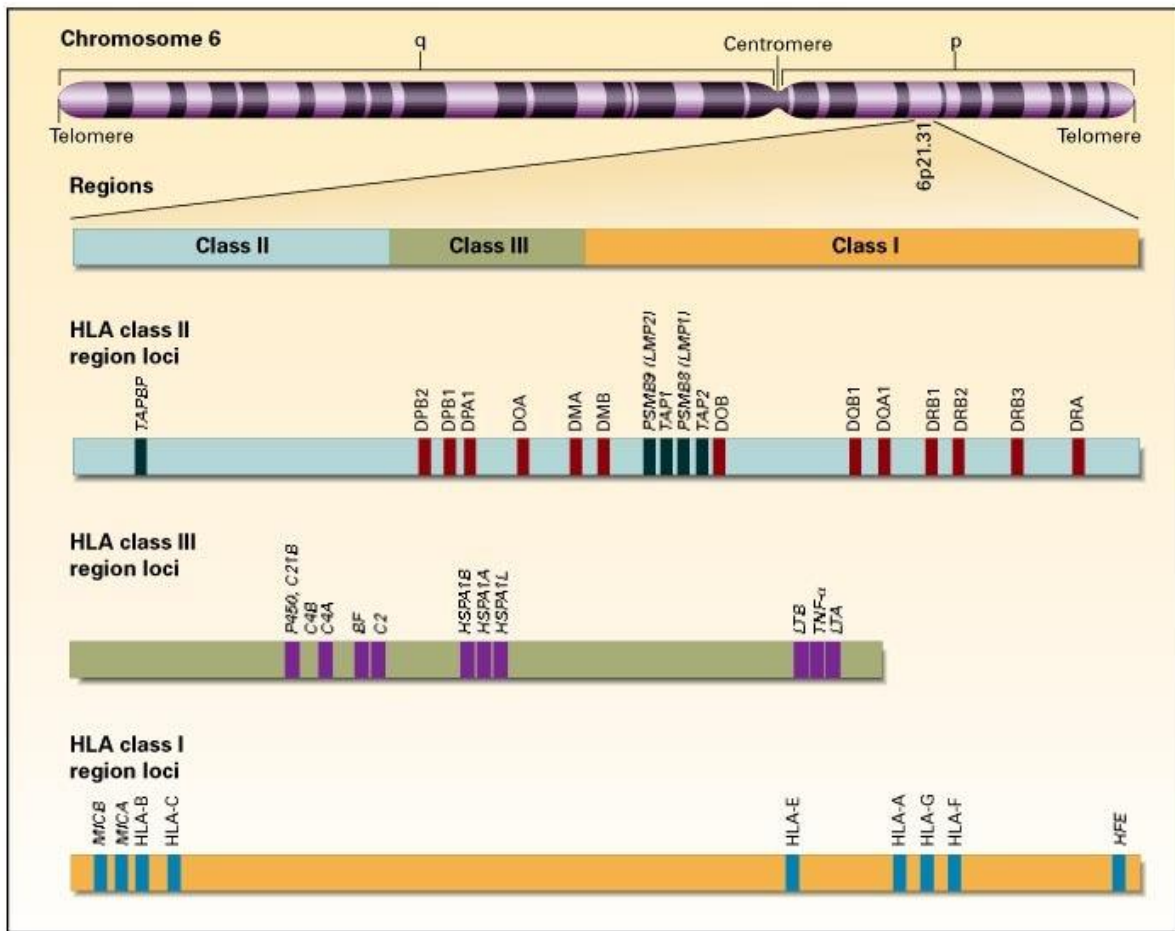
- De remplacer l'hématopoïèse anormale du receveur par celle d'un donneur sain
- D'induire chez le receveur une réponse allogénique antitumorale (appelé effet GVL) qui s'exerce généralement par l'intermédiaire des cellules immunocompétentes du greffon (lymphocytes T, cellules NK) (25,26)

L'efficacité de cette réponse antitumorale est telle qu'elle justifie à elle seule l'utilisation de la greffe de CSH allogénique pour le traitement de certains cancers. Elle est malheureusement contrebalancée par la morbi-mortalité associée à la GVHD, les cellules immunocompétentes du greffon pouvant également « attaquer » l'hôte receveur (27).

### **c. Le choix du donneur**

#### ***i. Le système HLA***

Le choix du donneur repose en premier lieu sur la compatibilité tissulaire (appelée histocompatibilité) entre le donneur et le receveur. Cette compatibilité correspond à l'expression similaire d'un certain nombre d'antigènes du soi à la surface des cellules, ces antigènes faisant partie du complexe majeur d'histocompatibilité humain (28). Ce complexe, encore appelé système HLA, regroupe plus de 200 gènes situés sur le bras court du chromosome 6 (29). Il comporte en outre 3 grandes classes d'antigènes, chaque classe étant elle-même subdivisée en plusieurs régions appelées loci (Figure 1) (29).



**Figure 1.** Représentation schématique du système HLA (figure issue de Klein et Sato, 2000) (30)

Dans l'allogreffe de CSH, l'histocompatibilité s'évalue différemment en fonction du type de greffon. Dans le cas des greffes à partir de moelle osseuse ou de sang périphérique, 5 loci sont pris en compte pour la compatibilité entre le donneur et le receveur ; il s'agit des loci A, B et Cw de la classe I et des loci DRB1, DQB1 de la classe II (31). La compatibilité maximale est donc celle où les 10 allèles A, B, Cw, DRB1 et DQB1 sont les mêmes chez le donneur et chez le receveur ; on parle alors de compatibilité 10/10<sup>ème</sup>. C'est dans cette situation que le risque de rejet ou de GVHD est le plus faible. Des greffes 9/10<sup>ème</sup> peuvent également être réalisées ; dans ces situations où la compatibilité n'est pas maximale, on parle de « mismatch » (32). Enfin, dans le cas où aucun donneur n'a été trouvé, on peut faire le choix d'un

donneur familial semi-compatible (5/10<sup>ème</sup>), on parle alors de greffe haplo-identique (33,34).

Dans les greffes de sang placentaire et du fait de l'immaturation des CSH, seuls les loci A, B et DRB1 sont pris en compte pour l'évaluation de la compatibilité entre donneur et receveur (35). Dans cette situation, la compatibilité maximale correspond donc à 6/6<sup>ème</sup>. Pour cette même raison, des greffes avec mismatches sont également permises, jusqu'à 4/6<sup>ème</sup>.

## ***ii. Les différents types de donneurs***

On distingue 3 types de donneurs potentiels (34) :

- Les donneurs apparentés
- Les donneurs non apparentés
- Le sang de cordon

Dans les greffes apparentées, le donneur appartient à la famille du patient. On distingue alors les greffes géno-identiques (à partir de la fratrie compatible), les greffes haplo-identiques (à partir des parents, de la fratrie ou d'autres membres de la famille) et les greffes syngéniques (à partir d'un jumeau).

Dans les greffes non apparentées, il s'agit de donneurs volontaires inscrits dans des registres nationaux et internationaux de donneurs (36). Ces donneurs peuvent avoir une compatibilité HLA totale sur les 10 loci (greffes phéno-identiques) ou un mismatch (greffe 9/10<sup>ème</sup>). Dans cette situation, le risque de GVHD est supérieur à celui des greffes familiales géno-identiques (37).

## **d. Les différentes sources de greffon**

Trois sources permettent actuellement le recueil des CSH : la moelle osseuse, le sang périphérique et le sang de cordon (1,34).

### ***i. La moelle osseuse***

Jusqu'au début des années 1990, la moelle osseuse représentait la seule source

possible de CSH. Le prélèvement des CSH par cette méthode nécessite plusieurs ponctions de l'os iliaque au moyen d'un trocart et s'effectue sous anesthésie générale. Il a rapidement été supplanté par le recueil des cellules souches hématopoïétiques circulantes (38,39).

### *ii. Les CSH périphériques*

Ce type de recueil s'effectue par cytophérèse à partir de sang périphérique après stimulation par du Granulocyte Colony-Stimulating Factor. Il s'avère donc moins invasif que le recueil des CSH médullaires. De plus, les greffons de CSH périphériques sont plus riches en CSH que les greffons d'origine médullaire et permettent une reconstitution hématologique et immunologique plus rapide (40–43). Ils présentent toutefois un risque accru de GVHD, du fait du nombre plus important de lymphocytes T circulants (40–43).

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

Une alternative à ces deux premières sources de CSH est apparue en 1985 avec le sang de cordon ombilical. Ce type de greffon présente plusieurs avantages par rapport aux 2 précédents. D'une part, il augmente considérablement les chances de trouver un donneur compatible, une moins grande compatibilité HLA entre le donneur et le receveur pouvant être acceptée pour ce type de greffe (35). D'autre part, il est rapidement disponible et moins pourvoyeur de GVHD (44,45). Il présente toutefois l'inconvénient d'une moindre prise de greffe et d'un risque accru de complications infectieuses (46).

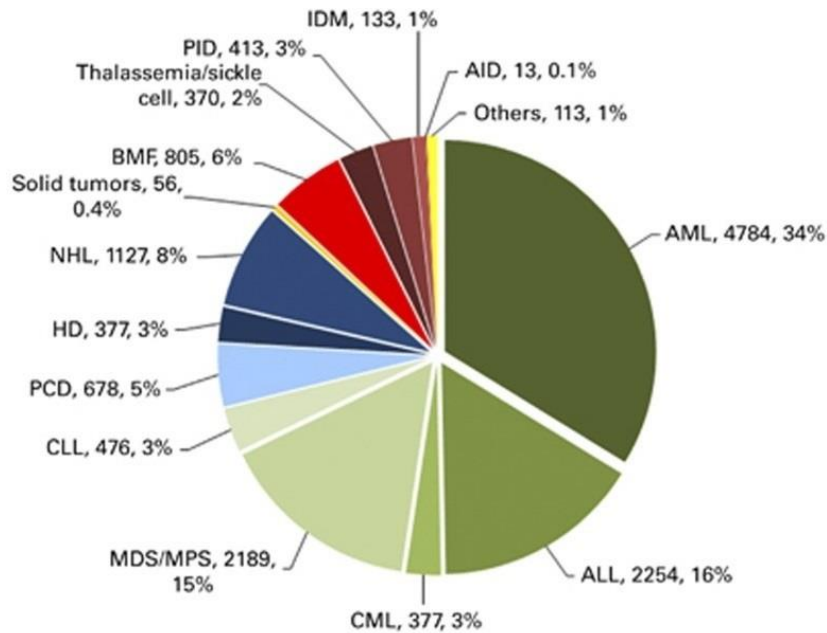
## **3. Les indications de l'allogreffe de CSH**

Initialement réservées aux patients atteints de leucémies aiguës ou d'aplasies médullaires, les indications de la greffe allogénique de CSH se sont progressivement élargies à d'autres hémopathies malignes, mais aussi à certaines pathologies non tumorales comme les hémoglobinopathies, les déficits immunitaires et certaines

maladies métaboliques (1–4).

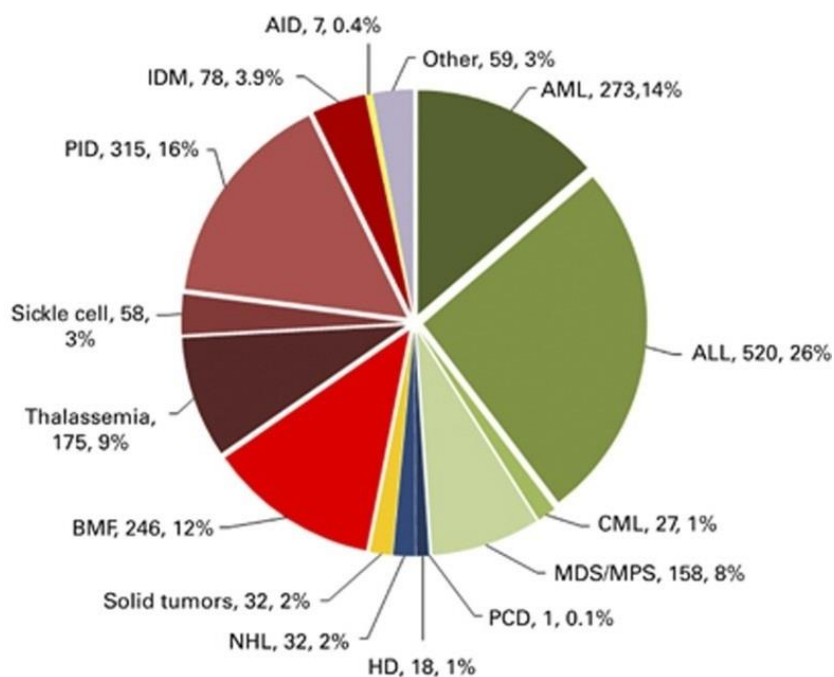
Aujourd'hui, les principales indications de l'allogreffe de CSH restent les hémopathies malignes avec, en premier lieu, les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), suivies par les syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs, les aplasies médullaires et les hémopathies lymphoïdes de haut risque (Figure 2) (47).

Ces indications dépendent toutefois de l'âge du patient ; il existe certaines particularités pédiatriques (Figure 3) (47). D'une part, les hémopathies malignes de l'enfant diffèrent de celles de l'adulte. A titre d'exemple, les LAL occupent une place prépondérante chez l'enfant, représentant environ 80% des leucémies aiguës pédiatriques (48). Contrairement aux formes de l'adulte, elles sont généralement de bon pronostic et peuvent être traitées par chimiothérapie seule dans la majorité des cas. D'autre part, près de 50% des allogreffes de l'enfant sont réalisées pour des pathologies non tumorales (hémoglobinopathies, déficits immunitaires, maladies métaboliques, aplasies médullaires congénitales) (47). Ces maladies représentent donc une part considérable des indications de greffe de l'enfant.



