



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Construction d'une nouvelle classification des conditionnements
d'allogreffe selon la mucite : une analyse rétrospective
monocentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} juillet 2024 à 18h
au Pôle Formation
par Paul FOLTZER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Nicolas SIMON

Madame le Docteur Valérie COITEUX

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Paul CHAUVET

AVERTISSEMENT

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

Liste des abréviations	4
Résumé.....	6
Introduction	8
1. Allogreffe de CSH dans la leucémie aiguë	8
1.1. Généralités sur l'allogreffe	8
1.2. Indications.....	10
1.3. Résultats	11
1.4. Mortalité après allogreffe.....	12
2. Conditionnements d'allogreffe	12
2.1. Définitions et rôle des conditionnements dans l'allogreffe	13
2.2. Conditionnements dans la leucémie aiguë.....	14
2.2.1. Conditionnements dans la LAL	14
2.2.2. Conditionnements dans la LAM	16
2.3. Toxicité du conditionnement.....	18
3. Mucite.....	18
3.1. Définition et épidémiologie au cours de l'allogreffe.....	18
3.2. Physiopathologie.....	20
3.3. Conditionnements et mucite	21
4. Classification des conditionnements.....	22
4.1. Les différentes classifications à travers le temps	22
4.1.1. Conditionnements myéloablatifs et non myéloablatifs	22
4.1.2. Le score TCI	24
4.2. Objectif de l'étude.....	25
Article	27
Discussion	67
Références.....	72

Liste des abréviations

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research

CSH: Cellules souches hématopoïétiques

EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation

EFS: Event-free survival

ELN: European Leukemia Network

FB2: Fludarabine et 2 doses de Busulfan

FB4: Fludarabine et 4 doses de Busulfan

FLUIM: Fludarabine, irradiation corporelle totale 2 Gray et melphalan

GVH: Graft-versus-Host disease (maladie du greffon contre l'hôte)

ICT: Irradiation corporelle totale

LAL: Leucémie aiguë lymphoblastique

LAM: Leucémie aiguë myéloblastique

MAC: Conditionnements myéloablatifs

MVO: Maladie veino-occlusive du foie

NMA: Conditionnements non myéloablatifs

NRM: Non relapse mortality

OM: Oral mucositis

PBSC: Peripheral blood stem cells

ProMISe: Project Manager Internet Server

RC1: 1^{ère} rémission complète

RIC: Conditionnements d'intensité réduite

RTC: Conditionnements myéloablatifs à toxicité réduite

SG: Survie globale

SSR: Survie sans rechute

TBF>60: Tréosulfan, Busulfan et Fludarabine à doses diminuées

TRM: Transplant-related Mortality (mortalité liée à la transplantation)

USP: Unité de sang placentaire

Résumé

Titre : Construction d'une nouvelle classification des conditionnements d'allogreffe selon la mucite : une analyse rétrospective monocentrique

Contexte : Les systèmes existants de classification des conditionnements d'allogreffe sont imparfaits car ils prennent en considération des seuils définis de façon arbitraire et empirique. L'objectif de notre étude était de voir si l'intensité de la mucite pouvait permettre de créer une classification clinique de ces conditionnements.

Méthodes : Nous avons collecté de manière rétrospective les données de 214 patients traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans notre centre de 2015 à 2022 pour une leucémie aiguë en 1^{ère} rémission complète. Nous avons ensuite rassemblé les conditionnements selon la médiane des grades maximums de mucite, permettant de constituer 4 groupes différents. A l'aide des autres données collectées, nous avons cherché à comparer entre les groupes les données de survie, de rechute et de toxicités imputables à la greffe à court et long-terme. Enfin nous avons confronté nos résultats avec ceux obtenus en appliquant les autres méthodes existantes de classification à notre cohorte de patients.

Résultats : L'étude des différents paramètres a montré une certaine homogénéité à l'intérieur de chaque groupe. En comparant les groupes entre eux, nous n'avons pas retrouvé de relation entre la NRM, l'incidence de la rechute et l'intensité de la mucite. Néanmoins nous avons montré que le taux de dysfonction et perte du greffon évoluait de manière croissante et inversement proportionnelle avec le grade de la mucite (8.82% pour les groupes avec intensité faible contre 1.45% pour les groupes avec mucites sévères, $p = 0.0168$). Seule l'évolution de la survie

sans rechute était statistiquement différente entre les groupes ($p=0.0274$), et était la plus élevée dans le groupe intermédiaire-2.

Conclusion : Ces résultats suggèrent que l'intensité de la mucite peut être utilisée pour classer les conditionnements et qu'elle est associée à la prise de greffe.

Introduction

1. Allogreffe de CSH dans la leucémie aiguë

1.1. Généralités sur l'allogreffe

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une thérapie cellulaire qui vise à administrer un greffon dans l'objectif de traiter une hémopathie, maligne ou non. Une fois que le donneur est identifié, et que le receveur est jugé apte à recevoir une greffe de CSH, une phase de préparation commence : c'est l'administration du conditionnement. Celle-ci dure de quelques jours à une semaine avant la transplantation du greffon.

Les cellules souches qui vont constituer ce greffon peuvent provenir soit de la moëlle osseuse prélevée directement sur le donneur au bloc opératoire, soit du sang périphérique après récupération par cytophérèse (nécessitant alors l'administration de facteurs de croissance). Par la suite, des cytopénies touchant les trois lignées sanguines vont s'installer à partir de l'administration du greffon et durer en général 2 à 3 semaines. Elles vont engendrer des besoins transfusionnels importants en concentrés de globules rouges et concentrés plaquettaires. La neutropénie profonde et prolongée nécessite également de protéger le patient au moyen d'une prophylaxie anti-infectieuse stricte (antivirale, antifongique, et parfois antibactérienne). Durant cette période que l'on appelle « aplasie », le patient est à risque majeur de s'infecter et en cas de fièvre, une antibiothérapie probabiliste à large spectre est initiée sans délai. Ces infections sont parfois sévères, entraînant un sepsis grave pouvant nécessiter le transfert du patient en service de réanimation. D'autres

complications graves peuvent également survenir durant cette période, comme le syndrome d'obstruction sinusoidal également appelé maladie veino-occlusive du foie (MVO) qui est responsable d'une dysfonction hépatique parfois létale. Une fois que le patient est apyrétique, qu'il est devenu indépendant des transfusions et lorsque le taux de polynucléaires neutrophiles atteint 0.5 G/L, il est jugé apte à rentrer à domicile.

Après l'hospitalisation initiale, le patient reste encore pendant plusieurs mois à risque de faire des complications sévères liées à l'allogreffe, même en cas de récupération hématologique complète. Le risque de maladie du greffon contre l'hôte (ou GVH) est élevé à partir de la sortie d'aplasie, au moment de la reconstitution immunitaire. La GVH aiguë survient le plus souvent dans les 100 jours après l'administration du greffon et se manifeste par des atteintes cutanées, digestives et hépatiques tandis que la GVH chronique apparaît plus à distance, et peut intéresser tous les organes. La prévention de la GVH repose sur l'administration d'immunosuppresseurs pendant au moins 6 mois, ce qui entraîne de fait un risque infectieux pour le patient.

Le statut de l'hémopathie et donc le succès de l'allogreffe est traditionnellement évalué trois mois après l'allogreffe, par un bilan médullaire et/ou morphologique en fonction de l'hémopathie considérée. Néanmoins, dès la sortie d'aplasie, la bonne prise du greffon est contrôlée régulièrement par la surveillance du chimérisme (défini comme la quantification de la proportion d'allèles donneurs ou receveurs dans l'ensemble des cellules hématopoïétiques du patient), qui peut se faire sur le sang périphérique. Une diminution significative du chimérisme peut conduire à un rejet de greffe tandis que la persistance de cytopénies non reliées à la rechute de l'hémopathie

sous-jacente en dépit d'un bon chimérisme correspond à une dysfonction du greffon.

1.2. Indications

Les leucémies aiguës, lymphoblastiques ou myéloblastiques, représentent 50% des indications d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en France, selon le rapport de l'Agence nationale de Biomédecine en 2017.¹

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) constituent la majorité de ces allogreffes puisque la plupart des patients atteints de cette pathologie devront un jour recourir à ce traitement. En effet, l'European Leukemia Network (ELN) recommande que l'allogreffe soit considérée après l'obtention d'une première rémission complète (RC1) pour les patients dont le risque de rechute en l'absence d'allogreffe est supérieur à 35-40%, ce qui correspond aux LAM de risque défavorable et à la majorité des LAM de risque intermédiaire.² Il s'agit donc d'une stratégie adaptée sur le risque de rechute évalué par les anomalies caryotypiques et moléculaires retrouvées au diagnostic de la leucémie aigüe.

La prise en charge est sensiblement différente pour les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), mais repose sur le même principe : prédire le risque de rechute de l'hémopathie en l'absence d'allogreffe. Dans l'essai GRAALL-2014, pour les LAL non liées à un chromosome Philadelphie, seuls les sujets à très haut risque de rechute – soit ceux dont la diminution de la maladie résiduelle évaluée en biologie moléculaire était insuffisante à la fin de la chimiothérapie d'induction et entre les 2 blocs de chimiothérapie de

consolidation – étaient concernés.³ Pour les LAL à chromosome Philadelphie, la valeur décisionnelle de la maladie résiduelle nécessaire pour évaluer l'indication ou non d'allogreffe est celle qui est prélevée à la fin des 4 premiers cycles de chimiothérapie (essai GRAAPH-2014).⁴

Enfin, il existe de très rares cas de leucémies aiguës biphénotypiques, dont le clone leucémique responsable de la pathologie présente à la fois certaines caractéristiques des LAM et certaines des caractéristiques des LAL. Le risque de rechute est majeur dans le cadre de ces hémopathies, même si les études menées à ce jour dans cette population ne mettent pas en évidence de bénéfice statistiquement significatif en survie globale chez les patients recevant une greffe de CSH.^{5,6}

Quelle que soit l'hémopathie concernée, il faut bien sûr nuancer ces indications avec la capacité du patient à supporter une allogreffe, celle-ci reposant sur l'âge, l'état général et les comorbidités. Plusieurs scores ont été développés pour estimer la faisabilité de cette greffe, tels que le score de SORROR.⁷

1.3. Résultats

Concernant les patients avec une LAL en RC1, les données issues du registre de l'European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) montrent un taux d'incidence cumulée de la rechute après allogreffe variant entre 14 et 32% à 2 ans suivant le type de donneur.⁸ Ce taux peut s'élever jusqu'à 47% à 3 ans chez les patients âgés de plus de 60 ans. Le taux de survie globale (SG) varie entre 60 et 76% à 2 ans chez les patients jeunes, contre moins de 50% à 3 ans chez les patients âgés.

Pour les patients qui ont été allogreffés pour une LAM en 1^{ère} rémission complète, les travaux de Versluis et ses collègues ont montré une réduction relative du risque de rechute de 63% en comparaison aux patients qui avaient reçu un autre traitement de consolidation.⁹

Dans la population des sujets de plus de 60 ans avec une LAM, quel que soit le statut pré-greffe, le taux de SG à 3 ans atteint 38%, tandis que le taux de survie sans rechute (SSR) est évalué à 35%, selon la méta-analyse réalisée par Rashidi et al en 2015.¹⁰

1.4. Mortalité après allogreffe

La première cause de mortalité à long-terme après allogreffe est la rechute de la leucémie.¹¹ Les autres causes de décès sont la GVH et les phénomènes infectieux.

A titre d'exemple, en reprenant les données de l'EBMT des patients ayant reçu une allogreffe pour une LAL, la mortalité liée à la transplantation (TRM) est comprise entre 11 et 29% chez les sujets jeunes, et est globalement similaire chez les sujets de plus de 60 ans.⁸

2. Conditionnements d'allogreffe

Les conditionnements ont pour rôle d'éradiquer les cellules tumorales résiduelles potentiellement présentes et donc exercent une fonction de myéloablation. Ils ont également un effet immunosuppresseur en empêchant le rejet du greffon et en détruisant les cellules mémoires de l'immunité du receveur.¹² Ils constituent donc une étape essentielle dans le processus

d'allogreffe de CSH, que ce soit en termes d'enracinement du greffon ou de toxicité à court, moyen et long-terme.

Les combinaisons qui sont utilisées actuellement sont nombreuses, et peuvent comporter des agents cytotoxiques tels que des molécules de chimiothérapie à différentes doses, associées ou non à une irradiation corporelle totale (ICT). Celle-ci peut également être réalisée selon différentes intensités. Ces conditionnements sont sélectionnés notamment en fonction de la pathologie, de l'âge et des comorbidités du receveur.

2.1. Définitions et rôle des conditionnements dans l'allogreffe

Les conditionnements ont pour rôle d'éradiquer les cellules tumorales résiduelles potentiellement présentes et donc exercent une fonction de myéloablation. Ils ont également un effet immunosuppresseur en empêchant le rejet du greffon et en détruisant les cellules mémoires de l'immunité du receveur¹². Ils constituent donc une étape essentielle dans le processus d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, que ce soit en termes de prise du greffon ou de toxicité à court, moyen et long-terme.

Les combinaisons qui sont utilisées actuellement sont nombreuses, et peuvent comporter des agents cytotoxiques tels que des molécules de chimiothérapie à différentes doses, associées ou non à une irradiation corporelle totale (ICT). Celle-ci peut également être réalisée selon différentes intensités. Ces conditionnements sont sélectionnés notamment en fonction de la pathologie, de l'âge et des comorbidités du receveur.

2.2. Conditionnements dans la leucémie aiguë

Le contexte actuel fait que les indications d'allogreffe concernent des patients de plus en plus âgés et de plus en plus comorbides. Or, nous disposons de certaines données qui suggèrent que les conditionnements moins toxiques peuvent permettre de diminuer la mortalité intrinsèquement liée à l'allogreffe dans cette population, sans augmenter le taux de rechute.¹³ L'âge en lui-même ne serait d'ailleurs pas en tant que tel un facteur indépendant de survie, ce qui a permis d'étendre les indications d'allogreffe à un certain nombre de patients au fil du temps.¹⁴⁻¹⁷ Ainsi, les conditionnements moins toxiques ont vu fortement augmenter leur utilisation ces dernières années.

En fonction de la pathologie concernée, les composants de chaque conditionnement n'ont pas la même action ni le même objectif. En effet la sensibilité de chaque hémopathie à l'allogreffe, grâce à l'effet GVL, varie.¹⁸ C'est pourquoi les combinaisons employées sont différentes suivant que le patient soit atteint d'une LAL ou d'une LAM.

2.2.1. Conditionnements dans la LAL

Pour ce qui est des patients jeunes avec une LAL, l'ICT occupe une place de choix, notamment du fait du rôle immunosuppresseur et de son effet antitumoral persistant en cas de chimiorésistance ou d'atteinte des sites sanctuaires tels que les méninges.¹⁸ Sa toxicité à court et long-terme est importante, et varie en fonction de la dose et du fractionnement.^{19,20} Une étude rétrospective sur des données de vie réelle a cherché à comparer les

associations cyclophosphamide et ICT (à la dose de 14.4 Grays) versus cyclophosphamide et busulfan chez 150 patients atteints de LAL ou de leucémie aigue biphénotypique.²¹ La SG et la TRM n'étaient pas différentes entre les deux groupes, sauf chez les moins de 40 ans, qui semblaient bénéficier de l'ICT. Les travaux de Kebriaei et al montraient également un taux de rechute plus important chez les patients traités avec du busulfan en comparaison aux patients recevant une ICT de 9 à 16 Grays.²² Les effets toxiques de l'ICT étaient néanmoins plus fréquents, notamment en termes de GVH aiguë.

Le cyclophosphamide est la chimiothérapie qui est souvent associée à l'ICT, car il possède une activité immunosuppressive propre en induisant une déplétion lymphocytaire T.²³ Une étude a montré que cette molécule était plus efficace que la fludarabine en association avec l'ICT 12 Grays en termes d'incidence de rechute.²⁴ Aucune différence n'avait été observée sur la NRM et la GVH après appariement des patients. D'autres molécules ont été testées en association avec l'ICT comme la cytarabine, sans qu'une supériorité vis-à-vis du cyclophosphamide n'ait pu être démontrée.²⁵

Chez les patients âgés, d'autres conditionnements moins intensifs peuvent être proposés en combinant fludarabine et ICT à une dose moins importante (8 Grays), ou fludarabine, thiotepa et busulfan à doses adaptées (TBF>60). La faisabilité des RIC a été démontrée chez les patients atteints de LAL B non associées à un chromosome Philadelphie.²⁶

2.2.2. Conditionnements dans la LAM

Les conditionnements des allogreffes de LAM sont moins standardisés, mais il est habituel de privilégier l'utilisation de conditionnements myéloablatifs (MAC) quand les patients sont relativement jeunes et en bon état général. Le busulfan est une molécule classiquement utilisée dans ce cadre, du fait de sa myélotoxicité importante et spécifique sur les précurseurs myéloïdes immatures.¹⁸ Une étude prospective menée par l'équipe de Rambaldi et al a permis d'établir une meilleure tolérance de la fludarabine avec 4 doses de busulfan (FB4) en comparaison au conditionnement intensif traditionnel associant cyclophosphamide et busulfan, chez les patients de moins de 65 ans.²⁷ Le conditionnement FB4 est ainsi devenu la référence dans cette population.

Chez le sujet âgé, des conditionnements d'intensité réduite (RIC) sont employés, sans qu'il existe de preuve formelle qu'une combinaison soit meilleure qu'une autre.²⁸ Ces conditionnements RIC peuvent associer la fludarabine au busulfan à doses réduites (FB2), au melphalan (FLUIM) ou au tréosulfan.

Du fait de l'amélioration récente des traitements de support permettant une meilleure tolérance des conditionnements MAC, certains auteurs ont cherché à les comparer aux conditionnements RIC, notamment dans la population des patients atteints d'une LAM en RC1.^{29,30} Les travaux de Gilleece et al ont montré dans le cadre d'une large étude rétrospective de registre que les conditionnements MAC donnaient de meilleurs résultats en termes d'incidence de la rechute (HR 1.71, IC 95% [1.047 ;2.794]) et de survie sans

maladie (HR 1.554, IC 95% [1.009 ; 2.395])) dans un seul des groupes testés : celui des patients jeunes (moins de 50 ans) et avec une maladie résiduelle positive.²⁹ L'analyse de Mohty et al a comparé un conditionnement de type BuCy (busulfan et cyclophosphamide, faisant figure de MAC) à un RIC de type FluBu (Fludarabine et Busulfan) dans la même population.³⁰ Globalement, la SSM à 3 ans n'était pas meilleure entre les 2 bras en raison d'un taux de rechute moindre compensé par une NRM plus élevée chez les patients traités par BuCy, mais à nouveau les patients les plus jeunes (40 à 55 ans) tiraient bénéfice des conditionnements MAC (SSM à 3 ans à 55% vs 28% et incidence de rechute à 26% vs 53% avec une NRM comparable entre les deux bras).

L'équipe de Scott et al a réalisé cette comparaison de façon prospective et randomisée dans une population de moins de 65 ans atteints de LAM ou de syndrome myélodysplasique.³¹ Les résultats en termes de SG n'ont pas montré de différence significative même si conditionnements MAC semblaient obtenir les meilleurs résultats. En revanche, la SSR était significativement meilleure pour les conditionnements MAC avec des taux respectifs de 67.8% (IC 95%: 59.1% à 75%) et 47.3% (IC 95%: 38.7% à 55.4%) ($p < 0.01$). Bornhauser et al ont également réalisé une analyse prospective en comparant un conditionnement d'intensité réduite de type Fludarabine et ICT 8 grays à un conditionnement myéloablatif de type Cyclophosphamide ICT 12 Grays chez des patients avec un diagnostic de LAM en 1^{ère} rémission complète.³² Les résultats montraient un taux significativement plus bas de TRM à 12 mois dans le groupe Fludarabine ICT 8 Grays (8% , IC 95% 3-14% versus 17% IC

95% 9-24% $p=0.048$), alors que la SG à 3 ans et la SSM étaient comparables ($p=0.28$ et 0.44 respectivement).

2.3. Toxicité du conditionnement

Les conditionnements d'allogreffe induisent chez le receveur une toxicité au niveau hématologique, durant la période d'aplasie que nous avons décrite précédemment, mais peuvent également être responsables d'effets indésirables au niveau d'autres organes. Il a été notamment démontré que les conditionnements les plus intensifs, et notamment l'ICT favorisaient la survenue de pneumonies interstitielles.^{18,33} Certains conditionnements myéloablatifs présentent des risques spécifiques, comme le busulfan qui est pourvoyeur de maladie veino-occlusive du foie.³⁴

Les conditionnements jouent également un rôle dans le développement de la GVH, qu'elle soit aigue ou chronique, et leur intensité semble proportionnelle à ce risque.³⁵

3. Mucite

3.1. Définition et épidémiologie au cours de l'allogreffe

La mucite est une complication endobuccale qui survient très fréquemment dans le cadre des traitements des cancers, notamment après radiothérapie ou chimiothérapie.³⁶ Au cours de l'allogreffe, elle devient quasiment inéluctable, et son incidence est estimée entre 70 et 85%.³⁷ Elle est source d'un handicap non négligeable pour le patient, du fait de la douleur intense

justifiant parfois le recours à des antalgiques morphiniques mais également en raison de la difficulté à administrer les thérapies par voie orale.

La mucite consiste en une inflammation de la muqueuse orale en réponse à un processus inflammatoire global du tube digestif, et peut s'associer à une atteinte intestinale parfois étendue.^{38,39} Au niveau buccal, les sites concernés peuvent intéresser l'ensemble de la muqueuse, même si on note une atteinte préférentielle des faces latérales et ventrales de la langue ou encore du palais mou.⁴⁰

La présentation initiale consiste en un érythème oral qui précède l'apparition de plaques blanchâtres desquamatives douloureuses.⁴¹ Dans un second temps vont se constituer une croûte épithéliale et un exsudat fibrineux qui évolue vers l'ulcération et la formation de pseudomembranes.

Le retentissement clinique de ces lésions se manifeste essentiellement par des douleurs au niveau buccal et ORL, qui peuvent aussi survenir en l'absence de lésion visible. La mucite buccale peut être responsable de difficultés à s'alimenter quand elle est sévère, entraînant un risque de dénutrition chez le patient.

Il existe une classification OMS de la mucite en 5 grades.⁴² Le grade 0 correspond à l'absence de mucite. Une mucite de grade 1 engendre une douleur en lien avec l'irritation de la cavité buccale mais sans ulcération. Le grade 2 correspond à un début d'ulcération chez un patient qui peut encore consommer des aliments solides. Quand la mucite est de grade 3, l'alimentation normale est impossible et le patient ne peut qu'absorber des liquides. Enfin, le grade 4 correspond au recours nécessaire à une

alimentation entérale ou parentérale. A ce stade, les patients ont souvent des lésions orales diffuses et nécrotiques.

En contexte d'allogreffe de CSH, il est habituel de prévenir la perte de poids en lien avec la mucite en initiant une alimentation entérale à un moment où le patient ne présente habituellement aucun symptôme, le plus souvent dès le lendemain de l'administration du greffon.

3.2. Physiopathologie

La mucite est un phénomène multifactoriel engendré par une toxicité directe d'un facteur environnemental sur la muqueuse orale. La régénération de l'épithélium après altération par la chimiothérapie est plus difficile et les capacités de cicatrisation sont moindres.