**Figure 2. Répartition des indications d'allogreffe en 2012 en Europe** (figure issue de Passweg et al., 2014) (47)

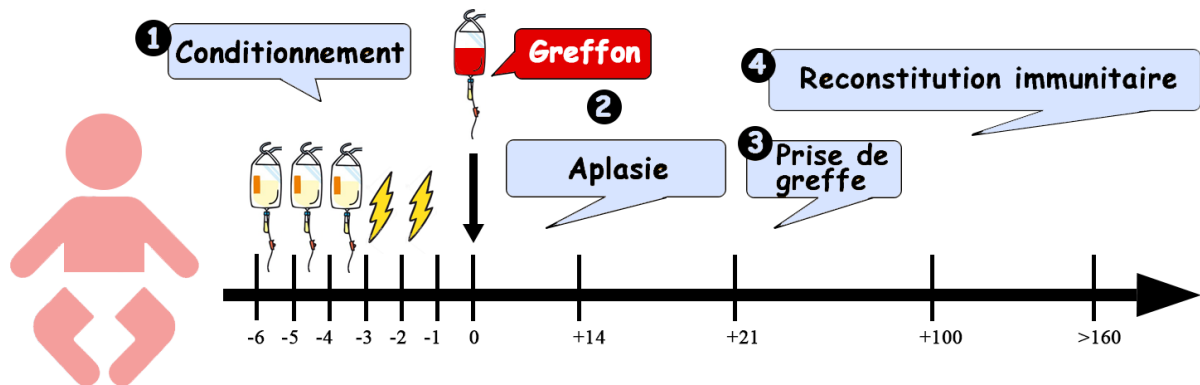
AID : autoimmune disease, ALL : acute lymphoblastic leukemia, AML : acute myeloid leukemia, BMF : bone marrow failure, CML : chronic myeloid leukemia, HD : Hodgkin's disease, IDM : inherited disorders of metabolism, MDS : myelodysplastic syndrome, MPS : myeloproliferative syndrome, NHL : non-Hodgkin's lymphoma, PCD : plasma cell disorder, PID : primary immunodeficiency,



**Figure 3. Répartition des indications d'allogreffe pédiatrique en 2012 en Europe** (figure issue de Passweg et al., 2014) (47)

#### 4. Les étapes de l'allogreffe de CSH

L'allogreffe de CSH se déroule en plusieurs étapes. Ces étapes sont résumées dans la Figure 4 et détaillées ci-dessous.



**Figure 4.** Les différentes étapes de l'allogreffe de CSH

##### a. Le conditionnement

Le conditionnement est la première d'entre elles. Administré dans les jours qui précèdent l'injection des CSH, il associe de façon variable irradiation, chimiothérapie, sérothérapie, anticorps monoclonaux et/ou thérapies ciblées. Il répond à trois objectifs (1) :

- Créer un espace pour le développement du greffon en détruisant la moelle osseuse du patient (fonction myéloablatif)
- Supprimer le système immunitaire du patient de façon à diminuer le risque de rejet de greffe (fonction immunosuppressive)
- Pour les patients atteints de cancers, et selon le type de conditionnement reçu : détruire les cellules tumorales par l'administration de fortes doses de chimiothérapie (fonction antitumorale)

En fonction de la durée escomptée d'aplasie, on distingue 3 grands types de conditionnement (Figure 5) (49) :

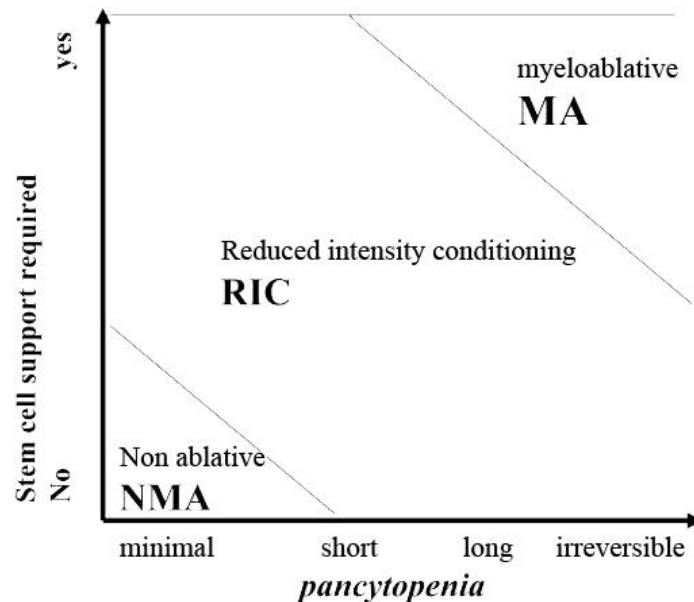
- les conditionnements myéloablatifs

- les conditionnements non-myéloablatifs
- les conditionnements d'intensité réduite

Premier type de conditionnement utilisé sur le plan historique, les conditionnements myéloablatifs sont responsables de cytopénies profondes et irréversibles ; un support de CSH est indispensable pour restaurer l'hématopoïèse. A l'inverse, les conditionnements non-myéloablatifs entraînent des cytopénies peu profondes et ne nécessiteraient théoriquement pas une allogreffe de CSH. Enfin, les conditionnements d'intensité réduite sont des conditionnements d'intensité intermédiaire, responsables de cytopénies de durées variables mais non irréversibles ; un support de CSH est toutefois nécessaire pour rétablir l'hématopoïèse dans un délai raisonnable.

Le choix du conditionnement repose avant tout sur la balance bénéfice-risque du traitement administré (50,51). Le bénéfice d'un conditionnement intense (prise de greffe et contrôle de la maladie) doit être confronté au risque lié à sa toxicité (mortalité non liée à la rechute). En pédiatrie se pose en particulier la question des conséquences à long terme du conditionnement, dont les effets impactent considérablement le développement de l'enfant (52). Le choix du conditionnement dépend donc de l'indication de greffe, du type de donneur, mais aussi de l'âge et des comorbidités du patient.





**Figure 5.** Intensité des conditionnements de greffe selon la durée d'aplasie et la nécessité d'injecter ou non un greffon de CSH (figure issue de Bacigalupo et al., 2009) (49)

### b. La greffe et la période d'aplasie

La greffe a habituellement lieu 24 à 48h après la fin du conditionnement. Il s'agit d'une procédure relativement simple, l'injection des CSH s'effectuant par voie intraveineuse en chambre de greffe. Après la greffe, le patient se trouve en aplasie pour une durée généralement comprise entre 3 et 4 semaines (53,54). Pendant cette période, il est exposé à un certain nombre de complications, notamment celles de l'aplasie et du conditionnement de greffe (53,54).

### c. La prise de greffe

La prise de greffe est le processus par lequel les CSH quittent la circulation sanguine pour rejoindre la moelle osseuse et y maintenir une hématopoïèse efficace à long terme (processus appelé « homing ») (55). Elle correspond en d'autres termes à une sortie d'aplasie par reconstitution hématologique d'origine allogénique.

On définit classiquement la prise de greffe comme :

- le premier des 3 jours consécutifs où le nombre des polynucléaires

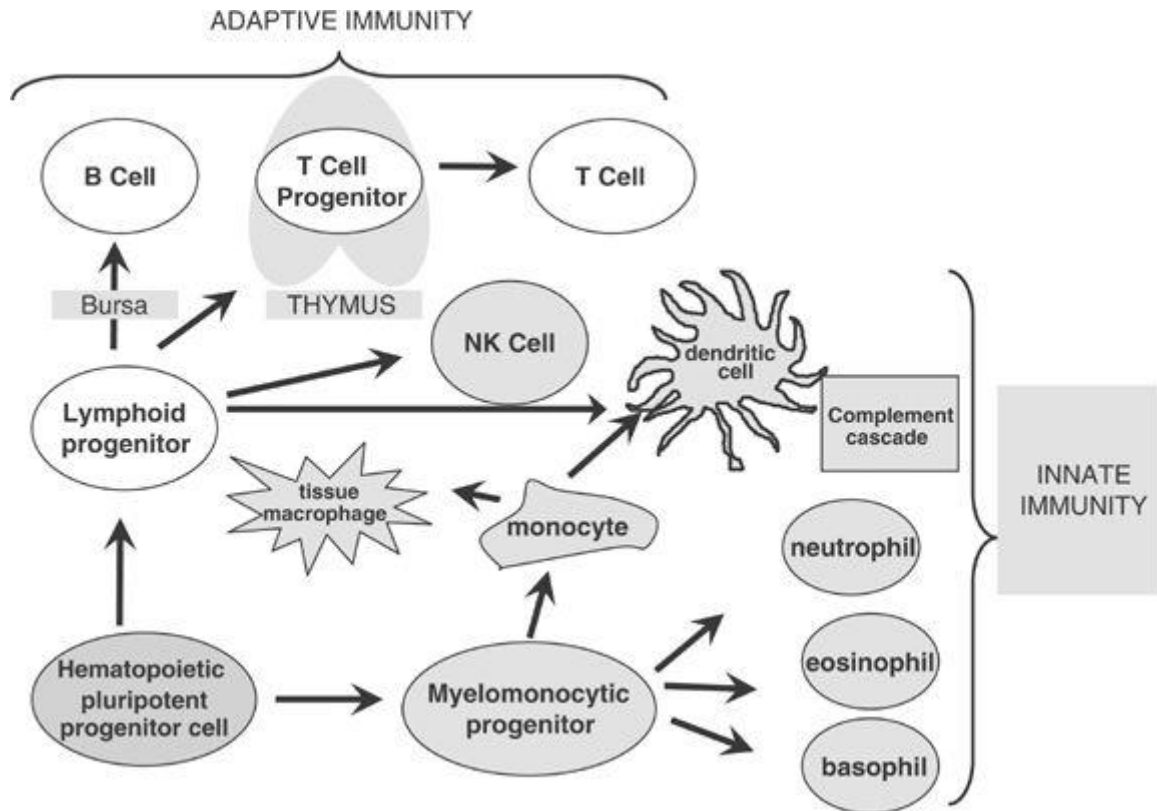
neutrophiles sanguins est supérieur à 0,5 G/L (« neutrophil engraftment ») (56)

- une indépendance en transfusion plaquettaire d'au moins 7 jours avec maintien d'une numération plaquettaire supérieure à 20 G/L (« platelet engraftment ») (57)

En complément des résultats de l'hémogramme, l'analyse du chimérisme permet d'évaluer le ratio de cellules hématopoïétiques issues du donneur et du receveur et constitue donc une technique indispensable pour vérifier la qualité de la prise du greffon (58).

#### **d. La reconstitution immunitaire (53,54)**

En parallèle de la reconstitution hématologique survient la reconstitution immunitaire post-allogreffe, celle-ci s'effectuant selon un rythme qui dépend des différents sous-types cellulaires (Figure 6). La restauration de l'immunité innée débute généralement dans les 20 à 30 jours qui suivent la greffe avec la sortie d'aplasie et l'arrivée des cellules polynucléées. Un déficit majeur de l'immunité cellulaire persiste toutefois jusqu'au 100ème jour post-allogreffe, s'expliquant par un faible nombre de cellules NK (immunité innée) et de lymphocytes T (immunité adaptative). Cette période est en outre marquée par une susceptibilité particulière aux infections et réactivations virales. Plus tardive, la restauration de l'immunité adaptative débute habituellement après le 3ème mois pour les cellules T, mais peut être particulièrement longue pour les cellules B et prendre jusqu'à 1 an ou 2.



**Figure 6.** Schéma récapitulatif de la différenciation des différentes cellules immunitaires (figure issue de *Fry et Mackall, 2005*) (59)

La restauration de l'immunité innée survient en général rapidement après une allogreffe de CSH, les cellules NK, monocytes, granulocytes et cellules dendritiques étant les premières à apparaître. A l'inverse, la reconstitution de l'immunité adaptative s'effectue plus tardivement, les cellules B et T nécessitant un micro-environnement spécialisé pour pouvoir se différencier en cellules matures.

## 5. Les complications

Si l'allogreffe de CSH est à ce jour le seul traitement curatif d'un certain nombre de pathologies, elle reste une procédure lourde marquée par une morbi-mortalité majeure, avec une mortalité liée à la procédure (TRM, de l'anglais transplant-related mortality) d'environ 20% chez l'adulte, et de 10% chez l'enfant (données 2012-2017 de l'Agence de Biomédecine).

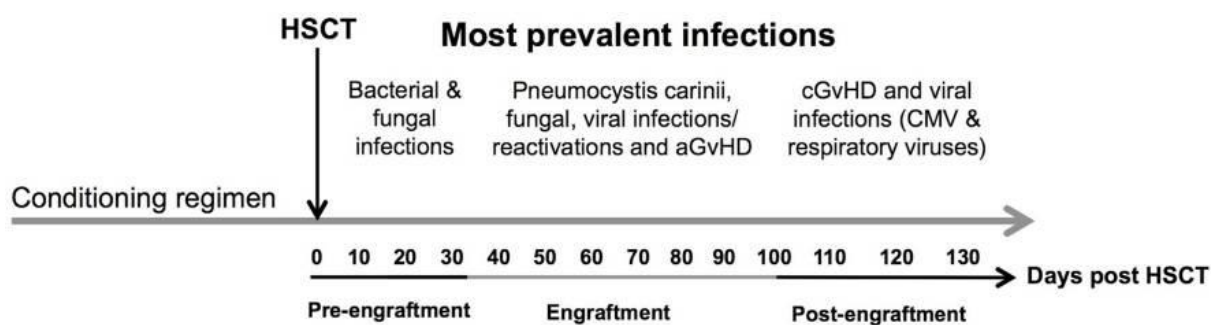
L'incidence et la gravité des complications de l'allogreffe de CSH dépendent des modalités de la greffe (source du greffon, compatibilité HLA entre donneur et receveur, conditionnement, prophylaxie anti-infectieuse et traitements immunosuppresseurs), mais aussi de facteurs inhérents au patient (âge,

antécédents, indication de greffe, statut de l'hémopathie avant greffe) (50,60).

### a. Les complications infectieuses

Les infections sont l'une des principales complications de l'allogreffe de CSH (61,62), les patients allogreffés étant profondément immunodéprimés les premiers mois post-allogreffe. Cette immunodépression est liée à la fois au conditionnement de greffe (sérum anti-lymphocytaire, chimiothérapie, irradiation corporelle totale), aux traitements immunodépresseurs administrés en prophylaxie de la GVHD, mais aussi, pour les patients atteints de cancers hématologiques, à l'hémopathie elle-même et aux chimiothérapies antérieures (59,63). D'autres facteurs augmentent par ailleurs le risque infectieux, c'est notamment le cas des conditionnements myéloablatifs, de l'allogreffe de sang de cordon, de la déplétion en lymphocytes T du greffon et de la GVHD (64).

Différents types d'infections opportunistes peuvent survenir dans les suites d'une allogreffe de CSH, ces infections survenant selon une séquence étroitement liée à la reconstitution immunitaire du patient et détaillée Figure 7 (53).



**Figure 7.** Délai de survenue des différents types d'infections opportunistes chez les patients recevant une allogreffe de CSH (figure issue de *Ogonek et al., 2016*) (53)

Les infections bactériennes surviennent essentiellement pendant la période initiale d'aplasie. Les infections fongiques peuvent également survenir lors de cette période d'aplasie, mais leur risque reste élevé les 3 premiers mois post-allogreffe. Enfin, les infections virales, notamment celles liées au cytomégalovirus (CMV) et à l'Epstein Barr virus (EBV), sont quant à elles particulièrement fréquentes les premiers mois

suivant l'allogreffe.