Cette inflammation des muqueuses répond à un processus physiopathologique complexe que Stephen T Sonis et ses collègues résument dans un modèle en 5 phases : initiation du processus par un stress oxydatif et génération d'espèces réactives de l'oxygène puis régulation positive par le biais de voies de signalisation telles que la voie NF- κ B et production de cytokines pro-inflammatoires, suivies d'une amplification du signal inflammatoire puis ulcération avec colonisation bactérienne et enfin cicatrisation.⁴³

Il s'agit donc d'un facteur de risque infectieux à part entière, qui survient en outre dans un contexte de très grande immunodépression. Les travaux de l'équipe de Ruescher et al sur une population de patients traités par autogreffe de CSH ont montré une corrélation entre la présence d'une mucite et l'apparition d'une bactériémie à streptocoque.⁴⁴

3.3. Conditionnements et mucite

Habituellement, la mucite survient à distance du conditionnement, soit 3 à 8 jours après l'administration de la chimiothérapie.⁴⁵ C'est une complication qui régresse lentement, avec une durée pouvant varier entre 8 et 11 jours. Plusieurs études suggèrent que l'inflammation orale est maximale quand les polynucléaires neutrophiles sont au plus bas et que par conséquent un traitement topique ou systémique par facteurs de croissance de type G-CSF réduirait la durée de cette mucite.^{46,47} De la même façon, il semblerait que la disparition des lésions est concomitante de la sortie d'aplasie.⁴⁸ Une étude japonaise a mis en évidence, dans un contexte de chimiothérapie sans allogreffe, une relation entre l'incidence de la mucite, la durée et la sévérité de la neutropénie.⁴⁹

Les conditionnements considérés comme les plus intensifs et notamment les plus aplasians donnent également des mucites de grades sévères. Cette suspicion a déjà été confirmée dans une étude australienne chez des patients recevant une allogreffe ou une autogreffe, objectivant une diminution de la fréquence des mucites sévères (grade 3 ou 4 de l'OMS) en cas d'utilisation de conditionnements de moindre intensité.⁵⁰ Dans la population particulière des patients allogreffés pour une leucémie aigüe myéloïde (LAM), Wysocka-Slowik et ses collègues ont également montré que la mucite était plus fréquente et plus sévère chez les patients ayant reçu un conditionnement myéloablatif.⁴⁵

4. Classification des conditionnements

4.1. Les différentes classifications à travers le temps

4.1.1. Conditionnements myéloablatifs et non myéloablatifs

Historiquement, les conditionnements ont été classés en différents groupes selon leur niveau de toxicité présumé. Une première distinction a été faite entre les conditionnements à fortes doses (avec au premier plan l'ICT, dont les effets ont été décrits suite aux victimes des bombardements nucléaires de la Seconde Guerre Mondiale) et les autres.¹² L'intensité des conditionnements était alors considérée comme le principal facteur de succès de l'allogreffe. Depuis les années 2000, le rôle prépondérant de l'effet GVL a été établi, ouvrant la voie au développement des conditionnements à moindre intensité.⁵¹

Les conditionnements dits d'intensité réduite ont été initialement décrits lors d'un atelier international d'experts en 2006, par le biais des critères dits de Champlin.⁵² Entraient dans ce champ les conditionnements, qui entraînaient peu de toxicité hématologique avec une récupération complète possible en l'absence de transplantation et qui étaient responsables d'un chimérisme mixte (c'est-à-dire la présence chez le receveur d'une population de cellules provenant à la fois du donneur et de lui-même) dans la période post-greffe précoce.

La nécessité de définir une catégorie intermédiaire entre les conditionnements myéloablatifs et non myéloablatifs a été soulignée par Kassim et al et s'est progressivement imposée au fil des années.⁵³ Parmi les conditionnements

d'intensité réduite, ces auteurs ont observé la coexistence de deux profils différents en termes de toxicité, d'activité antileucémique, de récupération hématologique et de chimérisme. Les patients recevant les conditionnements les plus intensifs de cette catégorie, dits « d'intensité modérée », présenteraient des taux de rechute aussi bons que ceux observés après conditionnement myéloablatif.

En 2009, Bacigalupo et ses collègues, ont introduit la notion de conditionnement myéloablatif (MAC), correspondant à « une combinaison d'agents » (chimiothérapie ou radiothérapie) « censée produire dans un délai d'une à trois semaines après son administration une pancytopénie persistante, fréquemment irréversible et dans la plupart des cas létale en l'absence de restauration d'une hématopoïèse », c'est-à-dire en l'absence d'administration d'un greffon ou en l'absence de prise de ce greffon.⁵⁴ Cette définition a été reprise par l'EBMT et a permis de distinguer ces conditionnements de ceux qualifiés de « non myéloablatifs ». Une troisième catégorie, baptisée « conditionnements d'intensité réduite » (RIC) a été créée pour se distinguer des premiers (du fait de dosages inférieurs, d'au moins 30%, aux seuils établis pour les MAC) et des conditionnements non myéloablatifs (en raison de leur capacité à engendrer des cytopénies non spontanément réversibles).¹⁸

Néanmoins, avec la multiplication des combinaisons disponibles (notamment devant l'apparition croissante de nouvelles molécules ou schémas de conditionnements), et en raison du développement des greffes alternatives (comme la greffe avec compatibilité haplo-identique) ou encore de l'utilisation récurrente de nouvelles sources de greffon (en particulier les cellules souches

périphériques (CSP) ou les unités de sang placentaires (USP), cette définition a montré ses limites pour rendre compte de la complexité des toxicités induites par les conditionnements d'allogreffe. Les agents immunomodulateurs tels que la fludarabine n'étaient pas pris en compte dans cette classification, alors qu'une étude récente a montré leur importance puisqu'une augmentation de la NRM était constatée chez les sujets exposés à de fortes doses, alors que les patients peu exposés présentaient un risque augmenté de non-prise.⁵⁵ De nouvelles molécules comme le tréosulfan se sont développées, montrant une efficacité comparable aux MAC mais avec une toxicité moindre.⁵⁶ Certains auteurs ont voulu introduire la notion de conditionnements myéloablatifs à toxicité réduite (RTC).⁵⁶⁻⁵⁸ Ces derniers associeraient la fludarabine à un agent alkylant à doses myéloablatives, pour trouver un équilibre entre myélosuppression et TRM. En outre, la classification selon les critères de Bacigalupo ne rend compte a priori que des toxicités hématologiques sans considérer les atteintes des autres organes qui peuvent être atteints comme nous l'avons vu précédemment.

4.1.2. Le score TCI

Par conséquent, la nécessité de trouver une nouvelle façon de classer les conditionnements s'est imposée, donnant lieu à la construction du score Transplantation Conditioning Intensity (TCI), qui visait à obtenir un score pour chaque conditionnement en pondérant la valeur des différents composants selon un seuil de myéloablation.⁵⁹ Ce score a été construit sur une population de patients atteints de leucémie aigüe myéloïde, allogreffés en 1^{ère} rémission complète à partir de donneurs géno-identiques, ou de donneurs non

apparentés. La liste des drogues utilisées comportait de nouvelles chimiothérapies telles que le tréosulfan ou le thiotepa.

En comparaison avec l'ancienne classification RIC/MAC, ce nouveau classement prédisait mieux les risques de rechute et de NRM à J100 et à 2 ans. En outre, ce score a permis d'identifier une autre catégorie de conditionnements, située entre les RIC et les MAC, avec des taux de NRM, SG, survie sans maladie et d'incidence de la rechute similaires, pouvant correspondre aux RTC précédemment décrits.

Le score TCI a été utilisé notamment dans l'analyse rétrospective d'une cohorte japonaise de plus de 8000 patients allogreffés avec tous types de donneurs.⁶⁰ Dans cette cohorte, la relation entre TCI, NRM, rechute et SSM n'étaient pas vérifiées dans tous les sous-groupes.

De plus, le score TCI reste construit sur des valeurs seuils arbitraires, comme la précédente classification pour définir le caractère myéloablatif des conditionnements. En effet, la pondération attribuée à chaque molécule était en grande partie tirée des données de la littérature et s'inspirait notamment des seuils de myéloablation que l'on retrouvait déjà dans la définition de Bacigalupo reprise par l'EBMT.⁵⁴

4.2. Objectif de l'étude

Les classifications existantes étant imparfaites pour rendre compte de la toxicité des conditionnements, il est nécessaire de repenser leur construction pour faciliter la sélection des combinaisons administrées à chaque patient.

L'intensité de la mucite (grade OMS) semble indépendamment liée au conditionnement d'allogreffe et associée à sa fonction d'enracinement du greffon. Notre souhait était de développer, à travers cette étude, une nouvelle classification des conditionnements, fondée sur ce critère clinique reproductible, permettant de mieux apprécier le rapport bénéfice/risque à leur utilisation.

Article

Respectant le format « thèse d'article », la section suivante est issue d'un manuscrit en langue anglaise.

Title: An oral mucositis-based classification of conditioning toxicity for allogeneic hematopoietic cell transplantation

Short title: Conditioning Regimen Toxicity Classification

Authors: Paul Foltzer^{1*}, Paul Chauvet^{1*}, Maxime Leroy², David Beauvais¹, Valérie Coiteux¹, Micha Srour¹, Leonardo Magro¹, Nicolas Simon¹ and Ibrahim Yakoub-Agha^{1,3,4}.

Affiliations:

- 1- CHRU de Lille, Maladies du Sang, Univ Lille, 59000 France
- 2- CHRU de Lille, Institut d'Immunologie, Lille, 59000 France
- 3- CHRU de Lille, Institut d'Immunologie, Lille, 59000 France
- 4- CHRU de Lille, Univ Lille, INSERM U1286, Infinite, 59000 Lille, France.

* equal contribution

Key words: Allogeneic Hematopoietic Cell transplantation, Conditioning Regimens, Oral Mucositis, Classification, Toxicity.

Abstract

Reduced-toxicity conditioning regimens are commonly used for elderly patients and those with comorbidities undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT). Various classification systems have been established to categorize these regimens, typically based on the degree of myeloablation or the non-relapse mortality (NRM) rates associated with each regimen. However, NRM is not a precise indicator of conditioning toxicity, as it is influenced by multiple factors.

To develop a classification system that more accurately reflects the inherent toxicity of each conditioning regimen, we devised a new classification based on post-conditioning mucositis. This classification was derived from a homogenous cohort of 214 patients who underwent first allo-HCT for acute leukemia in first complete remission. Conditioning regimens were distributed into 4 groups (low, intermediate 1, intermediate 2 and high) according to the median grade of post-conditioning oral mucositis. We then compared allo-HCT's outcomes within each group. Non-relapse mortality (NRM) was higher in intermediate 1 group (33.3%, $p=0.008$), admission in intensive care unit (ICU) was more frequent in high and low-intensity groups (21.1% and 14.6% respectively, $p=0.011$) and graft failure or loss was more prevalent in high-intensity groups (8.82% vs 1.45% $p=0.0168$). There was no difference in terms of relapse between groups ($p=0.21$). Event-free survival (EFS) was statistically higher in the intermediate 2 group ($p=0.0274$) but overall survival (OS) and cumulative incidence of relapse were not different. C-statistics for EFS and OS were higher with our classification than using the MAC/RIC one and TCI score. Oral mucositis could separate conditioning regimens into 4 distinct groups and could be used to determine the risk of graft failure or loss.

Introduction

Allogeneic (allo-HCT) is a potentially curative treatment option for a variety of hematologic malignant and non-malignant disorders. Prior to the transplantation, patients receive conditioning regimens aimed at eradicating residual malignant cells, suppressing the immune system to prevent graft rejection, and creating a hospitable environment for the engraftment of donor stem cells.¹ Allo-HCT's acute toxicity is commonly related to conditioning that can lead to serious and life-threatening complications, such as sinusoidal obstruction syndrome (SOS).²

Different conditioning regimens have been compared in terms of efficacy and toxicity, with the goal of optimizing treatment strategies to achieve the best possible results for patients undergoing allo-HCT.³⁻¹¹ Myeloablation was initially the main goal to control the disease, therefore the first conditioning regimens included high doses of chemotherapy, often completed with total body irradiation (TBI), and were responsible for high rates of non-relapse mortality (NRM).

Over years, it has been observed that conditioning regimens were not the sole means of attaining sustained remission. A change of paradigm was born in this context, and practitioners aimed to develop less intensive conditioning, to reduce allo-HCT's toxicity and to treat more patients. Bacigalupo et al suggested a classification which was used by the EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation).¹² This classification made the distinction between myeloablative (MAC), non-myeloablative (NMA) and reduced-intensity (RIC) conditioning. This classification helped the clinicians to select which conditioning regimen was adapted to each patient but was based essentially on literature data. In addition, new conditioning regimens have been

developed that did not fit into any of Bacigalupo's established categories. Some researchers referred to these as "reduced-toxicity conditionings".^{13,14}

Spyridonidis et al tried to improve this classification developing a score which analyzed every component of the conditioning regimens separately.¹⁵ Using this method, they were able to determine a score for every conditioning regimen, including the newest one. Nevertheless, the weighting of each component was not chosen according to clinical criteria and was instead based on the thresholds from the old classifications, particularly the EBMT one.

Oral mucositis is a frequent complication occurring during the aplasia period, following the administration of the conditioning regimen.¹⁶ The intensity of oral mucositis is an easily reproducible parameter which can be classified according to the WHO's scale into 5 grades.¹⁷ Previous studies have demonstrated that oral mucositis is more frequent in patients treated with myeloablative regimens.^{18,19}

This complication is directly related to the cytotoxicity of drugs and radiation and consequently may reflect the toxicity of conditioning regimens, as it is not influenced by the other steps of allo-HCT. Our objective was to determine a classification based on the intensity of oral mucositis to predict the toxicity of the conditioning regimens used for allogeneic hematopoietic cell transplantation.

Materials and methods

Transplant data and collection

We conducted a retrospective analysis of data from patients diagnosed with AML, acute lymphoid leukemia (ALL), or mixed-phenotype acute leukemia (MPAL) who underwent allogeneic HSCT in first complete remission (defined as less than 5% blasts in the bone marrow) at our center (CHRU de Lille), between January 1st, 2015, and December 31st, 2022. Patients who did not receive cyclosporine in combination with methotrexate as GVH disease prophylaxis, as well as those who underwent haplo-identical transplantation were excluded due to the utilization of post-transplant cyclophosphamide. Conditioning with less than 6 patients were not considered in our analysis.

The data were acquired through sequential information extracted from patient records and the ProMISe (Project Manager Internet Server) registry. Each patient receiving allogeneic stem cell transplantation at our facility provides written consent for the inclusion of their data, which can be intended for research purposes. Participants are informed of their ability to withdraw consent at any time. Consistent with French regulations, the study did not necessitate formal approval from an investigational review board.²⁰ The protocol design was in accordance with the Declaration of Helsinki.

Patients diagnosed with acute leukemia who were treated with an allogeneic stem cell transplantation between 2015 and 2022 were identified in the ProMISe database. We gathered their personal information and then we reviewed medical records to identify patients in first complete remission who received their initial allo-HCT from either MSD or MUD. We extracted the following data: SORROR comorbidity score ²¹, graft source, conditioning regimens, CMV status, administration of anti-thymocyte globulin (ATG),

myeloablative nature of the conditioning (MAC or RIC), TCI (Transplant Conditioning Intensity) score, WHO's grade of oral mucositis, requiring or not a stay in intensive care unit (ICU), presence or absence of sinusoidal obstruction syndrome, disease status (remission, relapse or death) at day 100, day 180 and last follow-up, presence or absence of acute graft-host-disease (aGVH) and grade according to the Glucksberg's classification²², number of days between transplantation and engraftment, presence or absence of graft failure or rejection, date of last follow-up, date of relapse and cause of death. The MAC or RIC status was determined according to the Bacigalupo's definition, and the TCI score was computed for each conditioning regimen using the data provided in the study by Spyridonidis et al.^{12,15}

Statistical analysis

Patients' data were registered from their enrollment in the ProMISe database until either their demise, loss to follow-up, or the end of the study. The data collection's cut-off point was December 31st, 2023.

Quantitative variables were presented as mean (standard deviation) or median (interquartile range, IQR) in case of non-normal distribution and categorical variables as frequency and percentage. Normality of distribution was assessed graphically and using the Shapiro-Wilk test.

Patient's characteristics and allo-HCT's outcomes were described according to study groups and comparisons intra and inter-group were assessed by Student's t test (or Mann-Whitney U test in case of non-gaussian distribution) for quantitative variables and by Chi-square (or Fisher's exact test in case of expected value<5) for qualitative variable.

The comparison of overall survival and relapse-free survival between study groups was performed using Cox proportional hazards model. The proportional hazards assumption was assessed using Schoenfeld residuals plot. Effect sizes were expressed as hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI95) with groups had median grade of oral mucositis equal to 1 as reference.

To compare the performance of four methods to categorized transplant regimens (MAC and RIC, NRM, TCI and median grade of oral mucositis studied) we calculated Harell's C-index (adjusted for competing risk).²³ The estimation of overall survival and relapse-free survival to four categorization method were estimated using Kaplan-Meier method.

All statistical tests were done at the two-tailed α -level of 0.05 using the SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Results

Patients and conditioning characteristics

214 patients were identified and enrolled (Fig.1). Mains characteristics of the population are presented in table 1. Median age was 53 (interquartile range (IQR) [42 – 60]), with a median follow-up of 950 days (IQR [434 – 1868]). Most patients (72.9%, n=156) were treated for AML. According to EBMT's classification, most regimens were considered myeloablative (MAC) (76.6%, 164 patients). Two-thirds of the population (67.3%, n=144) exhibited a TCI score equal to 2.

Constructing conditioning cohorts based on the severity of oral mucositis

Patients received 14 distinct conditioning protocols, encompassing 9 regimens with 6 or more patients (Fig 2). The comprehensive list of these regimens is provided in Supplementary Figure 1. For each conditioning regimen, we computed the median

grade of oral mucositis (OM). We categorized the data into four groups with comparable median grades ranging from 1 to 3.5.

Subsequently, we conducted intra-group comparisons of various outcomes. Our findings, as presented in Table 2, indicate similarity in outcomes between Bu2Flu and TBI 8 Flu regimens which composed the low-intensity group. However, due to the limited number of patients receiving TBI 8 Flu, a comparison for NRM was not feasible. Because of the limited sample size in intermediate 1 group, none of the outcomes could be adequately studied for comparison. NRM was not different between Bu4Flu and TBu2F, which constituted the intermediate 2 group. Additionally, neither acute GVHD nor relapse rates differed although we observed that engraftment seemed to take longer in patients receiving TBu2F, especially with regards to ANC's rate (22 days versus 18.5 days, $p=0.014$). Due to the small sample size, statistical analysis for other outcomes was not feasible. High-intensity group consisted of BUCY, TBI 12 CY, and T2Bu3F regimens. Because of the small number of patients, especially in the BUCY ($n=6$) and T2Bu3F ($n=8$) subgroups, it was not possible to conduct outcome comparisons. Within this group, there were no instances of graft loss or failure. In summary, even though comparisons were not always possible, conditioning regimens in each group appeared homogenic in terms of transplantation outcomes.

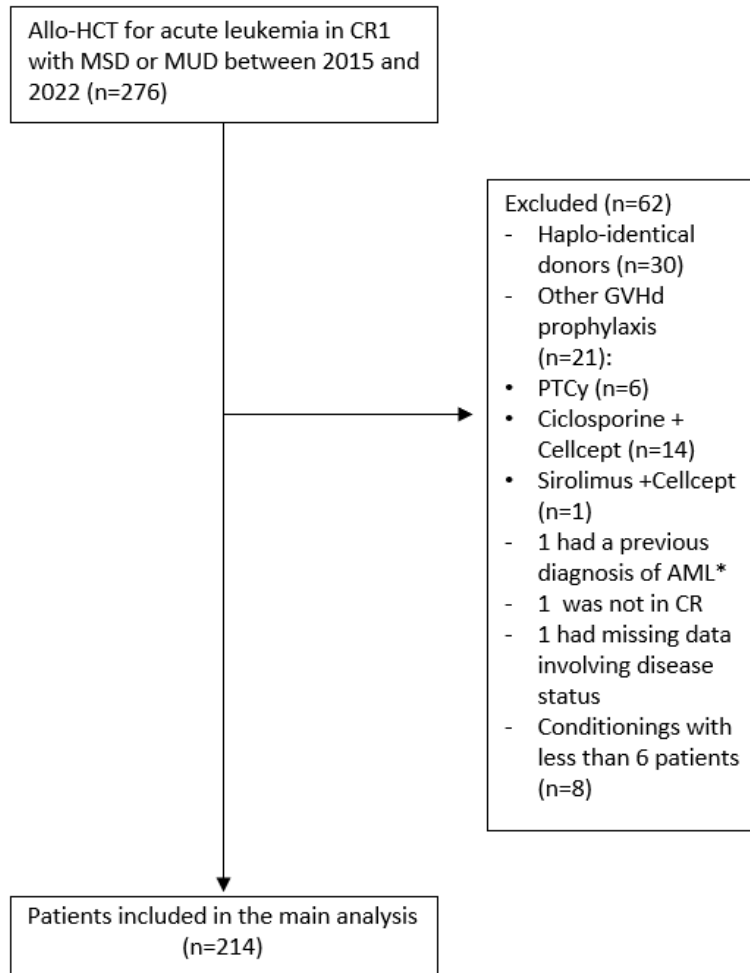


Figure 1. Flow chart.

AML, acute myeloid leukemia; CR, complete remission; GVHd, graft-versus-host disease; HCT, hematopoietic cell transplantation; MSD, matched sibling donor; MUD, matched unrelated donor, PTCy, post-transplant cyclophosphamide.

*One patient had a prior diagnosis of AML treated solely with chemotherapy, subsequently presenting with T-ALL a few years later, warranting consideration for allo-HCT.

Table 1. Main characteristics of patients and transplantation

<i>Variable</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>Variable</i>	<i>N (%)</i>
Follow-up (months)	950 (434-1868)	Male	113 (52.8%)
Age at HCT (years)	53 (42-60)	Disease	
SORROR score	3 (2-4)	AML (%)	156 (72.9%)
Conditioning		ALL (%)	55 (25.7%)
MAC (%)	164 (76.6%)	BAL (%)	3 (1.4)
ATG		CMV serology	
Yes (%)	129 (60.3%)	Positive (%)	89 (41.6%)
TBI		Graft source	
Yes (%)	46 (21.5%)	BM (%)	91 (42.5%)
Oral mucositis		PBSC (%)	123 (57.5%)
Grade 0 (%)	19 (8.9%)	Donor	
Grade 1 (%)	30 (14%)	MSD (%)	52 (24.3%)
Grade 2 (%)	38 (17.8%)	10/10 MUD (%)	147 (68.7%)
Grade 3 (%)	63 (29.4%)	9/10 MUD (%)	15 (7%)
Grade 4 (%)	64 (29.9%)	Death (%)	62 (29%)
Transfer in ICU		Causes of death	
Yes (%)	20 (9.4%)	Relapse	29 (46.8%)
SOS		Toxicity*	12 (19.4%)
Yes (%)	13 (6.1%)	Infection	11 (17.7%)
Acute GVH		Other	7 (11.3%)
No acute GVH (%)	146 (69.2%)	NRM	
Grade I	20 (9.5%)	Overall (%)	26 (12.1%)
Grade II-IV	45 (21.4%)	d-100 (%)	10 (4.7%)
Relapse		d-180 (%)	17 (7.9%)
Yes (%)	42 (19.6%)		
Time to relapse (days)	238.5 (104-540)		
Graft failure or graft loss			
Yes (%)	8 (3.7%)		
Time before graft failure or loss (days)	61 (0-127)		
Time to engraftment (days)			
ANC's engraftment**	19 (17-22)		
Platelets' engraftment§	15 (12-22)		
Graft failure or loss			
Yes (%)	8 (3.7%)		
Time before graft failure or loss, median in days (IQR)	61 (0-127)		

ALL, acute lymphoid leukemia; AML, acute myeloid leukemia; ATG, antithymoglobulin serum; BAL, biphenotypic acute leukemia; BM, bone marrow ; CMV, cytomegalovirus; GVH, graft-versus-host disease; HCT, hematopoietic cell transplantation; ICU, intensive care unit; MAC, myeloablative conditioning; MSD, matched sibling donor; MUD, matched unrelated donor; NRM, non-relapse mortality; PBSC, peripheral blood stem cells; RIC, reduced-intensity conditioning; SOS, sinusoidal obstruction syndrome; TBI, total body irradiation.

*Deaths directly attributed to HCT include those resulting from acute GVH and SOS.

**ANC's engraftment is achieved when ANC's rate exceeds 0.5 G/L

§Platelets' engraftment is achieved when platelets' rate exceeds 20 G/L

Constructing conditioning cohorts based on the severity of oral mucositis

Patients received 14 distinct conditioning protocols, encompassing 9 regimens with 6 or more patients (Fig 2). The comprehensive list of these regimens is provided in Supplementary Figure 1. For each conditioning regimen, we computed the median grade of oral mucositis (OM). We categorized the data into four groups with comparable median grades ranging from 1 to 3.5.

Subsequently, we conducted intra-group comparisons of various outcomes. Our findings, as presented in Table 2, indicate similarity in outcomes between Bu2Flu and TBI 8 Flu regimens which composed the low-intensity group. However, due to the limited number of patients receiving TBI 8 Flu, a comparison for NRM was not feasible. Because of the limited sample size in intermediate 1 group, none of the outcomes could be adequately studied for comparison. NRM was not different between Bu4Flu and TBu2F, which constituted the intermediate 2 group. Additionally, neither acute GVHD nor relapse rates differed although we observed that engraftment seemed to take longer in patients receiving TBu2F, especially with regards to ANC's rate (22 days versus 18.5 days, $p=0.014$). Due to the small sample size, statistical analysis for other outcomes was not feasible. High-intensity group consisted of BUCY, TBI 12 CY, and T2Bu3F regimens. Because of the small number of patients, especially in the BUCY ($n=6$) and T2Bu3F ($n=8$) subgroups, it was not possible to conduct outcome comparisons. Within this group, there were no instances of graft loss or failure. In summary, even though comparisons were not always possible, conditioning regimens in each group appeared homogenic in terms of transplantation outcomes.