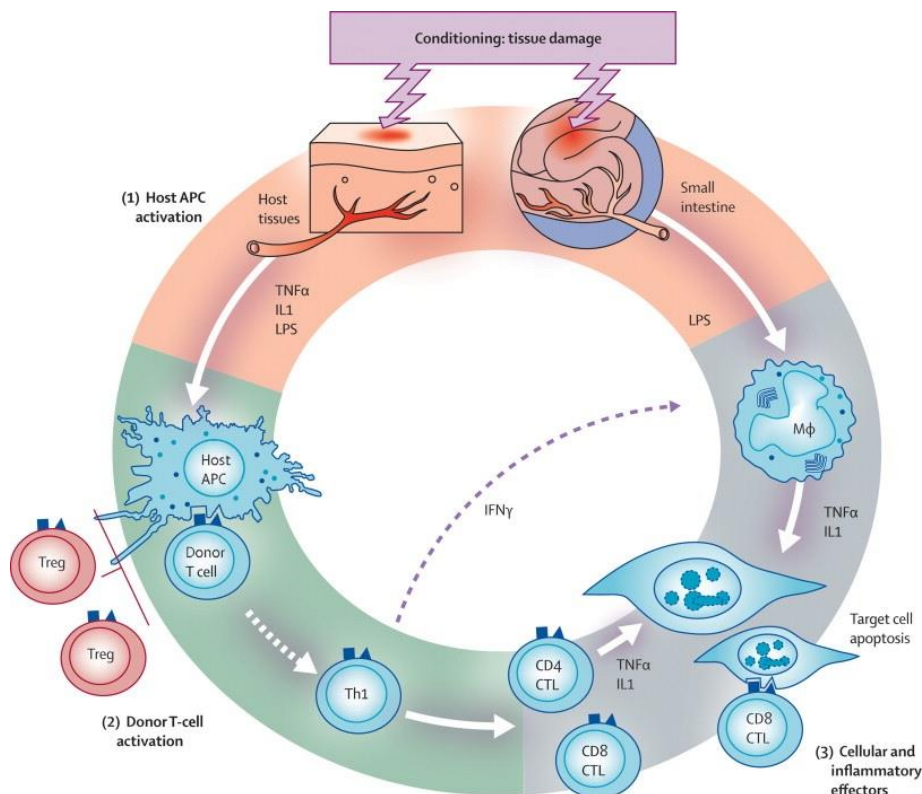
## b. La GVHD

La GVHD reste une des complications les plus fréquentes de l'allogreffe de CSH (65). Elle est en outre la principale cause de décès non liée à la rechute, mais aussi la cause d'une morbidité majeure (66).

On distingue classiquement 2 formes de GVHD : la GVHD aiguë et la GVHD chronique, le diagnostic différentiel entre ces 2 entités reposant non pas sur le délai d'apparition des symptômes mais sur les signes cliniques (67,68).

### i. La GVHD aiguë

La GVHD aiguë est une complication fréquente de l'allogreffe de CSH, survenant chez 35 à 80% des patients en fonction des séries (69). Sa physiopathologie est complexe et fait classiquement intervenir 3 phases, détaillées Figure 8 (69).



**Figure 8. Physiopathologie de la GVHD aiguë** (figure issue de Ferrara *et al.*, 2009) (69)

IL1 : interleukine 1, IFN $\gamma$  : interféron  $\gamma$ , TNF $\alpha$  : tumor necrosis factor  $\alpha$ , LPS : lipopolysaccharide, APC : cellule présentatrice d'antigène, M $\Phi$  : macrophage, Treg : lymphocyte T régulateur, Th1 : lymphocyte T-helper 1, CTL : lymphocyte T cytotoxique.

Lors de l'allogreffe de CSH, le conditionnement est responsable de lésions tissulaires diffuses et entraîne une libération massive de facteurs pro-inflammatoires (première phase). Ces phénomènes activent la présentation antigénique au niveau des tissus endommagés et aboutissent secondairement à l'activation et à la prolifération des lymphocytes T du donneur (deuxième phase appelée phase afférente). S'ensuit alors la phase efférente (troisième phase), caractérisée par le relargage de cytokines pro-inflammatoires et l'activité d'effecteurs cellulaires cytotoxiques responsables des lésions tissulaires de la GVHD. Du fait de cet effet « allo-immun », le risque de survenue d'une GVHD aiguë est étroitement lié au degré de compatibilité HLA entre le donneur et le receveur, les mismatches augmentant significativement le risque de GVHD sévère (69). Sur le plan clinique, la GVHD aiguë se présente sous la forme de lésions cutanées, digestives et hépatiques, ces lésions pouvant être associées les unes aux autres ou survenir isolément (69). L'atteinte cutanée se manifeste généralement par un rash érythémateux maculo-papuleux pouvant évoluer dans les formes sévères vers des lésions bulleuses et desquamatives. L'atteinte digestive est de symptomatologie variable : douleurs abdominales à type de crampes, anorexie, nausées, vomissements et diarrhées pouvant être glairo-sanglantes dans les formes sévères. Enfin, l'atteinte hépatique se manifeste sous la forme d'une hépatite cholestatique. S'il existe plusieurs classifications pour évaluer la sévérité de la GVHD aiguë, la plus utilisée à l'heure actuelle est celle de Harris *et al.*, établie en 2016 (70). Cette classification attribue à chaque organe un score allant de 0 à 4 (Tableau 1) et combine l'ensemble des scores obtenus pour donner une note globale sous forme de grades (Tableau 2).

**Tableau 1. Stades de la GVHD aiguë chez l'enfant selon la classification de Harris (70)**

Stade	Atteinte cutanée Rash maculopapuleux	Atteinte hépatique Bilirubine totale (mg/dL)	Atteinte du tractus digestif supérieur	Atteinte du tractus digestif inférieur Quantité de selles/j
0	Absence de rash	< 2	Nausées, vomissements ou anorexie absents ou intermittents	< 10 mL/kg/j ou < 4 épisodes/j
1	< 25% de la surface corporelle	2 – 3	Nausées, vomissements ou anorexie persistants	10-19,9 mL/kg/j ou 4-6 épisodes/j
2	Compris entre 25 et 50% de la surface corporelle	3,1 – 6		20-30 mL/kg/j ou 7-10 épisodes/j
3	> 50% de la surface corporelle	6,1 – 15		>30 mL/kg/j ou >10 épisodes/j
4	Erythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation >5% de la surface corporelle	> 15		Douleur abdominale sévère +/- iléus ou selles sanglantes (quelque soit le volume de selles)

**Tableau 2. Grades de la GVHD aiguë chez l'enfant selon la classification de Harris (70)**

Grade	Définition
0	Absence de stade 1-4, quel que soit l'organe concerné
I	Atteinte cutanée de stade 1-2 sans atteinte des autres organes
II	Atteinte cutanée de stade 3 Et/ou atteinte hépatique de stade 1 Et/ou atteinte du tractus digestif supérieur de stade 1 Et/ou atteinte du tractus digestif inférieur de stade 1
III	Atteinte hépatique de stade 2-3 Et/ou atteinte du tractus digestif inférieur de stade 2-3 Avec une atteinte cutanée de stade 0-3 et/ou une atteinte du tractus digestif supérieur de stade 0-1
IV	Atteinte cutanée, hépatique et/ou du tractus digestif inférieur de stade 4 Avec une atteinte du tractus digestif supérieur de stade 0-1

## ii. La GVHD chronique

Survenant dans 20 à 50% des allogreffes pédiatriques de CSH (71–73), la GVHD chronique apparaît généralement après le troisième mois post-allogreffe, souvent dans les suites d'une GVHD aiguë (71,74). Sa physiopathologie reste actuellement mal comprise et repose en outre sur des anomalies de la reconstitution

immunologique affectant à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative. La production de lymphocytes B et T à la fois allo et autoréactifs a notamment été démontrée (75) et explique que les manifestations de la GVHD chronique soient proches de celles observées dans certaines maladies auto-immunes comme la sclérodermie, la maladie de Gougerot-Sjögren et la cirrhose biliaire primitive (76). Les signes cliniques peuvent donc être extrêmement variés, allant d'atteintes localisées à des atteintes extensives systémiques responsables d'une mortalité et une morbidité considérable (67,77).

### **c. La perte du greffon**

Bien que rare (environ 5% des cas), la perte du greffon est une complication majeure de l'allogreffe de CSH et aggrave considérablement le pronostic des patients (78). Il peut s'agir soit d'une non-prise de greffe (rejet primaire), soit d'une perte du greffon après une prise de greffe initiale (rejet secondaire). Le rejet primaire dépend, entre autres, de facteurs inhérents au patient et au donneur (sexe, compatibilité HLA et ABO, diagnostic justifiant la greffe), mais aussi des caractéristiques du greffon (source, quantité de cellules réinjectées, T-déplétion) et de la procédure de greffe (conditionnement) (78,79). La perte secondaire du greffon est souvent associée à une rechute de l'hémopathie (56).

### **d. Rechute et survie**

Si les taux de survie post-allogreffe dépassent les 90% pour les hémopathies non malignes (80), des taux inférieurs sont retrouvés pour les hémopathies malignes, avec une survie globale généralement comprise entre 55 et 85% (17,81–87). Ces résultats s'expliquent en partie par le risque de rechute, inhérent aux hémopathies malignes. La récurrence de la maladie reste en effet l'une des premières causes de mortalité chez ces patients (66,88), affectant environ 20% des enfants allogreffés



pour une leucémie aiguë (83–87). Le pronostic de ces patients en rechute est généralement sombre et dépend notamment de la pathologie, du délai de survenue de la rechute et de l'état clinique. En fonction de ces différents éléments, le patient peut se voir offrir d'autres traitements dont la perfusion de lymphocytes du donneur (afin d'induire un effet GVL) (89), ou l'injection de CAR-T cells (de l'anglais chimeric antigen receptor-T cells) (90–92).

#### **e. Les autres complications**

Diverses autres complications peuvent survenir au cours de l'allogreffe, la plupart d'entre elles étant secondaires au conditionnement reçu par le patient. Certaines surviennent dans les premiers jours et les premières semaines post-allogreffe ; ces complications précoces comportent en outre les syndromes infectieux et hémorragiques liés à l'aplasie, la mucite (93), la cystite hémorragique (94), la maladie veino-occlusive (95,96) et le syndrome de prise de greffe (97). D'autres surviennent plus tardivement, c'est notamment le cas de la microangiopathie thrombotique (98,99) et de la pneumopathie idiopathique (100). Enfin, l'allogreffe peut également être responsable de complications à long terme telles qu'une infertilité (101,102), des pathologies cardiovasculaires (103–105), des troubles endocriniens (106,107) et des cancers secondaires (62,108–112). De fait, l'allogreffe de CSH n'est pas seulement responsable d'une mortalité importante, mais aussi d'une morbidité majeure pouvant considérablement affecter la qualité de vie des patients (113).

### **B. Le sérum antilymphocytaire**

Malgré l'amélioration du typage HLA et des soins de support, la GVHD reste une cause majeure de mortalité et de morbidité dans l'allogreffe de CSH (62,69,114,115). Plusieurs traitements ont par conséquent été développés pour prévenir sa survenue.

Parmi eux figure le sérum antilymphocytaire (SAL) (116,117).

### **1. Présentation du médicament**

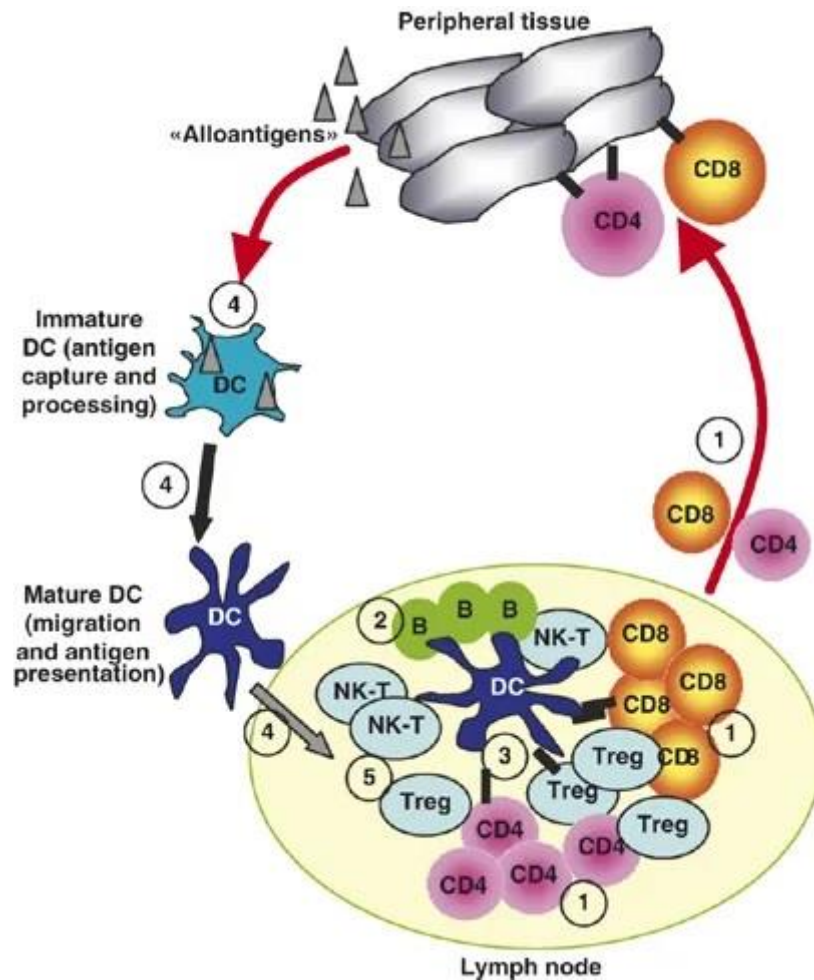
Le SAL est une préparation d'immunoglobulines dont l'effet conduit à l'élimination de diverses cellules immunitaires au premier rang desquelles figure la population lymphocytaire. Outre la prévention de la GVHD dans l'allogreffe de CSH, il est indiqué dans la prévention et le traitement du rejet de greffe d'organes solides, mais également dans la prise en charge de certaines aplasies médullaires.

Trois formes de SAL sont actuellement commercialisées (118,119) :

- ATGAM® (Pharmacia, Piscataway, Etats-Unis), produit par l'immunisation de chevaux à partir de thymocytes humains ;
- THYMOGLOBULIN® (Genzyme, Cambridge, Etats-Unis), produit par l'immunisation de lapins à partir de thymocytes humains ;
- GRAFALON® (Neovii Biotech GmbH, Grafelfing, Allemagne), produit par l'immunisation de lapins à partir de la lignée cellulaire Jurkat.