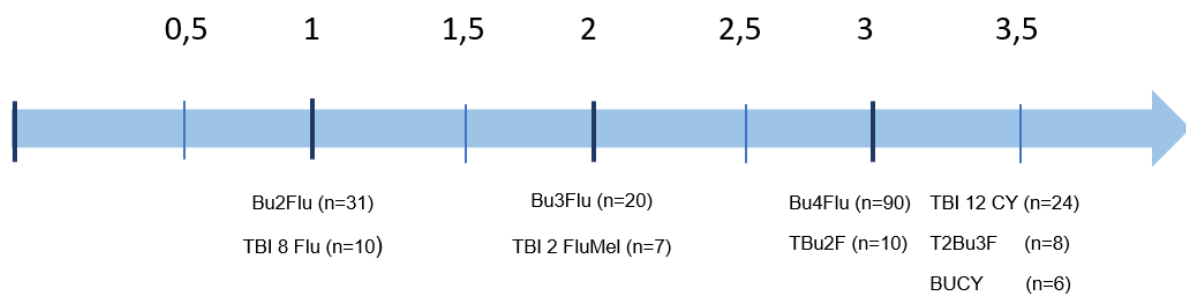


Figure 2: Median grade of oral mucositis according to conditioning regimens.

Oral mucositis grades are indicated above the axis. Conditioning regimens are listed below the axis alongside the respective grades, with the number of patients in parentheses (n=x). Conditioning regimens with fewer than six patients are not depicted. BUCY, cyclophosphamide and busulfan; Bu(2/3/4)Flu, fludarabine and busulfan (2, 3 or 4 days); TBI 12 CY, cyclophosphamide and 12 Grays total body irradiation; TBI 8 Flu, fludarabine and 8 Grays; TBI 2/FluMel, fludarabine, 2 grays TBI and melphalan; T2Bu3, thiotepa (2 doses of 5 mg/kg), busulfan (3 doses of 3.2 mg/kg) and fludarabine; TBU2F, thiotepa (1 dose of 5 mg/kg), busulfan (2 doses of 3.2 mg/kg) and fludarabine.

Table 2. Main outcomes between conditioning regimens in each oral mucositis' group.

Variables	Low-intensity		Intermediate-1		Intermediate-2		High-intensity		
	Bu2Flu (n=31)	TBI 8 Flu (n=10)	Bu3Flu (n=20)	TBI 2 FluMeI (n=7)	Bu4Flu (n=90)	TBu2F (n=10)	BUcY (n=6)	TBI 12 cY (n=24)	T2Bu3F (n=8)
NRM (%)	6 (19,4%)	0 (0%)	7 (35%)	2 (28,6%)	7 (7,8%)	1 (10%)	0 (0%)	2 (8,3%)	1 (12,5%)
Deaths (%)									
D-100*	2 (6,5%)	0 (0%)	3 (15%)	1 (14,3%)	4% (4,4)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,3%)	1 (12,5%)
D-180**	6 (19,4%)	1 (10%)	4 (20%)	2 (28,6%)	8 (8,9%)	1 (10%)	2 (33,3%)	1 (4,3%)	1 (12,5%)
Relapse (%)	10 (32,3%)	1 (10%)	2 (10%)	1 (14,3%)	16 (17,8%)	0 (0%)	3 (50%)	5 (20,8%)	2 (25%)
Median time of engraftment (days)									
ANC's engraftment† (IQR)	18,0 (17-21)	17,5 (14-20)	18 (16,5-20)	21 (20-30)	18,5 (16-21)	22 (19-29)	21,5 (19-22)	18 (18-22)	20 (17-24,5)
Platelets' engraftment†† (IQR)	13,0 (10-14)	12,5 (9-15)	16 (15-16,5)	17,5 (16-24)	14 (12-20,5)	21,5 (13,5-26,5)	24 (21-26)	16,5 (15-25,5)	21 (17-26)
Graft loss or failure (%)	3 (9,7%)	0 (0%)	2 (10%)	1 (14,3%)	2 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Transfer in ICU‡ (%)	6 (19,4%)	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	4 (4,5%)	0 (0%)	1 (16,7%)	4 (16,7%)	3 (37,5%)
SOS (%)	1 (3,2%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	5 (5,6%)	1 (10%)	1 (16,7%)	2 (8,3%)	2 (25%)
Grade II-IV aGVH (%)*	5 (17,2%)	3 (30%)	3 (15%)	5 (71,4%)	16 (17,8%)	2 (20%)	3 (50,0%)	6 (26%)	1 (12,5%)
Grade III-IV aGVH (%)*	3 (9,7%)	3 (30%)	3 (20%)	3 (42,9%)	9 (10%)	1 (10%)	2 (33,3%)	3 (12,5%)	1 (12,5%)

ANC, absolute neutrophil count; BUcY, busulfan and cyclophosphamide; Bu2/3/4Flu, busulfan 3.2 mg/kg IV (2/3/4 doses) and fludarabine, ICU, intensive care unit; SOS, sinusoidal obstruction syndrome; TBI 2 FluMeI TBI 2 Grays, fludarabine and melphalan; TBu2F and T2Bu3F, thiotepa, busulfan and fludarabine TBI 8 Flu, TBI 12 cY, TBI 12 grays and cyclophosphamide.TBI 8 Grays and fludarabine.

*Data was missing for 1 patient for vital status at day 100.

** Data was missing for 1 patient for vital status at day 180.

† ANC's engraftment is achieved when ANC's rate exceeds 0.5 G/L (1 missing data).

†† Platelet's engraftment is achieved when platelet's rate exceeds 20 G/L. (8 missing data)

Medium and short-term outcomes according to the severity of oral mucositis

Table 3 delineates various allo-HCT outcomes across low, intermediate 1 and 2 and high-intensity groups. Variations in NRM were found to be statistically significant among these groups, with a higher incidence observed in intermediate 1 group (33.3%), followed by low-intensity group (14.6%), intermediate 2 group (8%), and finally high-intensity group (7.9%). Although statistical significance was not maintained when considering the values at day 100 and day 180, intermediate 1 group continued to exhibit the highest NRM incidence.

There was no statistically significant difference observed among the groups regarding the incidence of relapse ($p=0.21$).

Despite the limited number of patients experiencing graft loss or failure ($n=10$), a statistical difference was observed across groups for this parameter. Low-intensity and intermediate 1 groups exhibited the highest incidences of graft loss and/or failure (7.3% and 11.1% respectively). Conversely, none of the patients in high-intensity group experienced this complication, while only 2 patients (2%) did in intermediate 2 group ($p=0.045$).

Admission in intensive care unit (ICU) was more prevalent in high-intensity group (21.1%), and this disparity was statistically significant ($p=0.011$).

Among transplant-related toxicities, there were no differences observed between groups for the occurrence of sinusoidal obstruction syndrome. Even though, we observed a higher incidence was in the high-intensity group (13.2%) and a lower incidence in the low-intensity one (2.4%) ($p=0.29$). Lastly, we found no statistically significant difference ($p=0.32$) in terms of acute GVHD.

Table 3. Differences in allo-HCT outcomes according to the severity of oral mucositis

Outcomes	Groups					Comparison
Name	Low (n=41)	Int-1 (n=27)	Int-2 (n=100)	High (n=38)	P value	
Overall NRM (%)	6 (14,6%)	9 (33,3%)	8 (8%)	3 (7,9%)	0,008*	
NRM d-100 (%)	2 (4,9%)	3 (11,1%)	3 (3,0%)	2 (5,3%)	0,31	
NRM d-180 (%)	4 (9,8%)	5 (18,5%)	6 (6,0%)	2 (5,3%)	0,19	
Relapse (%)	11 (26,8%)	3 (11,1%)	16 (16,0%)	10 (26,3%)	0,21	
Graft loss or failure (%)	3 (7,3%)	3 (11,1%)	2 (2,0%)	0 (0%)	0,045*	
Transfer in ICU (%) †	6 (14,6%)	2 (7,4%)	4 (4%)	8 (21,1%)	0,011*	
SOS (%)	1 (2,4%)	1 (3,7%)	6 (6,0%)	5 (13,2%)	0,29	
Grade II-IV aGVH (%) ‡	8 (20,5%)	8 (29,6%)	18 (18,0%)	10 (27,0%)	**	
Grade III-IV aGVH (%) ‡	6 (14,7%)	6 (22,2%)	10 (10%)	6 (15,8%)	**	

ICU, intensive care unit; NA, not applicable ; Int-1 and 2, intermediate 1 and 2 groups; PN, parenteral nutrition.

*Statistically significant

**Too many modalities for comparison.

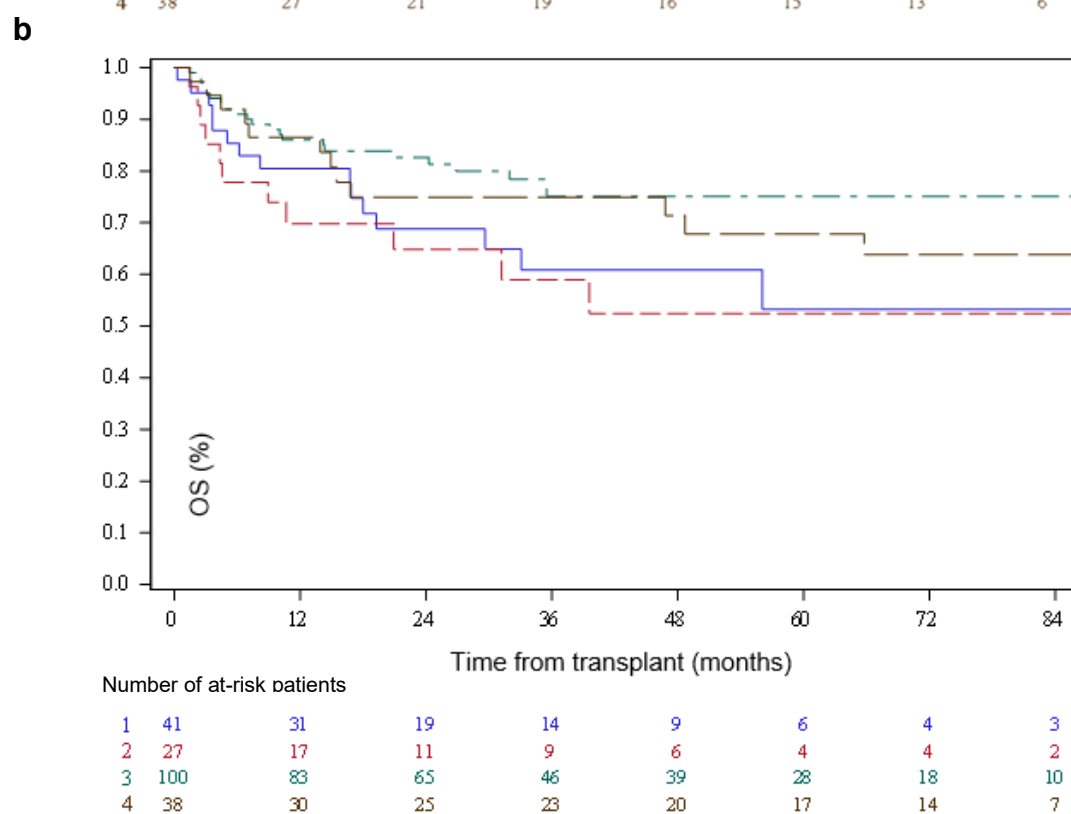
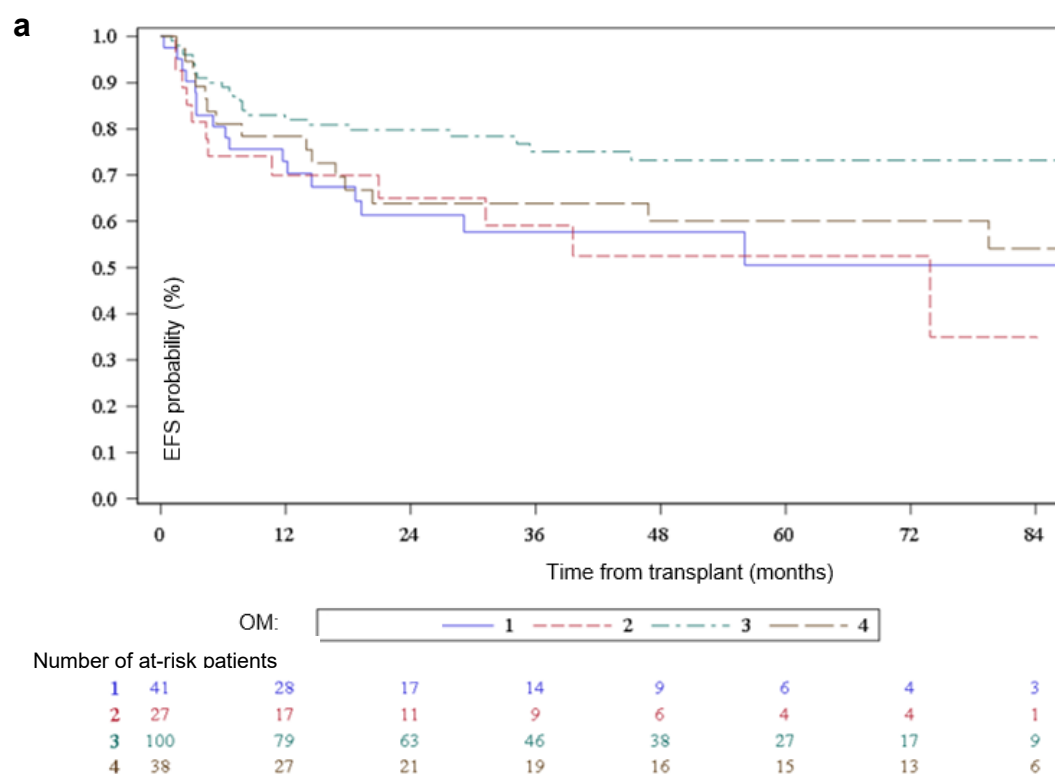
† One missing data