### **2. Mécanismes d'action**

Composé d'IgG polyclonales, le SAL cible une grande variété d'antigènes de surface présents non seulement sur les cellules T, mais aussi sur de nombreux autres types cellulaires (notamment les lymphocytes B, les cellules NK, les macrophages et les cellules dendritiques) (120–122). De fait, son action ne se limite pas à la déplétion lymphocytaire T et affecte divers processus immunologiques comme la production de cytokines, le chimiotactisme, l'endocytose ou encore la prolifération et la mort cellulaire (120–122). Les mécanismes d'action du SAL sont donc multiples et complexes (Figure 9).



**Figure 9. Principaux mécanismes par lesquels le SAL interfère avec la réponse immunitaire** (figure issue de Mohty, 2007) (121)

- (1) Déplétion en lymphocytes T (circulation sanguine et tissus lymphoïdes périphériques) par lyse dépendante du complément, activation lymphocytaire T et apoptose
- (2) Apoptose des cellules B
- (3) Modulation de l'expression de protéines de surface membranaire ayant un rôle clé dans les interactions leucocytes-endothélium (récepteurs impliqués dans l'adhésion et les phénomènes de chimiotactisme)
- (4) Interférence dans les propriétés de maturation et de migration des cellules dendritiques
- (5) Activation des lymphocytes T régulateurs et des cellules NK-T

### **3. Rationnel de l'utilisation du SAL dans l'allogreffe de CSH**

Le SAL est généralement administré en plusieurs doses dans les jours précédents l'injection du greffon et a une double action. D'une part, il induit une déplétion en lymphocytes du receveur et réduit le risque de rejet du greffon (123). D'autre part, son action déplétive se poursuit sur les lymphocytes du greffon et contribue à

diminuer le risque de GVHD (121,123). Ses bénéfices sont toutefois contrebalancés par un retard de reconstitution immunologique responsable d'une majoration du risque infectieux, et par une perte théorique de l'effet GVL responsable d'un risque accru de rechute (119,124). L'indication du SAL n'est donc pas systématique pour toutes les allogreffes de CSH mais dépend d'un certain nombre de facteurs, le principal étant le risque de survenue d'une GVHD (124).

#### **4. Posologie**

Bien que les 3 formes commercialisées de SAL (ATGAM®, THYMOGLOBULIN® et GRAFALON®) aient en commun d'induire une lymphopénie profonde et prolongée, elles diffèrent de par leur nature et leur composition, et sont donc utilisées à des posologies différentes (119,121,124). Pour chacune de ces préparations, la posologie dépend également de l'indication, du schéma d'administration choisi et des éventuels autres immunosuppresseurs associés.

#### **5. Modalités d'administration (125)**

Quelle que soit la forme utilisée, il est recommandé d'administrer le SAL dans une voie veineuse centrale à haut débit de façon à limiter le risque de thrombose veineuse. Par ailleurs, la perfusion de SAL est pourvoyeuse de réactions allergiques potentiellement graves et justifie une durée minimale de perfusion de 6 heures pour la première dose, et de 4 heures pour les doses suivantes. Une prémédication par antihistaminiques, corticoïdes et antipyrétiques est généralement administrée pour diminuer l'incidence et la gravité de ces réactions.

#### **6. Principaux effets secondaires**

##### **a. Réactions associées à la perfusion de SAL (125)**

La perfusion de SAL peut s'accompagner d'une multitude de symptômes dont les

principaux sont une fièvre, des frissons, une dyspnée, des nausées/vomissements, des diarrhées, une hypotension ou une hypertension, un malaise, une éruption cutanée, des céphalées et des myalgies (126). Habituellement légers et transitoires, ces symptômes sont le plus souvent traités par une diminution de la vitesse de perfusion du SAL et/ou par traitements médicamenteux symptomatiques. D'authentiques tableaux d'anaphylaxies et de syndromes de relargage cytokinique peuvent toutefois survenir et mettre en jeu le pronostic vital des patients (127–129). Ces manifestations sont la conséquence des multiples cibles cellulaires du SAL dont l'activation peut conduire à un relargage massif de cytokines pro-inflammatoires (126,130–132). Une surveillance étroite du patient doit donc être réalisée pendant tout le temps de la perfusion et dans les heures qui suivent cette dernière.

#### **b. Risque infectieux (125)**

Le SAL est également pourvoyeur d'infections potentiellement sévères (122,124,133). Ces infections, le plus souvent d'origine virale, peuvent survenir dans les mois qui suivent la perfusion du SAL et s'expliquent par la lymphopénie profonde et prolongée induite par le SAL (120–122), mais aussi par l'action immunosuppressive des autres traitements reçus par le patient pour prévenir la GVHD. Elles font l'objet d'une attention particulière du fait de leur gravité potentielle.

#### **c. Maladie sérique (125)**

Une maladie sérique peut apparaître 10 à 20 jours après le début du traitement (134–136). Les manifestations cliniques (fièvre, éruptions cutanées, arthralgies, myalgies) régressent habituellement spontanément ou sous corticothérapie.

#### **d. Affections hépatobiliaires (125)**

Des élévations transitoires et réversibles des transaminases peuvent également

survenir lors de l'administration de SAL (137,138). Toutefois, ces cytolyses sont souvent sans conséquence clinique pour le patient et ne justifient pas une surveillance particulière.

#### **e. Tumeurs malignes (125)**

Enfin, l'utilisation du SAL majore le risque de tumeurs malignes, notamment de syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (133,139,140).

### **C. Problèmes soulevés par l'utilisation du SAL dans le conditionnement de greffe**

Si le SAL est couramment utilisé dans l'allogreffe de CSH pour prévenir la GVHD et le rejet du greffon (116,117), son utilisation au cours du conditionnement pose toutefois certains problèmes. De par son action, le SAL peut en effet conduire à un relargage massif de cytokines pro-inflammatoires et entraîner des tableaux cliniques sévères (anaphylaxies et syndrome de relargage cytokinique), notamment lors de l'administration de la première dose (121,125,141–143). Pour réduire l'incidence et la gravité de ces réactions, il est généralement administré à faible débit, avec une durée de perfusion d'au moins 6 heures pour la première dose et d'au moins 4 heures pour les suivantes (125). Il n'existe toutefois pas de recommandations plus précises sur le débit de perfusion à adopter pour limiter ces réactions tout en évitant des durées d'administration prolongées. De fait, les durées de perfusion retrouvées dans la littérature varient entre 3 et 12 heures (84,87,120,130,144–148), aucune étude n'ayant évalué l'impact de la vitesse de perfusion du SAL sur la tolérance clinique. Dans le cadre de l'allogreffe de CSH, l'allongement du temps d'administration du SAL pose toutefois deux problèmes. D'une part, il peut retarder l'administration d'autres drogues du conditionnement comme le Busulfan intraveineux qui doit être perfusé seul et à heure fixe. D'autre part, des durées de

perfusions longues peuvent conduire à l'administration nocturne de SAL et compliquer la surveillance médicale.

## II. OBJECTIFS DU TRAVAIL

---

Du fait de ces problèmes, le service d'Hématologie Pédiatrique du CHU de Lille a fait le choix, en juin 2012, de réduire la durée de perfusion du SAL de 12 à 4 heures.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse dont l'objectif principal était d'étudier l'impact de la vitesse de perfusion du SAL sur la tolérance clinique en comparant le profil de tolérance du SAL des patients allogreffés en hématologie pédiatrique au CHU de Lille avant juin 2012 (SAL perfusé sur 12 heures) à celui des patients allogreffés après cette période (SAL perfusé sur 4 heures).

Une étude descriptive des effets indésirables du SAL dans cette même population a par la même occasion été réalisée, peu de données sur le sujet étant disponibles dans l'allogreffe de CSH chez l'enfant.

Ce travail étant en cours de soumission, les résultats sont présentés sous la forme d'un article scientifique.



### III. ARTICLE ORIGINAL

---

#### **INTRODUCTION:**

Antithymocyte globulin (ATG) is a major drug in transplantation. Rabbit antithymocyte globulin (rATG) is a purified, pasteurized preparation of polyclonal gamma immunoglobulin raised in rabbits against human thymocytes<sup>1</sup>. In the field of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), rATG is used in conditioning regimens to prevent graft-versus-host disease (GVHD) and graft rejection<sup>2,3</sup>. The use of rATG is responsible for serious immune-mediated reactions, including anaphylaxis or severe cytokine release syndromes<sup>1,4-7</sup>. A slow infusion rate may reduce the incidence and severity of infusion-related reactions (IRR). The prescribing information recommends administering the first dose of rATG over a minimum of 6 hours<sup>1</sup>. There is however no clear recommendation regarding the adequate flow rate which would limit the occurrence of severe IRR while avoiding a prolonged duration of administration. Furthermore, few studies have evaluated the impact of rATG infusion rate on clinical tolerability. Depending on studies, the recommended infusion time varies from 3 hours to 12 hours<sup>8-16</sup> (ClinicalTrials.gov identifiers NCT01572181 and NCT02724163). In HSCT settings, lengthening the administration time of rATG can result in staggering other conditioning drugs such as intravenous busulfan which must be administered alone at a fixed time. It can also complicate the medical monitoring of IRR which can then occur during the night. Therefore, we decided in mid-2012 to transition from 12 hours to 4 hours as infusion time for rATG. The primary goal of the current study was to compare the side effect profile of a rATG-infusion time of 12 versus 4 hours in HSCT in a pediatric population. As there are little published data on the use of rATG in pediatric HSCT, we also took the opportunity in this work to include a descriptive study of the side effects profile of rATG in this population.

## **METHODS:**

### ***Patients and treatment:***

From January 2003 to September 2018, all patients under 18 years of age who underwent HSCT with rATG in the conditioning regimen at Lille University Hospital, France, were enrolled in this retrospective study. Until May 2012, patients received rATG with a theoretical infusion time of 12 hours (12H group). From June 2012, rATG theoretical infusion time was 4 hours (4H group). These two groups were compared. Patients and/or parents provided a written informed consent to authorize medical records to be used for research purpose and the study was conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki and good clinical practice guidelines. The only exclusion criterion was a prior injection of rATG. All data were collected from medical records.

rATG was administered in both groups at a dose of 2.5 mg/kg per day, rounded to the nearest 25 mg vial. To prevent IRR, both groups received intravenous methylprednisolone (1 mg/kg not to exceed 60 mg) and intravenous dexchlorpheniramine (2.5 mg up to 25 kg in weight, 5 mg beyond) 30 min before starting rATG infusion. The same premedication was given at 6 hours after starting rATG in the 12H group and at 4 hours in the 4H group. In the 12H group, rATG was theoretically administered as a continuous infusion for 12 hours. In the 4H group, rATG was administered with 4 escalating infusion rates of 30 min each to achieve a maximal infusion rate 2 hours after the beginning of the infusion (0.15 mg/kg/h from the beginning of the infusion to the 30th minute, 0.30 mg/kg/h from the 30th to the 60th minute, 0.45 mg/kg/h from the 60th to the 90th minute, 0.75 mg/kg/h from the 90th to the 120th minute and 0.90 mg/kg/h from the 120th minute to the end). The final duration of infusion could be lengthened because of adverse effects needing to reduce the infusion rate of rATG or to stop it temporarily.

Patients were monitored continuously at day 1 of rATG. Throughout the infusion, vital parameters (including body temperature, blood pressure, pulse, breathing rate and blood oxygen saturation) were recorded every 15 minutes in the 4H group and every 30 minutes in the 12H group. At the end of infusion, they were recorded at least every hour until the next infusion of rATG. From day 2, patients were monitored less closely.

### ***Transplantation procedure and supportive care***

Patients received a myeloablative or non-myeloablative regimen for malignant or non-malignant hematological diseases. In case of myeloablative regimen, patients received either 16 single weight-adjusted doses of busulfan or 12 Gy fractionated total body irradiation. All patients received a GVHD prophylaxis consisting of cyclosporine with or without short-course methotrexate, corticosteroid or mycophenolate mofetil. Bone marrow was the first choice for stem cell source. Infection prevention included protective isolation in high efficiency particulate air-filtered rooms. Febrile neutropenic patients were treated by empiric broad spectrum intravenous antibiotics.

### ***Outcomes and Definitions***

The primary outcome of our study was the incidence of  $\geq$  grade 3 IRR within 24 hours of the beginning of the first rATG infusion in both 12H group and 4H group. The IRR grade was determined using the Common Terminology Criteria for Adverse Events/Cancer Therapy Evaluation program criteria V5.0 (Table 1). *Hypotension* and *tachycardia* were determined using pediatric reference ranges from the European Pediatric Life Support<sup>17</sup>. All abnormal measurements were confirmed a second time with a 15 minutes interval.

**Table 1. Grading criteria according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events/Cancer Therapy Evaluation Program, version 5.0.**

	<b>Infusion-related reaction</b>
<b>Grade 1</b>	Mild transient reaction, infusion interruption not indicated, intervention not indicated
<b>Grade 2</b>	Therapy or infusion interruption indicated but responds promptly to symptomatic treatment, prophylactic medications indicated for ≤ 24 hours
<b>Grade 3</b>	Prolonged (eg, not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion), recurrence of symptoms following initial improvement
<b>Grade 4</b>	Life-threatening consequences, urgent intervention indicated
<b>Grade 5</b>	Death

Secondary outcomes for the first day of rATG infusion included the incidence of each symptom possibly related to the infusion, the time between the beginning of rATG infusion and the first symptoms occurrence, the decrease or interruption of rATG infusion, the total duration of rATG infusion, the use of drugs including antihistamines, acetaminophen, corticosteroids and antibiotics, the use of blood tests, vascular fillings, oxygen and the admission in intensive care unit. We also analyzed the delay of neutrophil and platelet engraftment, the incidences of acute GVHD, febrile neutropenia, bacteremia, cytomegalovirus or Epstein-Barr infection, relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS).

*Fever* was defined as a single axillary temperature >38.5°C observed once or two consecutive readings of >38.0°C for at least 1 hour.

*Neutrophil and platelet engraftment* were defined as the first of 3 consecutive days with an absolute neutrophil count  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  and a platelet count  $\geq 20 \times 10^9/L$  that was maintained without transfusion support for 7 consecutive days. *Acute GVHD* assessment and grading were based on the consensus conference on acute GVHD grading<sup>18</sup>.

## ***Statistical Analysis***

The quantitative variables were described using the mean and the standard deviation or the median and the interquartile range. Normality of the distributions was checked graphically and using Shapiro-Wilk tests. The qualitative variables were described using frequencies and percentages. In case of sufficient sample size, the quantitative variables were compared between groups using Student T tests. In case of non-normality, non-parametric Wilcoxon tests were used. The comparison of the patients regarding the qualitative variables was performed using Chi-2 tests when the sample size was sufficient. In case of non-validity of these tests (expected counts < 5), Fisher's exact tests were used. OS and RFS were estimated by the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. The threshold of significance was 0.05. The analyses were performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

## **RESULTS:**

Seventy-nine consecutive pediatric patients receiving an HSCT using rATG as part of their conditioning regimen were included. Thirty-four patients (43%) received rATG with a theoretical infusion time of 12 hours (12H group) of whom 1 was excluded for a prior rATG injection and 45 patients received rATG with a theoretical infusion time of 4 hours of whom 2 were also excluded for a prior rATG administration. Treatment groups were balanced with respect to age, gender, type of disease and conditioning regimen (Table 2). The 12H group received a higher first dose of rATG than the 4H group (median first dose of 2.7 mg/kg versus 2.3 mg/kg,  $p=0.042$ ) and presented more cord blood transplantations (52% versus 12%,  $p<0.001$ ).