‡ 3 missing data

Long-term outcomes

Figures 3 and 4 depict the evolution of various parameters across distinct cohorts of oral mucositis. Median event-free survival (EFS) which corresponded to the probability of survival without relapse, was the highest in the intermediate 2 group (not reached) whereas it was estimated at 74 months in the low-intensity group ($p=0.0274$) (Fig. 3a). Patients in the high-intensity group seemed to have a slightly inferior EFS in comparison to intermediate 2 group. No significant statistical difference was detected concerning overall survival (OS) (Fig. 4b) and median OS was not reached in any of the groups.

Towards the end of the follow-up period, cumulative incidence of relapse was very similar across the groups (Fig 3c). Regarding the cumulative incidence of non-relapse mortality (NRM) (Fig. 3d), none of the inter-group comparisons reached statistical significance. Nonetheless, there was a tendency for this parameter to be higher in intermediate 1 group.



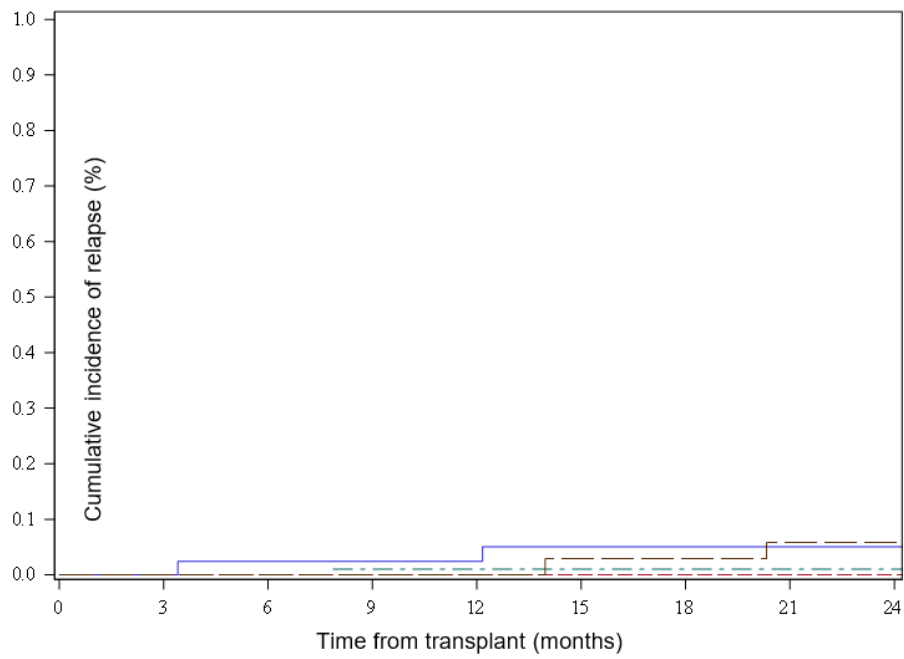
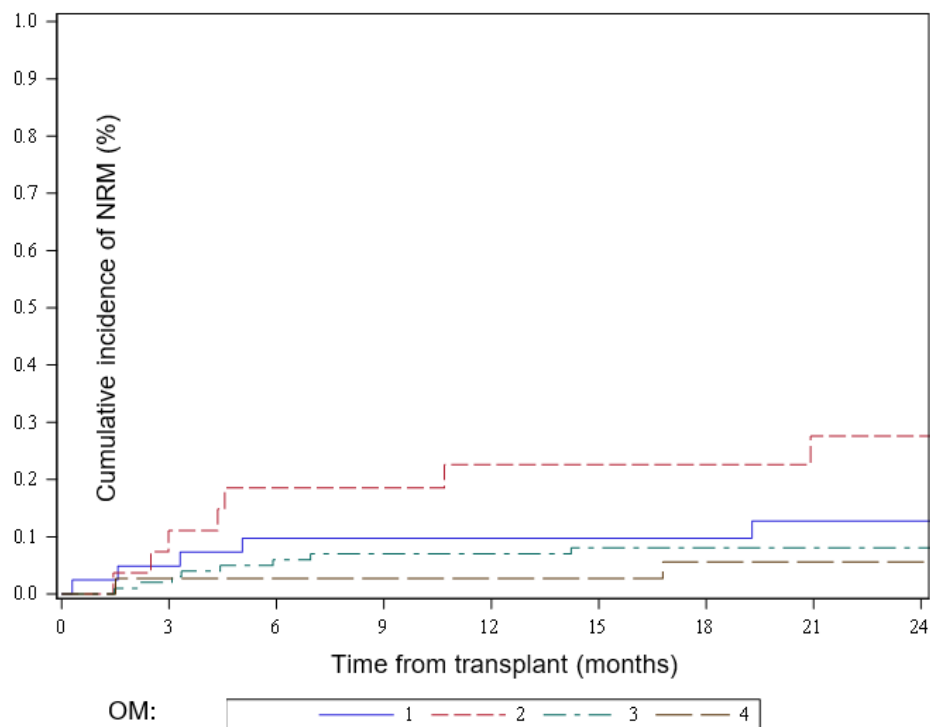
c**d**

Figure 3. Long-term outcomes according to oral mucositis's grade.

a. Probability of EFS ($p=0.0274^*$). **b.** Probability of OS ($p=0.0696$). **c.** Cumulative incidence of relapse.

d. Cumulative incidence of NRM ($p=0.075$)

EFS, event-free survival ; NRM, non-relapse mortality; OM, oral mucositis; OS, overall survival.

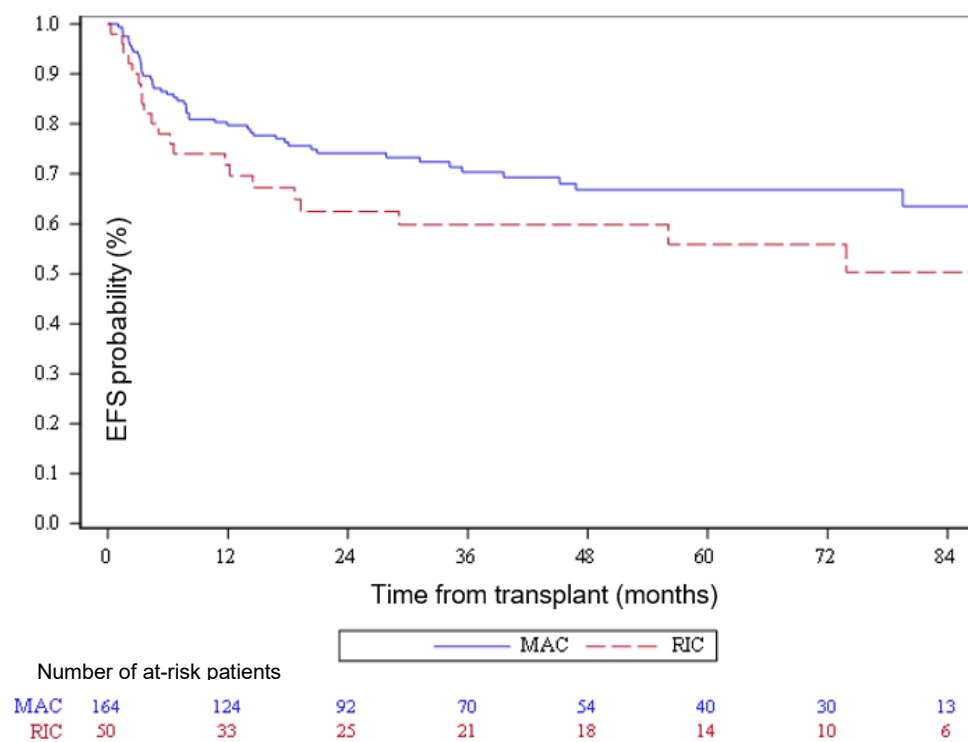
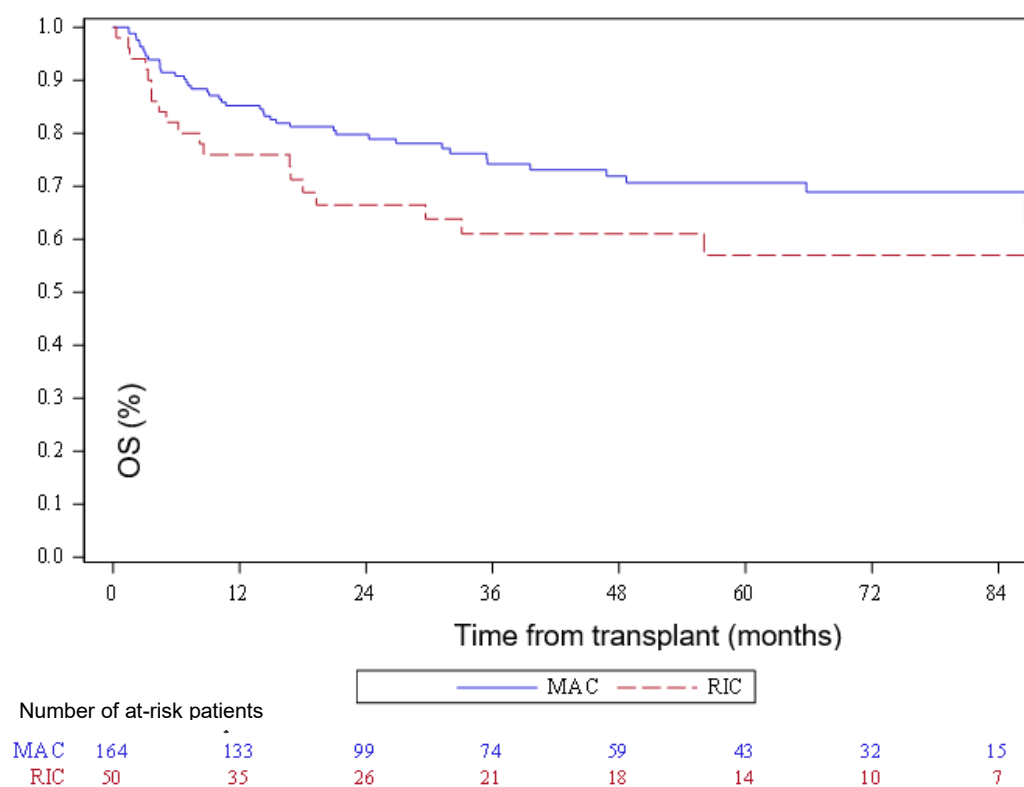
1, low-intensity group; 2, intermediate-1 group; 3, intermediate-2 group; 4, high-intensity group