**Table 2. Baseline Characteristics**

	All (n = 76)	12H group (n = 33)	4H group (n = 43)	p value
Age at transplantation, median (range), yr <sup>†</sup>	9.0 (4.9-14)	8.9 (5.0-12.0)	9.1 (4.8-14.9)	0.33
Weight (range), kg	26.7 (17.6-45.8)	24.5 (17.7-43.0)	31.0 (16.4-49.8)	
Gender <sup>†</sup>				
Male	48 (63.2)	17 (51.5)	31 (72.1)	0.065
Type of disease <sup>†</sup>				
Malignant disease	50 (65.8)	22 (66.7)	28 (65.1)	0.10
Bone marrow failure	15 (19.7)	9 (27.3)	6 (14.0)	
Other non-malignant disease	11 (14.5)	2 (6.1)	9 (20.9)	
Disease status at transplantation				
First complete remission	14 (18.4)	4 (12.1)	10 (23.3)	
Second complete remission	24 (31.6)	14 (42.4)	10 (23.3)	
Partial remission / progressive disease	8 (10.9)	4 (12.1)	4 (9.3)	
Not applicable	30 (39.5)	11 (33.3)	19 (44.2)	
Type of donor <sup>†</sup>				
Related 10/10	20 (26.3)	10 (30.3)	10 (23.3)	0.49
Unrelated	56 (73.7)	23 (69.7)	33 (76.7)	
Graft source <sup>†</sup>				
Cord blood	22 (28.9)	17 (51.5)	5 (11.6)	<0.001 <sup>‡</sup>
Bone marrow	47 (61.8)	14 (42.4)	33 (76.7)	
Peripheral Blood	7 (9.2)	2 (6.1)	5 (11.6)	
Conditioning regimen <sup>†</sup>				
Busulfan-based	27 (35.5)	9 (27.3)	18 (41.9)	0.32
Total body irradiation-based	25 (32.9)	11 (33.3)	14 (32.6)	
Other	24 (31.6)	13 (39.4)	11 (25.6)	
Theoretical first dose of rATG, median (range), mg/kg <sup>†</sup>	2.5 (2.2-2.9)	2.7 (2.4-3.2)	2.3 (2.1-2.7)	0.042

<sup>†</sup>The comparative analyses were limited to the most relevant factors in order to avoid a multiplication of statistical tests and an increase in alpha risk

<sup>‡</sup>Statistical test comparing peripheral blood and bone marrow versus cord blood

### ***First IRR***

IRR are shown in Table 3. Fever was the most common symptom, occurring in 88% of patients with a median duration of 13 hours. The other most common symptoms were tachycardia, chills, nausea and vomiting. The median time for the first symptom occurrence was 2.5 hours. Ninety-three percent of the patients had an IRR at any grade.

**Table 3.** First IRR

	All n = 76 (100.0)	12H group n = 33 (43.4)	4H group n = 43 (56.6)	p value
<b>IRR CTCAE grade</b>				
<b>≥ Grade 3<sup>†</sup></b>	42 (55.3)	23 (69.7)	19 (44.2)	0.027
<b>Grade 0</b>	5 (6.6)	3 (9.1)	2 (4.7)	
<b>Grade 1</b>	2 (2.6)	1 (3.0)	1 (2.3)	
<b>Grade 2</b>	27 (35.5)	6 (18.2)	21 (48.8)	
<b>Grade 3</b>	37 (48.7)	22 (66.7)	15 (34.9)	
<b>Grade 4</b>	5 (6.6)	1 (3.0)	4 (9.3)	
<b>Grade 5</b>	0	0	0	
<b>Any symptom</b>	71 (93.4)	30 (90.9)	41 (95.3)	
<b>Fever</b>	67 (88.2)	29 (87.9)	38 (88.4)	
<b>Duration of fever, median (range), h<sup>†</sup></b>	13 (6-19)	15 (9-21)	11.5 (3-18)	0.21
<b>Highest temperature, median (range), °C<sup>†</sup></b>	39.4 (38.8-39.9)	39.6 (39.2-40.2)	39.2 (38.6-39.7)	0.002
<b>Chills</b>	43 (56.6)	20 (60.6)	23 (53.5)	
<b>Rash</b>	11 (14.5)	8 (24.2)	3 (7.0)	
<b>Hypotension<sup>†</sup></b>	13 (17.1)	4 (12.1)	9 (20.9)	0.37
<b>Tachycardia<sup>†</sup></b>	57 (78.1)	21 (70.0)	36 (83.7)	0.16
<b>Respiratory symptoms</b>	9 (11.8)	4 (12.1)	5 (11.6)	
<b>Gastrointestinal symptoms</b>	49 (64.5)	19 (57.6)	30 (69.8)	
<b>Headache</b>	20 (26.3)	9 (27.3)	11 (25.6)	
<b>Arthralgia/myalgia</b>	13 (17.1)	8 (24.2)	5 (11.6)	
<b>Time between the beginning of rATG infusion and first symptoms occurrence, median (range), h<sup>†</sup></b>	2.5 (1.8-4.0)	3.0 (2.0-4.3)	2.3 (1.5-3.8)	0.17

<sup>†</sup>The comparative analyses were limited to the most relevant factors in order to avoid a multiplication of statistical tests and an increase in alpha risk

First IRR of grade 3 or higher occurred in 23 (70%) versus 19 (44%) infusions respectively in the 12H and the 4H groups ( $p=0.027$ ). Peaks of fever were significantly higher in the 12H group than in the 4H group with a median highest temperature of 39.6°C *versus* 39.2°C respectively ( $p=0.002$ ).

rATG infusion rate was reduced or stopped temporarily because of reactions in 18 patients (55%) in the 12H arm and 18 patients (42%) in the 4H arm ( $p=0.27$ ). The

final duration of rATG infusion was shorter in the 4H group (from 4 to 8 hours) than in the 12H group (from 12 to 24 hours), with a median of 4.0 hours *versus* 12.3 hours respectively ( $p<0.001$ ). In addition to premedication, 16 patients (49%) in the 12H group received antihistamines *versus* 6 patients (14%) in the 4H group ( $p=0.001$ ). There was no difference between the 2 groups for the use of acetaminophen and corticosteroids ( $p=1.00$  and  $p=0.77$  respectively) although the median number of doses for acetaminophen was significantly higher in the 12H group (3 *versus* 2,  $p=0.019$ ). Four patients (9%) in the 4H group were classified as grade 4 reactions as they required vascular fillings, 1 patient (3%) in the 12H group as he required oxygen therapy. The latter, a 17-year-old patient, had a significant respiratory distress and needed an oxygen flow of 8 litres per minute for a few hours.

Blood cultures were performed in 22 of the 76 patients of the study (29%) and were all negative. C-reactive protein (CRP) was measured in 16 of all patients (21%) with a median level of 45 mg/L and ranged from 6 to 115 mg/L (upper normal limit at 3 mg/L). Procalcitonin (PCT) was measured in 13 of all patients (17%) with a median level of 42.6 ng/mL and ranged from 3 to 93.6 ng/mL (upper normal limit at 0.5 ng/mL). Capillary blood gas tests were performed in one patient in the 12H arm and in 5 patients in the 4H arm. In this latter group, 2 patients had abnormal results with a pH at 7.32 and a blood lactate level at 2.8 and 3.88 mmol/L (upper normal limit at 2 mmol/L). These 2 patients received vascular fillings.

Antibiotics were introduced in 2 patients in each group during rATG first infusion or in the few hours that followed. They presented fever while they were already in neutropenia and were treated according to the febrile neutropenia protocol even though fever could be related to rATG infusion. No patients had to be admitted in intensive care unit.

Two patients in the 12H arm did not receive entirely their first rATG dose because of a prolonged and poorly tolerated fever and a skin rash reaction. They received 90%



and 60% of the first planned dose. These missing doses were not caught up. However, these 2 patients received their next rATG doses.

### **Next rATG infusions**

One patient from the 12H arm did not receive his second injection of rATG because of a rash and a prolonged and poorly tolerated fever. The 75 other patients received all their subsequent doses of rATG. There was no  $\geq$  grade 4 IRR. The 2 most common symptoms were fever and rash. Fever occurred in 11 patients (34%) in the 12H group *versus* 8 patients (19%) in the 4H group ( $p=0.12$ ). A modification of rATG infusion rate or the use of any drug was necessary in 9 patients (28%) and 8 patients (19%) respectively in the 12H and 4H groups ( $p=0.33$ ).

### **Transplantation outcome**

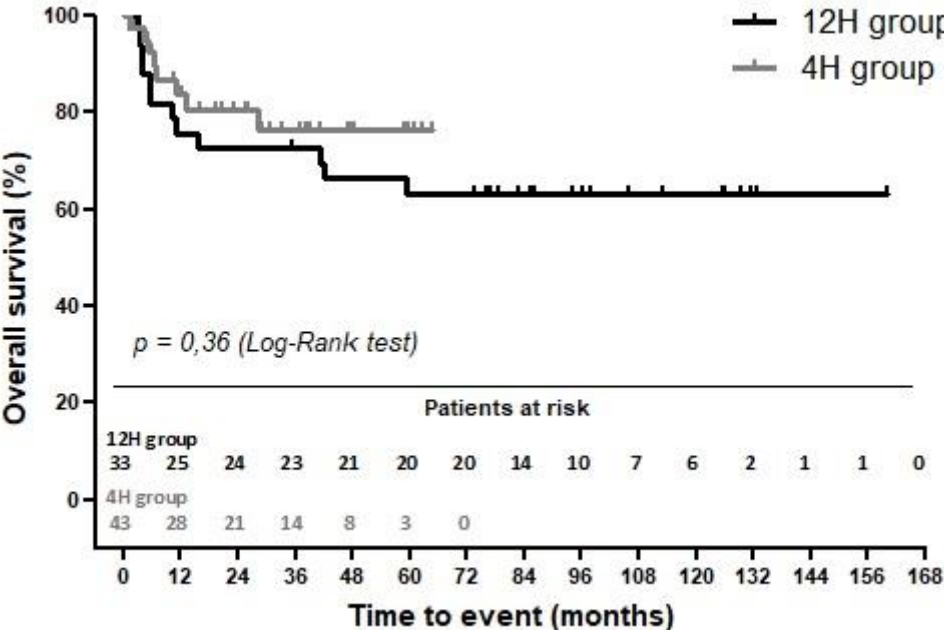
Transplantation outcomes are detailed in Table 4. Engraftment was significantly faster in the 4H group. There was no significant difference between the 2 groups in acute GVHD and infectious complications occurrence, overall survival and relapses (Table 4, Figures 1 and 2).

**Table 4.** Other secondary outcomes

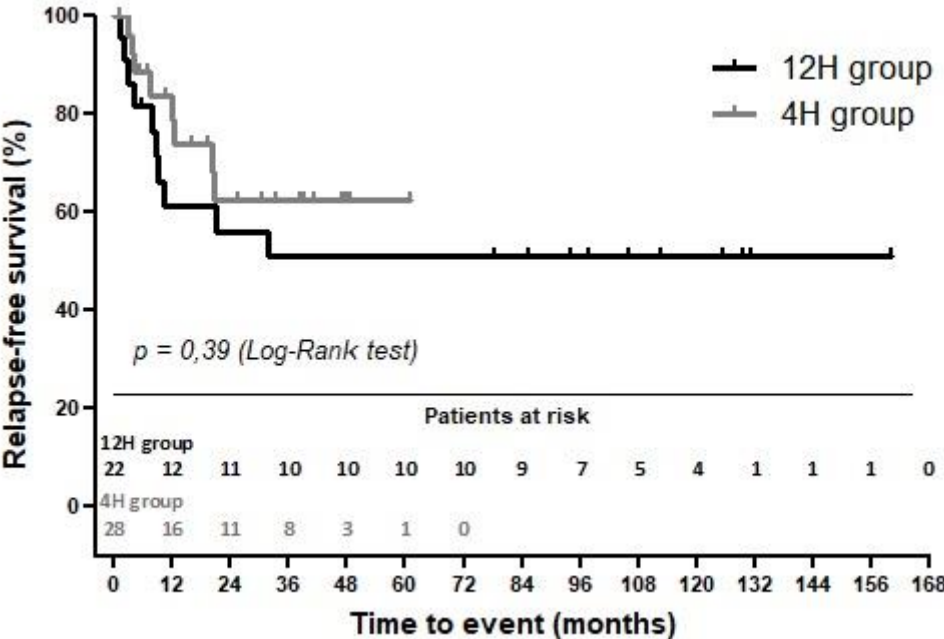
	All (n = 76)	12H group (n = 33)	4H group (n = 43)	p value
<b>Engraftment</b>	72 (94.7)	32 (97.0)	40 (93.0)	
<b>Time to neutrophil engraftment, median (range), day<sup>†</sup></b>	21.0 (16.0-24.5)	22.0 (18.5-9.0)	19.5 (15.5-22.0)	0.044
<b>Time to platelet engraftment, median (range), day<sup>†</sup></b>	21.0 (14.0-32.0)	28.0 (17.0-38.0)	18.0 (12.0-26.0)	0.011
<b>Acute GVHD <math>\geq</math> Grade II<sup>†</sup></b>	27 (61.4)	15 (45.5)	12 (27.9)	0.11
<b>Febrile neutropenia</b>	74 (97.4)	32 (97.0)	42 (97.7)	
<b>Bacteremia</b>	22 (28.9)	10 (30.3)	12 (27.9)	
<b>CMV and EBV infections</b>	12 (15.8)	4 (12.1)	8 (18.6)	

<sup>†</sup>The comparative analyses were limited to the most relevant factors in order to avoid a multiplication of statistical tests and an increase in alpha risk

The overall survival for all patients at 5 years was 68% and the relapse-free survival was 51%.



**Figure 1. Overall survival of the 2 groups**  
 No significant difference between the 2 groups on overall survival.



**Figure 2. Relapse-free survival of the 2 groups**  
 No significant difference between the 2 groups on relapse-free survival.

## **DISCUSSION:**

rATG infusion, especially the first day of its use, has been associated with serious infusion related reactions. A slow infusion rate is supposed to reduce these side effects. However, there is no consensus on best length of infusion in pediatric HSCT<sup>8-14</sup>. Here, we report our institutional experience with 76 patients in a 15-year period, 33 of whom received rATG with a theoretical infusion time of 12 hours and 43 who received it with a theoretical time of 4 hours. This is to our knowledge the first study on rATG tolerability in pediatric HSCT patients and on the impact of infusion time on IRR.

Considering the tolerability of rATG, our results are quite consistent with the literature. Fever and chills were the most common symptoms, occurring respectively in 90% and 56% of our patients. They were also the most common symptoms in the cohort of Remberger *et al.* that included 56 children undergoing HSCT, occurring respectively in 55% and 23% of cases<sup>19</sup>. Similar results were found by Büchler *et al.* in a cohort of 240 deceased-donor renal transplant recipients with the occurrence of fever in 55% of cases<sup>20</sup>. Regarding severe IRR, 5 of our patients (7%) presented grade 4 IRR. The study of Remberger showed 4% of grade 4 IRR with fall in blood pressure in one patient and transient respiratory arrest in one patient<sup>19</sup>. Grade 4 IRR are therefore possible but rare events.

Comparing the 2 arms, we found a significantly lower rate of  $\geq$  grade 3 IRR in the 4H group *versus* the 12H group (44% versus 70%,  $p=0.027$ ). This could be related to the extended duration of rATG infusion. As long as the drug is infused, patients are more likely subject to rATG reactions, in particular fever. Therefore, a theoretical infusion time of 12 hours probably exposes patients to more prolonged or recurring symptoms than a shorter infusion time. Hence, an infusion time of 4 hours probably does not expose patients to more side effects than 12 hours.

As expected, the final duration of rATG infusion was significantly shorter in the 4H group than in the 12H group (median time of 4.0 hours *versus* 12.3 hours,  $p < 0.001$ ). More specifically, the infusion time ranged from 4 to 8 hours in the 4H arm and from 12 to 24 hours in the H12 arm. Similar results have already been described, in particular by Mediavilla who reported infusion times ranging from 8 to 24 hours according to tolerability<sup>21</sup>. These results highlight the relevance of a shorter infusion time for rATG to avoid prolonged perfusions up to 24 hours which complicate medical supervision and the administration of concomitant chemotherapy.

In all other aspects, the outcomes of both groups of patients were broadly similar. There was no significant difference between the 2 groups in terms of acute GVHD, infectious complications, OS and RFS. Differences in time of engraftment between the 2 groups is probably explained by the higher number of cord blood transplantations in the 12H group.

It should be underlined that CRP and PCT levels were high whereas they were not associated to any proven infection. Notably, thirteen patients had a measurement of PCT whose level was particularly high with a median of 42.6 ng/mL. This study therefore confirms that rATG IRR can be associated with non-infectious severe inflammatory syndrome and is also consistent with previous data on the cytokine release pattern of rATG. Indeed, a release of significant amounts of TNF $\alpha$  and IL-6 has been demonstrated with the first and not subsequent doses of rATG, with a considerable heterogeneity of response between subjects<sup>16</sup>. Furthermore, the peak level of cytokine release occurred on average 3 hours from the start of the infusion, which is consistent with our results in terms of time to the first symptom occurrence (median time of 2.5 hours). CRP and PCT measurements are therefore not relevant to conclude to a fever of infectious origin during rATG infusion.

Our study has a few limitations. The data were collected retrospectively and, therefore, are subject to the usual restriction and bias of this type of analysis.

However, patients in both groups were monitored continuously at day 1 of rATG with a close transcription of vital parameters allowing a nearly complete data collection of the side effects of day 1 rATG. The relatively small sample size also raises the question of the relevance of comparative analyses. However, we limited the number of comparative analyses to the most relevant factors to avoid a multiplication of statistical tests and an increase in alpha risk. The higher number of cord blood transplantations and the higher first dose of rATG in the 12H group constitute a potential bias as well but probably did not impact rATG IRR. One of the notable limitations of our work is probably the long period covered by our study. Between 2003 and 2018, medical practices and care teams have changed and this may have affected our results, in particular the management of treatment-related adverse events.

In conclusion, this work, to our knowledge, is the first study focusing on IRR after a first rATG infusion during the conditioning of pediatric HSCT patients. A shorter infusion time did not seem to be associated with more severe reactions and should both prevent a delay in the administration of transplant conditioning chemotherapy but also facilitate medical surveillance. Furthermore, infusion time may not be the only issue as rATG reactions are clearly related to the first administration. It is likely that a smaller rATG first dose may reduce the infusion-side effects<sup>9,22</sup>. This might be an option for both reducing first infusion-related side effects of rATG and shortening the infusion time to avoid chemotherapy delays. Furthermore, as pre-rATG lymphocyte counts best reflect the current amount of available targets and may thus be correlated with cytokine release, it would also be interesting to evaluate the impact of lymphocyte counts on IRR. Additional studies are needed to confirm these hypotheses and improve the tolerability of children receiving rATG as part of their HSCT conditioning regimen.

## **REFERENCES:**

1. Genzyme Corporation. Thymoglobulin®, antithymocyte globulin (rabbit): US prescribing information [online]. Available from URL: <http://products.sanofi.us/thymoglobulin/thymoglobulin.pdf> [Accessed 2019 Jan 6].
2. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2009 Sep;10(9):855–64.
3. Walker I, Panzarella T, Couban S, et al. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2016 Feb;17(2):164–73.
4. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia.* 2007 Jul;21(7):1387–94.
5. Naujokat C, Berges C, Fuchs D, Sadeghi M, Opelz G, Daniel V. Antithymocyte globulins suppress dendritic cell function by multiple mechanisms. *Transplantation.* 2007 Feb 27;83(4):485–97.
6. Dalle J-H, Dardari R, Menezes J, Cordeiro P, Champagne MA, Duval M. Binding of thymoglobulin to natural killer cells leads to cell activation and interferon-gamma production. *Transplantation.* 2009 Feb 27;87(4):473–81.
7. Stauch D, Dernier A, Sarmiento Marchese E, et al. Targeting of natural killer cells by rabbit antithymocyte globulin and campath-1H: similar effects independent of specificity. *PLoS One.* 2009;4(3):e4709.

8. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, et al. Stem-Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors With Matched Unrelated Donors—The ALL-SCT-BFM-2003 Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 9;33(11):1265–74.
9. Call SK, Kasow KA, Barfield R, et al. Total and Active Rabbit Anti-Thymocyte globulin (rATG;Thymoglobulin®) Pharmacokinetics in Pediatric Patients Undergoing Unrelated Donor Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2009 Feb;15(2):274–8.
10. Kako S, Akahoshi Y, Harada N, et al. HLA-mismatched haploidentical transplantation using low-dose anti-thymocyte globulin (ATG: thymoglobulin). *Hematol Amst Neth*. 2017 Apr;22(3):129–35.
11. Michel G, Galambrun C, Sirvent A, et al. Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2016 Jun 30;127(26):3450–7.
12. Peffault de Latour R, Chevret S, Jubert C, et al. Unrelated cord blood transplantation in patients with idiopathic refractory severe aplastic anemia: a nationwide phase 2 study. *Blood*. 2018 16;132(7):750–4.
13. Deeks ED, Keating GM. Rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin): a review of its use in the prevention and treatment of acute renal allograft rejection. *Drugs*. 2009 Jul 30;69(11):1483-512.
14. Xie X, Zhao H, Qin D, Qiao X. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two antithymocyte globulins in treatment of pediatric aplastic anemia. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Mar 15;8(3):4349–55.
15. Admiraal R, van Kesteren C, Jol-van der Zijde CM, et al. Association between

- anti-thymocyte globulin exposure and CD4+ immune reconstitution in paediatric haemopoietic cell transplantation: a multicentre, retrospective pharmacodynamic cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2015 May;2(5):e194-203.
16. Guttman RD, Caudrelier P, Alberici G, Touraine JL. Pharmacokinetics, foreign protein immune response, cytokine release, and lymphocyte subsets in patients receiving thymoglobuline and immunosuppression. *Transplant Proc.* 1997 Nov;29(7A):24S-26S.
  17. Maconochie IK, Bingham R, Eich C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 6. Paediatric life support. *Resuscitation.* 2015 Oct;95:223–48.
  18. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation.* 1974 Oct;18(4):295-304.
  19. Remberger M, Mattsson J, Ringdén O. Polyclonal anti-T-cell globulin as part of the preparative regimen for pediatric allogeneic stem-cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2001 Aug;5(4):285-92.
  20. Büchler M, Hurault de Ligny B, Madec C, Lebranchu Y; French Thymoglobuline Pharmacovigilance Study Group. Induction therapy by anti-thymocyte globulin (rabbit) in renal transplantation: a 1-yr follow-up of safety and efficacy. *Clin Transplant.* 2003 Dec;17(6):539-45.
  21. Médiavilla C, Vigouroux S, Tabrizi R, et al. Transient grades 3 to 4 acute hepatitis is a common complication of rabbit antithymocyte globulin (thymoglobuline) administered before allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2015 Apr;21(4):661–5.



22. de la Fuente J, Dhedin N, Koyama T, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide Plus Thiotepa Improves Donor Engraftment in Patients with Sickle Cell Anemia: Results of an International Learning Collaborative. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Jun;25(6):1197-1209.

## IV. DISCUSSION

---

La perfusion de SAL peut entraîner des réactions immunologiques particulièrement sévères, notamment lors de l'administration de la première dose. Pour réduire l'incidence et la gravité de ces réactions, le SAL est généralement administré avec un faible débit et sous couvert d'une prémédication par corticoïdes et anti-histaminiques. Il n'existe toutefois aucun consensus sur la durée de perfusion optimale à adopter dans l'allogreffe de CSH pédiatrique (84,87,120,144–147). C'est dans ce contexte qu'a été réalisé ce travail de thèse qui est, à notre connaissance, le premier à avoir étudié spécifiquement l'impact de la vitesse de perfusion du SAL sur la tolérance clinique.

Au total, notre étude a inclus les 76 patients pédiatriques ayant reçu une greffe allogénique de CSH au CHU de Lille de 2003 à 2018 et dont le conditionnement comportait au moins une dose de SAL. La durée théorique de perfusion du SAL était de 12 heures pour 33 d'entre eux (groupe 12H) et de 4 heures pour les 43 autres (groupe 4H). L'ensemble de ces observations a permis l'obtention d'un certain nombre de résultats dont certains méritent une attention particulière.

### **A. SAL et tolérance clinique**

#### **1. Données globales descriptives**

Le premier point concerne les données générales relatives à la tolérance du SAL. Retrouvés respectivement chez 90% et 56% de nos patients, la fièvre et les frissons étaient les symptômes les plus fréquents de notre cohorte. Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres travaux. La fièvre et les frissons étaient en effet les symptômes les plus fréquents dans la cohorte de 56 enfants allogreffés de CSH de Remberger *et al.*, survenant respectivement dans 55% et 23% des cas (149). De même, Büchler *et al.* dont les travaux reposaient sur une cohorte de 240 adultes

bénéficiant d'une greffe de rein à partir de donneurs décédés rapportaient une fièvre chez 55% de leurs patients (150).

Sur la question des réactions sévères liées à la perfusion de SAL (IRR, de l'anglais infusion-related reaction), 5 de nos patients (7%) ont présenté une réaction de grade 4. Ces résultats sont une nouvelle fois concordants avec l'étude de Remberger *et al.*, 2 de leurs patients (4%) ayant présenté une réaction de grade 4 (un cas de d'hypotension artérielle et un arrêt respiratoire transitoire) (149). Les IRR de grade 4 sont donc des évènements possibles mais rares.

## **2. Impact du débit de perfusion du SAL sur la tolérance clinique**

Les 2 bras de notre étude ont également pu faire l'objet d'analyses statistiques comparatives. Un taux significativement plus faible d'IRR de grade  $\geq 3$  était notamment retrouvé dans le groupe 4H par rapport au groupe 12H (44% versus 70%,  $p=0,027$ ). La durée de perfusion plus longue du SAL dans le groupe 12H explique probablement en partie ce résultat : une longue durée de perfusion expose vraisemblablement les patients à davantage de réactions prolongées et peut, de fait, nécessiter l'administration répétée de traitements symptomatiques. Une durée de perfusion de 4 heures n'expose donc probablement pas les patients à plus d'effets indésirables qu'une durée de 12 heures.

Par ailleurs, les réactions survenant lors de l'administration du SAL étant généralement traitées par la diminution ou l'arrêt transitoire de sa perfusion, le temps d'administration du médicament dépasse souvent la durée théorique initialement prévue. De fait, la durée de perfusion de la première dose de SAL était comprise entre 4 et 8 heures pour le groupe 4H, et entre 12 et 24 heures pour le groupe 12H. Cette durée était significativement plus courte dans le groupe 4H (temps médian de 4 heures dans le groupe 4H versus 12,3 heures dans le groupe 12H,  $p<0,001$ ). Des résultats similaires ont déjà été décrits dans la littérature, en particulier par Mediavilla *et al.* qui rapportaient dans leur cohorte de patients adultes des durées de perfusion

allant de 8 à 24 heures selon la tolérance du SAL (137). Ces données soulignent l'intérêt d'une durée d'administration initiale plus courte afin d'éviter une prolongation de la perfusion du SAL jusqu'à 24 heures qui complique la surveillance médicale, notamment la nuit, et l'administration des chimiothérapies concomitantes.

## **B. Impact du débit de perfusion du SAL sur le devenir des patients**

Sur les autres points, les 2 groupes étaient globalement comparables, aucune différence significative n'ayant été retrouvée en termes de GVHD aiguë, de complications infectieuses et de survie. Le délai de prise de greffe plus long observé dans le groupe 12H est très probablement dû à une proportion plus importante de greffes de sang de cordon dans ce même groupe.

## **C. Intérêt du bilan inflammatoire en cas de fièvre pendant**

### **l'administration du SAL**

Le SAL peut être responsable de réactions sévères difficiles à distinguer d'authentiques tableaux infectieux. Différencier ces deux étiologies est toutefois fondamental. En effet, le SAL étant souvent administré à des patients immunodéprimés porteurs d'un cathéter central, parfois en aplasie, la survenue d'une fièvre mal tolérée chez ces patients fait nécessairement discuter la mise en route d'une antibiothérapie intraveineuse à large spectre. Dans ces situations, un bilan biologique sanguin est généralement réalisé, une élévation de la protéine C réactive (CRP) et de la procalcitonine (PCT) étant habituellement considérée comme en faveur d'une infection bactérienne.