*statistically significant

Comparing results with other classifications

Results with MAC/RIC classification

We found no statistical difference after comparison of the evolution in any variables (EFS, OS, cumulative incidence of relapse and NRM) between patients treated with MAC and RIC conditioning regimens. However, we observed a trend of MAC regimens conferring superior EFS and OS compared to RIC regimens ($p=0.1543$ and $p=0.1574$, respectively (see Fig. 4). Additionally, NRM appeared to be paradoxically higher among patients receiving RIC regimen.

a**b**

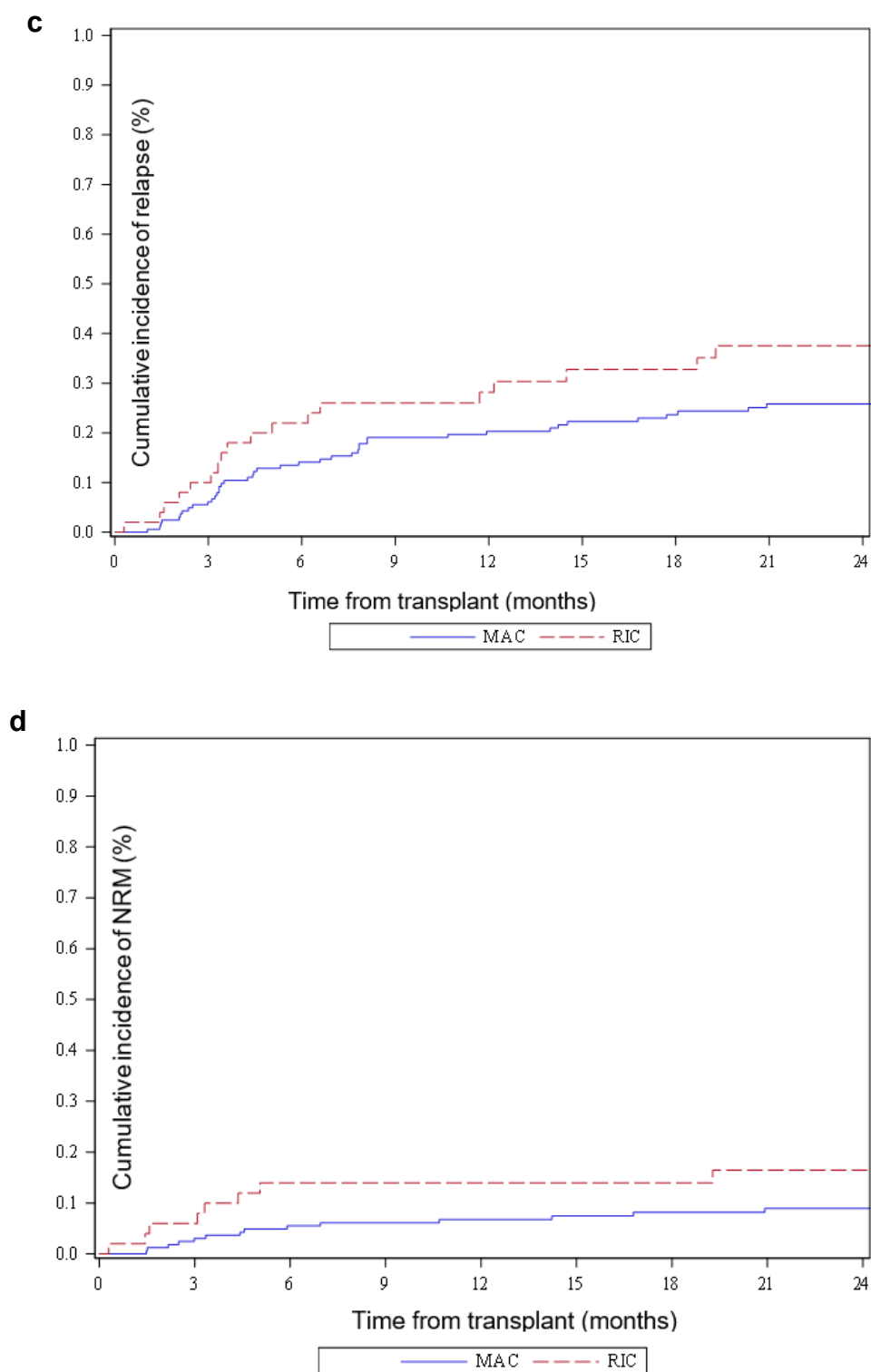


Figure 4. Long-term outcomes according to MAC/RIC classification

a. Probability of EFS ($p=0.1543$). **b.** Probability of OS ($p=0.1574$). **c.** Cumulative incidence of relapse.

d. Cumulative incidence of NRM ($p=0.1394$)

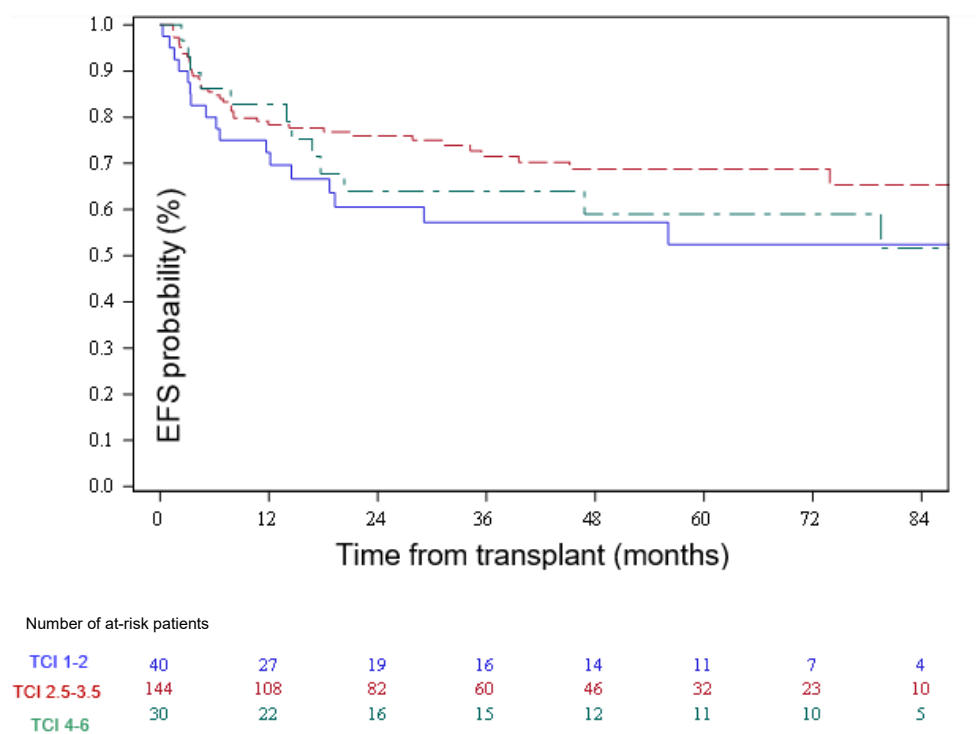
EFS, event-free survival ; NRM, non-relapse mortality ; OS, overall survival.

Results with TCI score

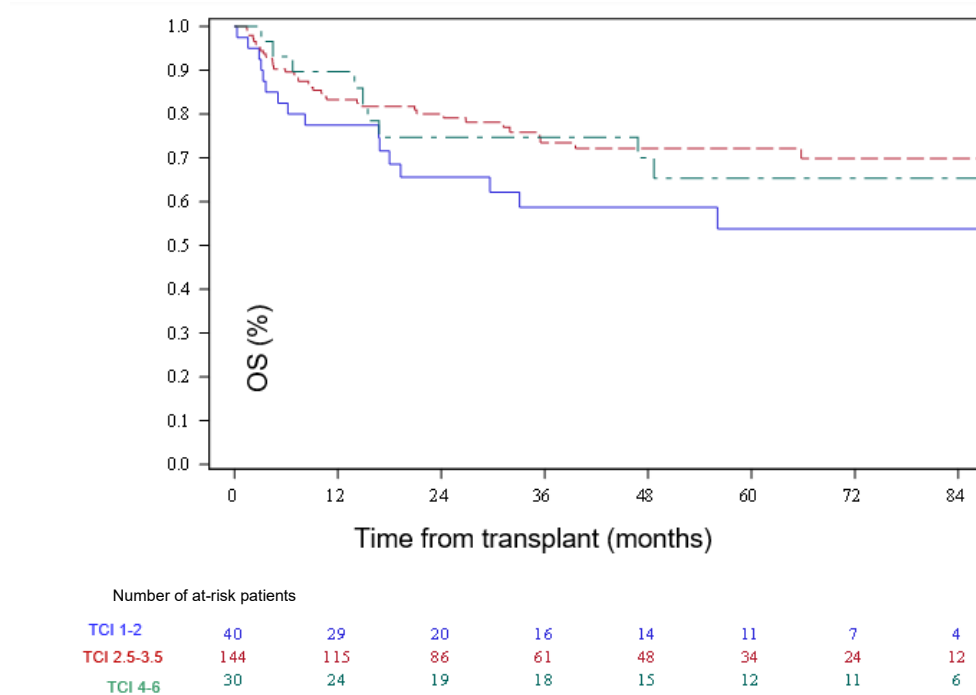
We computed TCI scores for each patient and categorized them into three groups representing different intensities of conditioning regimens, using the approach employed in the study by Spyridonidis et al.¹⁵

Medians for OS and EFS were not reached for any of the groups (Fig.5). Moderate-intensity group (which was defined as a TCI score between 2.5 and 3.5) was the one which seemed to achieve the best rates for these parameters, but these observed differences did not reach statistical significance. The cumulative incidences of relapse were once again very comparable across the groups even if the moderate-intensity one appeared to have the lowest one. Paradoxically, there seemed to be an inverse relationship between the intensity of conditioning regimens as determined by the TCI score, and NRM, with a lower rate observed in patients from the high-intensity group and a higher rate observed in the low-intensity group. Nevertheless, it's important to note that this observed difference was not statistically different.

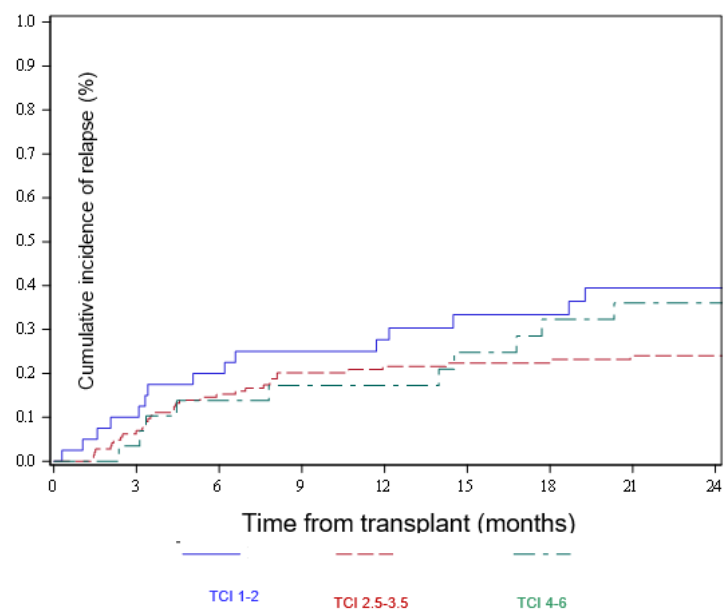
a



b



c



d

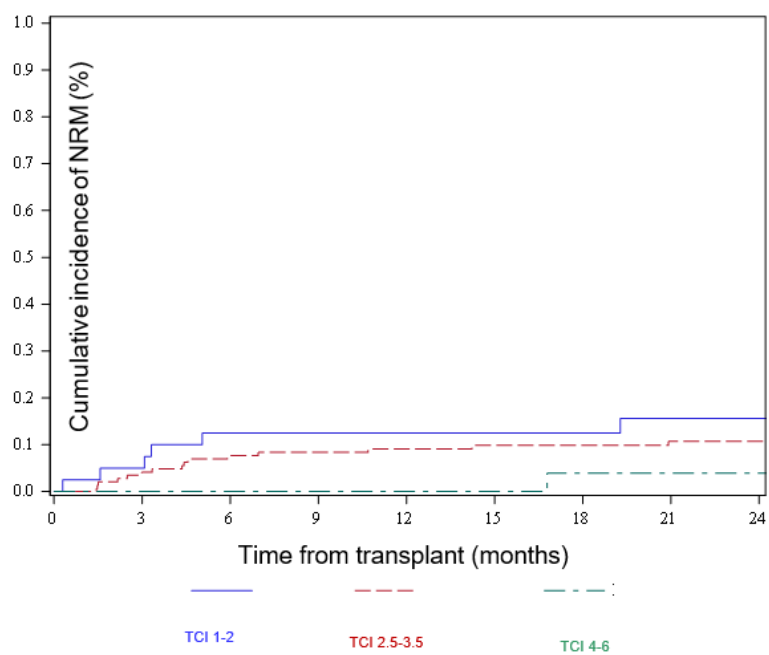


Figure 5. Long-term outcomes according to TCI score.

a. Probability of EFS ($p=0.1084$). b. Probability of OS ($p=0.1077$). c. Cumulative incidence of relapse. d. Cumulative incidence of NRM ($p=0.1716$)

EFS, event-free survival; OS, overall survival.