De façon notable, l'ensemble de nos patients ayant bénéficié d'un bilan biologique sanguin avait une élévation significative de ces marqueurs. Cette élévation n'était toutefois jamais associée à une infection prouvée biologiquement. Ce résultat est particulièrement intéressant pour la PCT, considérée comme spécifique des

infections bactériennes (151), dont le dosage a été effectué chez 13 de nos patients et s'avérait significativement élevé (niveau médian de 42,6 ng/mL pour une normale inférieure à 0,5 ng/mL). Nos résultats confirment ainsi que les réactions liées à la perfusion de SAL peuvent être associées à des syndromes inflammatoires majeurs d'origine non-infectieuse. Ils sont par ailleurs cohérents avec les données de la littérature, Guttman et *al.* ayant montré une forte libération de cytokines pro-inflammatoires (facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  et interleukine 6) lors de l'administration de la première dose de SAL, avec un pic survenant en moyenne 3 heures après le début de la perfusion (130). Ce dernier résultat est également cohérent avec le délai de survenue des premiers symptômes retrouvé chez nos patients (délai médian de 2,5 heures entre le début de la perfusion de SAL et la survenue des premiers symptômes). Au total, l'élévation de la CRP et de la PCT ne permet donc pas de conclure à une fièvre d'origine infectieuse lors de la perfusion de SAL.

#### **D. Limites de l'étude**

Notre étude comporte un certain nombre de limites. D'une part, les données ont été recueillies de façon rétrospective et sont donc soumises aux biais habituels de ce type travail. Les patients des 2 groupes ont toutefois fait l'objet d'une surveillance continue lors du premier jour de SAL, avec une retranscription précise des paramètres vitaux permettant un recueil exhaustif des effets indésirables de la première dose de SAL. La petite taille de nos effectifs soulève également la question de la pertinence des analyses comparatives. Nous avons cependant limité la réalisation de ces analyses aux facteurs que nous avons jugés les plus importants, de façon à limiter la multiplication des tests statistiques et l'inflation du risque alpha. Par ailleurs, le nombre de greffes de sang de cordon et la première dose de SAL significativement plus élevés dans le groupe 12H constituent un autre biais possible.

Il est toutefois peu probable que cette différence ait pu avoir un impact sur notre critère de jugement principal. Enfin, la longue période couverte par notre étude est l'une des dernières limites notables de celle-ci. De 2003 à 2018, les pratiques médicales et les équipes soignantes ont changé, ce qui a possiblement impacté nos résultats, et notamment la prise en charge des effets indésirables du SAL.

## V. CONCLUSION

---

Pour conclure, ce travail est à notre connaissance le premier à étudier spécifiquement les réactions survenant lors de l'administration d'une première dose de SAL dans l'allogreffe de CSH chez l'enfant. Au regard de nos résultats, une durée de perfusion plus courte du SAL ne semble pas être associée à des réactions plus sévères. Il peut donc s'agir d'une option intéressante pour éviter des retards dans l'administration des drogues du conditionnement et faciliter la surveillance médicale.

Il est toutefois vraisemblable que la tolérance du SAL ne dépende pas uniquement du débit de perfusion, les réactions allergiques au SAL étant clairement associées à l'administration de la première dose du médicament. Il est probable qu'une plus « faible » première dose de SAL puisse améliorer la tolérance (144,152) et éviter, de fait, les problèmes liés à une durée d'administration prolongée du traitement. Par ailleurs, la numération lymphocytaire étant théoriquement corrélée à l'intensité du relargage cytokinique, Il pourrait être intéressant d'évaluer l'impact du nombre de lymphocytes circulants sur la survenue des réactions au SAL et d'adapter la dose du SAL à la numération-formule sanguine (148,153,154). Des études complémentaires sont toutefois nécessaires pour confirmer ces hypothèses et continuer d'améliorer la prise en charge des enfants allogreffés.

## VI. RÉFÉRENCES

---

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006 Apr 27;354(17):1813–26.
2. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med*. 2007 Oct 11;357(15):1472–5.
3. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Feb;45(2):219–34.
4. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA*. 2010 Apr 28;303(16):1617–24.
5. Osgood E, Riddle M, Mathews T. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report. *Ann Intern Med*. 1939 Aug 1;13(2):357.
6. Jacobson LO, Marks EK, Robson MJ. Effect of spleen protection on mortality following x-irradiation. *J Lab Clin Med*. 1949 Oct 31;34(11):1538–43.
7. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst*. 1951 Aug;12(1):197–201.
8. Barnes DW, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. *Br Med J*. 1956 Sep 15;2(4993):626–7.
9. Thomas ED, Ashley CA, Lochte HL, Jaretzki A, Sahler OD, Ferrebee JW. Homografts of Bone Marrow in Dogs After Lethal Total-Body Radiation. *Blood*. 1959 Jun 1;14(6):720–36.
10. Dausset J. Iso-leuko-antibodies. *Acta Haematol*. 1958 Oct;20(1–4):156–66.
11. Van Rood JJ, Eernisse JG, Van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature*. 1958 Jun 21;181(4625):1735–6.
12. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957 Sep 12;257(11):491–6.
13. Hahn T, McCarthy PL, Hassebroek A, Bredeson C, Gajewski JL, Hale GA, et al. Significant improvement in survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation during a period of significantly increased use, older recipient age, and use of unrelated donors. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2437–49.
14. Horan JT, Logan BR, Agovi-Johnson M-A, Lazarus HM, Bacigalupo AA, Ballen KK, et al. Reducing the risk for transplantation-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: how much progress has been made? *J Clin Oncol*. 2011 Mar 1;29(7):805–13.
15. Wood WA, Lee SJ, Brazauskas R, Wang Z, Aljurf MD, Ballen KK, et al. Survival improvements in adolescents and young adults after myeloablative allogeneic transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Jun;20(6):829–36.
16. MacMillan ML, Davies SM, Nelson GO, Chitphakdithai P, Confer DL, King RJ, et al. Twenty years of unrelated donor bone marrow transplantation for pediatric acute leukemia facilitated by the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Sep;14(9 Suppl):16–22.
17. Harvey J, Green A, Cornish J, Steward C, Cummins M, Keen L, et al. Improved survival in matched unrelated donor transplant for childhood ALL since the introduction of high-resolution matching at HLA class I and II. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Oct;47(10):1294–300.
18. Majhail NS, Chitphakdithai P, Logan B, King R, Devine S, Rossmann SN, et al. Significant Improvement in Survival after Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation in the Recent Era. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jan;21(1):142–50.



19. Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood*. 1993 Jun 1;81(11):2844–53.
20. Crane GM, Jeffery E, Morrison SJ. Adult haematopoietic stem cell niches. *Nature Reviews Immunology*. 2017 Sep;17(9):573–90.
21. Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL. Hematopoietic Stem Cells. *Am J Pathol*. 2006 Aug;169(2):338–46.
22. Shizuru JA, Negrin RS, Weissman IL. Hematopoietic stem and progenitor cells: clinical and preclinical regeneration of the hematolymphoid system. *Annu Rev Med*. 2005;56:509–38.
23. Jansen J, Hanks S, Thompson JM, Dugan MJ, Akard LP. Transplantation of hematopoietic stem cells from the peripheral blood. *J Cell Mol Med*. 2005 Jan;9(1):37–50.
24. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner’s guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol*. 2019 Jun;26(3):187–91.
25. Kolb H-J, Schmid C, Barrett AJ, Schendel DJ. Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras. *Blood*. 2004 Feb 1;103(3):767–76.
26. Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, Storb R, Thomas ED, Seattle Marrow Transplant Team. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1981 18;304(25):1529–33.
27. Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol*. 2012 May 11;12(6):443–58.
28. Petersdorf EW. Genetics of graft-versus-host disease: the major histocompatibility complex. *Blood Rev*. 2013 Jan;27(1):1–12.
29. Bertaina A, Andreani M. Major Histocompatibility Complex and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Beyond the Classical HLA Polymorphism. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 22;19(2).
30. Klein J, Sato A. The HLA System. *New England Journal of Medicine*. 2000 Sep 7;343(10):702–9.
31. Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2000 Sep 14;343(11):782–6.
32. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007 Dec 15;110(13):4576–83.
33. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Jun;52(6):811–7.
34. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Aug;50(8):1037–56.
35. Spellman SR, Eapen M, Logan BR, Mueller C, Rubinstein P, Setterholm MI, et al. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. *Blood*. 2012 Jul 12;120(2):259–65.
36. Petersdorf EW. The World Marrow Donor Association: Twenty Years of International Collaboration for the Support of Unrelated Donor and Cord Blood Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010 May;45(5):807–10.
37. Sierra J, Martino R, Sánchez B, Piñana JL, Valcárcel D, Brunet S. Hematopoietic transplantation from adult unrelated donors as treatment for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Mar;41(5):425–37.
38. Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl A, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, et al. The EBMT activity survey: 1990-2010. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Jul;47(7):906–23.
39. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe

- 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Apr;50(4):476–82.
40. Sirinoglu Demiriz I, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? Peripheral stem cell/bone marrow/cord blood. *Bone Marrow Res*. 2012;2012:834040.
  41. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5074–87.
  42. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1487–96.
  43. Savani BN, Labopin M, Blaise D, Niederwieser D, Ciceri F, Ganser A, et al. Peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow after reduced intensity conditioning regimens for acute leukemia: a report from the ALWP of the EBMT. *Haematologica*. 2016 Feb;101(2):256–62.
  44. Majhail NS, Brunstein CG, Tomblyn M, Thomas AJ, Miller JS, Arora M, et al. Reduced-intensity allogeneic transplant in patients older than 55 years: unrelated umbilical cord blood is safe and effective for patients without a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Mar;14(3):282–9.
  45. Chen Y-B, Aldridge J, Kim HT, Ballen KK, Cutler C, Kao G, et al. Reduced-intensity conditioning stem cell transplantation: comparison of double umbilical cord blood and unrelated donor grafts. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 May;18(5):805–12.
  46. Hamza NS, Lisgaris M, Yadavalli G, Nadeau L, Fox R, Fu P, et al. Kinetics of myeloid and lymphocyte recovery and infectious complications after unrelated umbilical cord blood versus HLA-matched unrelated donor allogeneic transplantation in adults. *Br J Haematol*. 2004 Feb;124(4):488–98.
  47. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Jun;49(6):744–50.
  48. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013 Jun 1;381(9881):1943–55.
  49. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Dec;15(12):1628–33.
  50. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2912–9.
  51. Sorror ML. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2013 Apr 11;121(15):2854–63.
  52. Sanders JE, Guthrie KA, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Appelbaum FR. Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood. *Blood*. 2005 Feb 1;105(3):1348–54.
  53. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2016 Nov 17;7:507.
  54. Storek J, Dawson MA, Storer B, Stevens-Ayers T, Maloney DG, Marr KA, et al. Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood*. 2001 Jun 1;97(11):3380–9.
  55. Ratajczak MZ, Suszynska M. Emerging Strategies to Enhance Homing and Engraftment of Hematopoietic Stem Cells. *Stem Cell Rev*. 2016;12:121–8.
  56. Wolff SN. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Apr;29(7):545–52.

57. Teltschik H-M, Heinzelmann F, Gruhn B, Feuchtinger T, Schlegel P, Schumm M, et al. Treatment of graft failure with TNI-based reconditioning and haploidentical stem cells in paediatric patients. *Br J Haematol*. 2016;175(1):115–22.
58. Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant*. 2005 Jan;35(2):107–19.
59. Fry TJ, Mackall CL. Immune reconstitution following hematopoietic progenitor cell transplantation: challenges for the future. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Mar;35(1):S53–7.
60. ElSawy M, Storer BE, Pulsipher MA, Maziarz RT, Bhatia S, Maris MB, et al. Multi-center validation of the prognostic value of the hematopoietic cell transplantation- specific comorbidity index among recipient of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *British journal of haematology*. 2015 Aug;170(4):574.
61. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Nov;36(9):757–69.
62. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-Term Survival and Late Deaths After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *JCO*. 2011 Apr 4;29(16):2230–9.
63. Antin JH. Immune reconstitution: The major barrier to successful stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005 Feb 1;11(2, Supplement 2):43–5.
64. Bunin N, Small T, Szabolcs P, Baker KS, Pulsipher MA, Torgerson T. NCI, NHLBI/PBMTTC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Persistent Immune Deficiency in Pediatric Transplant Survivors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012 Jan;18(1):6.
65. Pidala J, Anasetti C. Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010 Nov 1;16(11):1504–18.
66. Bacigalupo A, Sormani MP, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, et al. Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2004 Oct;89(10):1238–47.
67. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec;11(12):945–56.
68. Thepot S, Zhou J, Perrot A, Robin M, Xhaard A, de Latour RP, et al. The graft-versus-leukemia effect is mainly restricted to NIH-defined chronic graft-versus-host disease after reduced intensity conditioning before allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2010 Nov;24(11):1852–8.
69. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009 May 2;373(9674):1550–61.
70. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016 Jan 1;22(1):4–10.
71. Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood*. 2002 Aug 15;100(4):1192–200.
72. Eapen M, Logan BR, Confer DL, Haagenson M, Wagner JE, Weisdorf DJ, et al. Peripheral blood grafts from unrelated donors are associated with increased acute and chronic graft-versus-host disease without improved survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Dec;13(12):1461–8.
73. Eapen M, Rubinstein P, Zhang M-J, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet*. 2007 Jun 9;369(9577):1947–54.

74. Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ, Hassebroek A, Flowers MED, Cutler CS, et al. Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood*. 2011 Jun 16;117(24):6714–20.
75. Chen X, Vodanovic-Jankovic S, Johnson B, Keller M, Komorowski R, Drobyski WR. Absence of regulatory T-cell control of TH1 and TH17 cells is responsible for the autoimmune-mediated pathology in chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2007 Nov 15;110(10):3804–13.
76. Duarte RF, Greinix H, Rabin B, Mitchell SA, Basak G, Wolff D, et al. Uptake and use of recommendations for the diagnosis, severity scoring and management of chronic GVHD: an international survey of the EBMT-NCI Chronic GVHD Task Force. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Jan;49(1):49–54.
77. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, Storer B, Sanders JE, Flowers MED, et al. Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *JAMA*. 2004 May 19;291(19):2335–43.
78. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, Berggren DM, Svahn B-M, Mattsson J, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Apr;48(4):537–43.
79. Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft Failure after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Jan;14(Suppl 1):165–70.
80. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017 Mar 16;129(11):1548–56.
81. Zaucha-Prazmo A, Gozdzik J, Debski R, Drabko K, Sadurska E, Kowalczyk JR. Transplant-related mortality and survival in children with malignancies treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A multicenter analysis. *Pediatr Transplant*. 2018 May;22(3):e13158.
82. Parikh S, Ahn KW, Sahr N, Zhu X, Abraham A, Auletta JJ, et al. Survival Trends after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant (HCT) in Children Less Than One-Year-Old (Infants). *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018 Mar 1;24(3):S116.
83. Dalle J-H, Balduzzi A, Bader P, Lankester A, Yaniv I, Wachowiak J, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation from HLA-Mismatched Donors for Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated According to the 2003 BFM and 2007 International BFM Studies: Impact of Disease Risk on Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(9):1848–55.
84. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebell W, et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 10;33(11):1265–74.
85. Mateos MK, O'Brien TA, Oswald C, Gabriel M, Ziegler DS, Cohn RJ, et al. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013;60(9):1520–7.
86. Mo X-D, Tang B-L, Zhang X-H, Zheng C-C, Xu L-P, Zhu X-Y, et al. Comparison of outcomes after umbilical cord blood and unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Cancer*. 2016;139(9):2106–15.
87. Michel G, Galambrun C, Sirvent A, Pochon C, Bruno B, Jubert C, et al. Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2016 30;127(26):3450–7.
88. Ossenkoppele GJ, Janssen JJWM, van de Loosdrecht AA. Risk factors for relapse after allogeneic transplantation in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2016 Jan;101(1):20–5.
89. Porter DL, Antin JH. Donor leukocyte infusions in myeloid malignancies: new strategies. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19(4):737–55.
90. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children

- and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):439-448.
91. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet*. 2015 Feb 7;385(9967):517–28.
  92. Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood*. 2017 22;129(25):3322–31.
  93. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant*. 2001 May;27 Suppl 2:S3–11.
  94. Silva L de P, Patah PA, Saliba RM, Szewczyk NA, Gilman L, Neumann J, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica*. 2010 Jul;95(7):1183–90.
  95. Reiss U, Cowan M, McMillan A, Horn B. Hepatic Venooclusive Disease in Blood and Bone Marrow Transplantation in Children and Young Adults: Incidence, Risk Factors, and Outcome in a Cohort of 241 Patients. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*. 2002 Dec;24(9):746–50.
  96. Cesaro S, Pillon M, Talenti E, Toffolutti T, Calore E, Tridello G, et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2005 Jan 1;90(10):1396–404.
  97. Chang L, Frame D, Braun T, Gatz E, Hanauer DA, Zhao S, et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Sep;20(9):1407–17.
  98. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev*. 2015 May;29(3):191–204.
  99. Jodele S, Licht C, Goebel J, Dixon BP, Zhang K, Sivakumaran TA, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood*. 2013 Sep 19;122(12):2003.
  100. Kantrow S, Hackman R, Boeckh M, Myerson D, Crawford S. Idiopathic Pneumonia Syndrome: Changing Spectrum of Lung Injury after Marrow Transplantation. *Transplantation*. 1997 Apr;63(8):1079–86.
  101. Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Feb;47(2):271–6.
  102. Hammond C, Abrams JR, Syrjala KL. Fertility and risk factors for elevated infertility concern in 10-year hematopoietic cell transplant survivors and case-matched controls. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(23):3511–7.
  103. DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, Majhail NS, Greenfield DM, Miranda JL, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Aug;22(8):1493–503.
  104. Armenian SH, Bhatia S. Cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation--lessons learned. *Haematologica*. 2008 Aug;93(8):1132–6.
  105. Tichelli A, Passweg J, Wójcik D, Rovó A, Harousseau J-L, Masszi T, et al. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2008 Aug;93(8):1203–10.
  106. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2012;5(1):1–30.

107. Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, et al. NCI, NHLBI/PBMTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Dec;17(12):1725–38.
108. Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, O'Donnell MR, Fung H, Kashyap A, et al. Solid Cancers After Bone Marrow Transplantation. *JCO*. 2001 Jan 15;19(2):464–71.
109. Bomken S, Skinner R. Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood. *Children (Basel)*. 2015 Apr 21;2(2):146–73.
110. Gallagher G, Forrest DL. Second solid cancers after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 2007;109(1):84–92.
111. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socié G, Travis LB, et al. Solid Cancers after Bone Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 1997 Mar 27;336(13):897–904.
112. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009 Jan 29;113(5):1175–83.
113. Khera N, Storer B, Flowers MED, Carpenter PA, Inamoto Y, Sandmaier BM, et al. Nonmalignant late effects and compromised functional status in survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 1;30(1):71–7.
114. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, Carter A, Francisco L, Arora M, et al. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2006 Oct 15;108(8):2867–73.
115. Boyiadzis M, Arora M, Klein JP, Hasebroek A, Hemmer M, Urbano-Ispizua A, et al. Impact of Chronic Graft-versus-Host Disease on Late Relapse and Survival on 7,489 Patients after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2015 May 1;21(9):2020–8.
116. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2009 Sep;10(9):855–64.
117. Walker I, Panzarella T, Couban S, Couture F, Devins G, Elemetry M, et al. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):164–73.
118. Storek J, Mohty M, Boelens JJ. Rabbit anti-T cell globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jun;21(6):959–70.
119. Kekre N, Antin JH. ATG in allogeneic stem cell transplantation: standard of care in 2017? Counterpoint. *Blood Adv*. 2017 Mar 28;1(9):573–6.
120. Deeks ED, Keating GM. Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin®). *Drugs*. 2009 Jul 1;69(11):1483–512.
121. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia*. 2007 Jul;21(7):1387–94.
122. Mohty M, Bacigalupo A, Saliba F, Zuckermann A, Morelon E, Lebranchu Y. New Directions for Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin®) in Solid Organ Transplants, Stem Cell Transplants and Autoimmunity. *Drugs*. 2014;74(14):1605–34.
123. Wang Y, Chang Y-J, Xu L-P, Liu K-Y, Liu D-H, Zhang X-H, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood*. 2014 Aug 7;124(6):843–50.
124. Baron F, Mohty M, Blaise D, Socié G, Labopin M, Esteve J, et al. Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a review from

the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2017 Feb;102(2):224.

125. Genzyme Corporation. Thymoglobulin®, antithymocyte globulin (rabbit): US prescribing information [online]. Available from URL: <http://products.sanofi.us/thymoglobulin/thymoglobulin.pdf> [Accessed 2019 Jan 6].
126. Pihusch R, Holler E, Mühlbayer D, Göhring P, Stötzer O, Pihusch M, et al. The impact of antithymocyte globulin on short-term toxicity after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Sep;30(6):347–54.
127. Sebeo J, Ezziddin O, Eisenkraft JB. Severe anaphylactoid reaction to thymoglobulin in a pediatric renal transplant recipient. *J Clin Anesth*. 2012 Dec;24(8):659–63.
128. Busani S, Rinaldi L, Begliomini B, Pasetto A, Girardis M. Thymoglobulin-induced severe cardiovascular reaction and acute renal failure in a patient scheduled for orthotopic liver transplantation. *Minerva Anesthesiol*. 2006 Apr;72(4):243–8.
129. Rafat S, Sandeep S, Tasneem S, Sanjay A. Antithymocyte globulin-induced refractory hypotension in renal transplantation recipient. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017;33(3):422–3.
130. Guttman RD, Caudrelier P, Alberici G, Touraine J-L. Pharmacokinetics, foreign protein immune response, cytokine release, and lymphocyte subsets in patients receiving thymoglobuline and immunosuppression. *Transplantation Proceedings*. 1997 Nov 1;29(7, Supplement 1):24S-26S.
131. Remberger M, Sundberg B. Cytokine production during myeloablative and reduced intensity therapy before allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2004 Jun;89(6):710–6.
132. Remberger M, Svahn BM, Hentschke P, Löfgren C, Ringdén O. Effect on cytokine release and graft-versus-host disease of different anti-T cell antibodies during conditioning for unrelated haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Oct;24(8):823–30.
133. Hoegh-Petersen M, Goodyear D, Geddes MN, Liu S, Ugarte-Torres A, Liu Y, et al. High incidence of post transplant lymphoproliferative disorder after antithymocyte globulin-based conditioning and ineffective prediction by day 28 EBV-specific T lymphocyte counts. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Aug;46(8):1104–12.
134. Cantarovich D, Giral-Classe M, Hourmant M, Dantal J, Blanco G, Karam G, et al. Low incidence of kidney rejection after simultaneous kidney-pancreas transplantation after antithymocyte globulin induction and in the absence of corticosteroids: results of a prospective pilot study in 28 consecutive cases. *Transplantation*. 2000 Apr 15;69(7):1505–8.
135. Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, Lang P, Civati G, Touraine J-L, et al. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003 Mar 27;75(6):844–51.
136. Stevens RB, Mercer DF, Grant WJ, Freifeld AG, Lane JT, Groggel GC, et al. Randomized trial of single-dose versus divided-dose rabbit anti-thymocyte globulin induction in renal transplantation: an interim report. *Transplantation*. 2008 May 27;85(10):1391–9.
137. Médiavilla C, Vigouroux S, Tabrizi R, Pigneux A, Duclos C, Mohr C, et al. Transient grades 3 to 4 acute hepatitis is a common complication of rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin) administered before allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Apr;21(4):661–5.
138. Dweik BA, Redjoul R, Bastuji-Garin S, Beckerich F, Robin C, Pautas C, et al. Profound lymphopenia is associated with a lower risk of hepatic cytolysis during antithymocyte globulin administration. *American Journal of Hematology*. 2016;91(4):E276–8.
139. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, Socié G, Banks PM, Sobocinski KA, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009 May 14;113(20):4992–5001.
140. Brunstein CG, Weisdorf DJ, DeFor T, Barker JN, Tolar J, Burik J-AH van, et al. Marked increased risk of

Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation. *Blood*. 2006 Oct 15;108(8):2874.

141. Naujokat C, Berges C, Fuchs D, Sadeghi M, Opelz G, Daniel V. Antithymocyte globulins suppress dendritic cell function by multiple mechanisms. *Transplantation*. 2007 Feb 27;83(4):485–97.
142. Dalle J-H, Dardari R, Menezes J, Cordeiro P, Champagne MA, Duval M. Binding of thymoglobulin to natural killer cells leads to cell activation and interferon-gamma production. *Transplantation*. 2009 Feb 27;87(4):473–81.
143. Stauch D, Dernier A, Sarmiento Marchese E, Kunert K, Volk H-D, Pratschke J, et al. Targeting of natural killer cells by rabbit antithymocyte globulin and campath-1H: similar effects independent of specificity. *PLoS ONE*. 2009;4(3):e4709.
144. Call SK, Kasow KA, Barfield R, Madden R, Leung W, Horwitz E, et al. Total and active rabbit antithymocyte globulin (rATG;Thymoglobulin) pharmacokinetics in pediatric patients undergoing unrelated donor bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Feb;15(2):274–8.
145. Kako S, Akahoshi Y, Harada N, Nakano H, Kameda K, Ugai T, et al. HLA-mismatched haploidentical transplantation using low-dose anti-thymocyte globulin (ATG: thymoglobulin). *Hematology*. 2017 Apr;22(3):129–35.
146. Peffault de Latour R, Chevret S, Jubert C, Sirvent A, Galambrun C, Ruggeri A, et al. Unrelated cord blood transplantation in patients with idiopathic refractory severe aplastic anemia: a nationwide phase 2 study. *Blood*. 2018 16;132(7):750–4.
147. Xie X, Zhao H, Qin D, Qiao X. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two antithymocyte globulins in treatment of pediatric aplastic anemia. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):4349–55.
148. Admiraal R, van Kesteren C, Jol-van der Zijde CM, Lankester AC, Bierings MB, Egberts TCG, et al. Association between anti-thymocyte globulin exposure and CD4+ immune reconstitution in paediatric haemopoietic cell transplantation: a multicentre, retrospective pharmacodynamic cohort analysis. *Lancet Haematol*. 2015 May;2(5):e194-203.
149. Remberger M, Mattsson J, Ringdén O. Polyclonal anti-T-cell globulin as part of the preparative regimen for pediatric allogeneic stem-cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001 Aug;5(4):285–92.
150. Büchler M, Hurault de Ligny B, Madec C, Lebranchu Y, French Thymoglobuline Pharmacovigilance Study Group. Induction therapy by anti-thymocyte globulin (rabbit) in renal transplantation: a 1-yr follow-up of safety and efficacy. *Clin Transplant*. 2003 Dec;17(6):539–45.
151. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013 May 1;13(5):426–35.
152. de la Fuente J, Dhedin N, Koyama T, Bernaudin F, Kuentz M, Karnik L, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide Plus Thiotepa Improves Donor Engraftment in Patients with Sickle Cell Anemia: Results of an International Learning Collaborative. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Jun;25(6):1197–209.
153. Admiraal R, Lindemans CA, van Kesteren C, Bierings MB, Versluijs AB, Nierkens S, et al. Excellent T-cell reconstitution and survival depend on low ATG exposure after pediatric cord blood transplantation. *Blood*. 2016 08;128(23):2734–41.
154. Admiraal R, Boelens JJ. Individualized conditioning regimes in cord blood transplantation: Towards improved and predictable safety and efficacy. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(6):801–13.



**AUTEUR : Nom :** Sevrin

**Prénom :** François

**Date de Soutenance :** 13 mars 2020

**Titre de la Thèse :** Utilisation du sérum antilymphocytaire dans l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant : impact du débit de perfusion sur la tolérance

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** Hématologie pédiatrique

**DES + spécialité :** Pédiatrie

**Mots-clés :** sérum antilymphocytaire, débit de perfusion, tolérance, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, pédiatrie

**Résumé :**

Depuis de nombreuses années, le sérum antilymphocytaire (SAL) est utilisé dans l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte. L'administration de la première dose de SAL est toutefois associée à des réactions potentiellement graves et peut, de fait, compliquer le bon déroulement du conditionnement de greffe. Pour étudier l'impact de la vitesse de perfusion du SAL sur la survenue de ces réactions, nous avons mené une étude rétrospective sur l'ensemble des enfants allogreffés au CHU de Lille de 2003 à 2018 ayant reçu du SAL dans leur conditionnement. Le SAL ayant été administré avec une durée théorique de 12 heures jusque 2012 (groupe 12H, n=33), puis avec une durée théorique de 4 heures (groupe 4H, n=43), nous avons pu comparer le profil de tolérance du SAL de ces 2 groupes. Les patients du groupe 12H présentaient plus de réactions de grade  $\geq 3$  lors de la première dose (70% versus 44%,  $p=0,027$ ), avaient une fièvre plus élevée (médiane de 39,6 versus 39,2°C,  $p=0,002$ ) et nécessitaient davantage de traitements symptomatiques. Des doses de SAL ont également été annulées chez 3 patients du groupe 12H du fait d'une mauvaise tolérance. La dose de SAL était toutefois plus élevée dans ce groupe 12H (médiane de 2,7 versus 2,3 mg/kg,  $p=0,042$ ). Nos résultats montrent ainsi qu'une durée de perfusion de 4 heures peut être envisagée, cette option étant particulièrement intéressante pour éviter des retards dans l'administration du conditionnement et faciliter la surveillance médicale.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

**Asseseurs :**

Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

Monsieur le Professeur Nicolas SIMON

Madame le Docteur Bénédicte BRUNO (directrice de thèse)