Comparison between conditioning's classification

In terms of EFS, c-statistics for oral mucositis classification was 0.584, slightly surpassing that of MAC/RIC classification (0.538) and of TCI score (0.548).

For OS, our classification exhibited a comparable c-statistics (0.584), which outperformed MAC/RIC classification (0.546). The lowest value was observed with TCI score (0.544).

Regarding NRM, MAC/RIC classification demonstrated the highest c-statistics (0.506). Conversely, both the oral mucositis classification and TCI scores recorded values below 0.5 for this parameter (0.461 and 0.391, respectively).

Discussion

Conditioning regimens must be categorized to assess their toxicity and tailor them to individual patient characteristics. Our classification identifies four distinct groups with increasing median grades of oral mucositis. Notably, we found that busulfan was a major contributor to toxicity, with each dose significantly increasing the severity of oral mucositis. For instance, regimens containing 2, 3, and 4 doses of 3.2 mg/kg of busulfan—Bu2Flu, Bu3Flu, and Bu4Flu—fell into the low-intensity, intermediate 1, and intermediate 2 groups, respectively.

Another notable finding from our classification was that thiotepa exhibited high toxicity, as the two regimens containing it were placed in the groups with the highest grades of mucositis. In contrast, total body irradiation, a component of some of the oldest myeloablative conditioning (MAC) regimens, did not emerge as the most toxic element. As a matter of fact, TBI 8 Flu was classified in the less toxic group. This surprising result may be explained because this conditioning is usually reserved for young patients in our center. In summary, alkylating agents were identified as the primary contributors to toxicity among the various components of conditioning regimens.

Classifying the conditioning regimens represents a difficult task, because their roles are multiple in allo-HCT.¹ The classical method developed to categorize them was made by Bacigalupo who distinguished myeloablative regimens from RIC and NMA regimens, using arbitrary doses 'thresholds of busulfan and TBI.¹² Spyridonidis and his colleagues created then the TCI score allocating for each molecule or TBI a ponderation, allowing them to determine an empiric toxicity score.¹⁵ In this study, the authors took the NRM as the principal marker of toxicity, which was higher in the

group with the highest TCI scores, whereas incidence of relapse was more prevalent in the group with the smallest TCI scores. Nevertheless, these differences were not significant in our study. This is consistent with the analyses of Konuma et al who observed that the correlation with TCI score and survival was not true in patients receiving CSP or BM transplant.²⁴

NRM is an imperfect way to assess conditioning's toxicity. Indeed, this parameter depends on patients' characteristics (performance status, comorbidities, age) and on toxicities which are not directly caused by chemotherapy nor irradiation, such as graft-versus-host disease and infections. These complications may be due to graft source, kind of donor and graft's cell-count. Selection bias which is inherent to retrospective studies make difficult the interpretation of its variations. For this reason, cumulative incidence of relapse cannot be used either, because patients with high-risk of relapse are obviously treated with myeloablative conditioning regimens, and this is why relapse was more frequent in both high and low-intensity groups. When we applied previous classifications to our cohort, there was still no benefit in NRM for RIC regimens and regimens with lowest TCI scores. Similarly, incidence of relapse did not decrease with MAC regimens nor regimens with highest TCI scores.

In the Spyridonidis' data, we can see that c-statistics for this parameter are not really high (inferior to 0.7) and the difference was small with MAC/RIC classification (0.62 versus 0.61), even though it was significant. C-statistics for relapse, LFS (leukemia-free survival) and OS were not better.

However, our data showed a significative difference for graft failure or loss between oral mucositis' groups, with a higher rate in the low-intensity group, while no patient presented this complication in the high-intensity group. This result underlines the role

of conditioning regimens in engraftment. Another parameter which seemed correlated to the toxicity of conditionings was the incidence of SOS. This complication was more frequent in the high-intensity group, whereas it was less observed in the low-intensity group. The difference was not statistically significant, but considering the small number of events, it may be explained by a too small statistical power.

To our knowledge, this study is the first attempt to create a classification of conditioning regimens according to a clinical criterion. Another strength of our study is the homogeneous population. We only included patients with acute leukemia in first complete remission because pathology and disease status are closely related to the outcomes of this treatment.^{13,25-27} Even though this study was retrospective, collection of oral mucositis' grade was made prospectively. Our study was monocentric to ensure that practices are comparable for every patient. We ascertained that every patient received cyclosporine and methotrexate as graft-versus-host prophylaxis, as the influence of this last drug on development of oral mucositis is well described.^{28,29} Haplo-identical and mismatched donors who required post-transplant cyclophosphamide were excluded, to lessen the number of confounding factors which may artificially increase the maximal grade of oral mucositis.

There are several limits to this study. First, the number of patients was not optimal to conduct all the analyses, and some of the differences in outcomes which would deserve a particular attention were not significant, such as the incidence of SOS, probably because of lack of power. Second, even if we controlled lots of confounding factors, some of them were difficult to take care of, such as the individual adaptation of doses of conditioning regimens, due to specific comorbidities, for example for those with renal impairment. NRM is impacted by these comorbidities, and this

influence varies in function of the different kind of drugs used in each conditioning regimen.³⁰ We did not investigate pharmacokinetics data of molecules used in conditioning regimens, such as residual rates, which may differ between each individual patient and affect the incidence of oral mucositis. Third, we were not able to incorporate all the conditioning regimens in our classification because we only included acute leukemias in first CR. Notably, the number of patients treated with treosulfan was insufficient to make analyzes, although this molecule will probably be more and more used in conditioning regimens because it is considered as a reduced-toxicity conditioning regimen.^{31,33}

In conclusion, classification of conditionings needs to place a greater emphasis on their proper toxicity, which seems to be related to the intensity of oral mucositis. In our classification, alkylating agents play an important role in the conditioning regimens' toxicities. Our findings did not allow us to see a relationship with NRM nor relapse, because our patients received conditioning regimens considering their age and comorbidities. However, our classification could be useful for clinicians to determine the risk of graft failure or loss, and probably of SOS. It should be interesting to apply this classification in other diseases to include more recent molecules and to verify its external validity. Further studies need to consider individual adaptations of doses and drugs' blood rates to investigate their impact on conditioning's toxicity.

References

1. Vriesendorp HM. Aims of conditioning. *Experimental Hematology*. 2003 Oct;31(10):844–54.
2. 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, (90):1396–1404.
3. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Micò MC, Busca A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015 Nov;16(15):1525–36.
4. Loke J, Buka R, Craddock C. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Who, When, and How? *Front Immunol*. 2021 May 3;12:659595.
5. Gilleece MH, Labopin M, Yakoub-Agha I, Volin L, Socié G, Ljungman P, et al. Measurable residual disease, conditioning regimen intensity, and age predict outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: A registry analysis of 2292 patients by the Acute Leukemia Working Party European Society of Blood and Marrow Transplantation. *American J Hematol*. 2018 Sep;93(9):1142–52.
6. Mohty M, Labopin M, Socié G, Milpied NJ, Attal M, Blaise D, et al. Comparison of Busulfan and Cyclophosphamide (Bu-Cy)-Based Standard Myeloablative

Conditioning (MAC) Vs. Fludarabine and Busulfan (Flu-Bu)-Based Reduced-Intensity Conditioning (RIC) Prior to Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-SCT) From An HLA Identical Sibling Donor for Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients in First Complete Remission (CR1) Aged >40 Years: a Retrospective Analysis From the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*. 2009 Nov 20;114(22):3364–3364

7. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *JCO*. 2017 Apr 10;35(11):1154–61.
8. Giebel S, Labopin M, Socié G, Aljurf M, Salmenniemi U, Labussière-Wallet H, et al. Fludarabine or cyclophosphamide in combination with total body irradiation as myeloablative conditioning prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: an analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2023 May;58(5):506–13.
9. Riddell S, Appelbaum FR, Buckner CD, Stewart P, Clift R, Sanders J, et al. High-dose cytarabine and total body irradiation with or without cyclophosphamide as a preparative regimen for marrow transplantation for acute leukemia. *JCO*. 1988 Apr;6(4):576–82.
10. Sakellari I, Gavriilaki E, Chatziioannou K, Papathanasiou M, Mallouri D, Batsis I, et al. Long-term outcomes of total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulfan plus cyclophosphamide as conditioning regimen for acute

lymphoblastic leukemia: a comparative study. *Ann Hematol*. 2018 Oct;97(10):1987–94.

11. Kebriaei P, Anasetti C, Zhang MJ, Wang HL, Aldoss I, De Lima M, et al. Intravenous Busulfan Compared with Total Body Irradiation Pretransplant Conditioning for Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018 Apr;24(4):726–33.
12. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009 Dec;15(12):1628–33.
13. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, Yeshurun M, Yerushalmi R, Avigdor A, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity.
14. Danylesko I, Shimoni A, Nagler A. Treosulfan-based conditioning before hematopoietic SCT: more than a BU look-alike. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Jan;47(1):5–14.
15. Spyridonidis A, Labopin M, Savani BN, Niittyvuopio R, Blaise D, Craddock C, et al. Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Jun 1;55(6):1114–25.
16. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016 Apr;22(4):605–16.

17. Moslemi D, Nokhandani AM, Otaghsaraei MT, Moghadamnia Y, Kazemi S, Moghadamnia AA. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature. *Radiotherapy and Oncology*. 2016 Jul;120(1):13–20.
18. Wysocka-Słowik A, Gil L, Ślebioda Z, Kręgielczak A, Dorocka-Bobkowska B. Oral mucositis in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relation to the conditioning used prior to transplantation. *Ann Hematol*. 2021 Aug;100(8):2079–86.
19. Nakagaki M, Kennedy GA, Gavin NC, Clavarino A, Whitfield K. The incidence of severe oral mucositis in patients undergoing different conditioning regimens in haematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2022 Nov;30(11):9141–9.
20. Deplanque D, Sénéchal-Cohen S, Lemaire F, Bertoye PH, Bureau S, Callies I, et al. French Jardé's law and European regulation on drug trials: Harmonization and implementation of new rules. *Therapies*. 2017 Feb;72(1):73–80.
21. Sorrow 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.
22. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. 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.

23. Wolbers M, Koller MT, Witteman JC, Steyerberg EW. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. *Epidemiology*. 2009 Jul;20(4):555-61.
24. Konuma T, Kanda J, Uchida N, Nishijima A, Tanaka M, Ozawa Y, et al. Intensified conditioning regimens improved disease-free survival and engraftment after unrelated single-unit cord blood transplantation but not after matched sibling or matched unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hematological Oncology*. 2023 Feb;41(1):147–58.
25. Sayer HG, Kröger M, Beyer J, Kiehl M, Klein SA, Schaefer-Eckart K, et al. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Jun 1;31(12):1089–95.
26. Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2014 Jun 5;123(23):3664–71.
27. Armand P, Gibson CJ, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012 Jul 26;120(4):905–13.
28. Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, Szeto KC, Hoffmeister L, et al. Mucositis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cohort Study of Methotrexate- and Non-Methotrexate-Containing Graft-versus-Host Disease Prophylaxis Regimens. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005 May;11(5):383–8.

29. Shouval R, Kouniavski E, Fein J, Danylesko I, Shem-Tov N, Geva M, et al.
Risk factors and implications of oral mucositis in recipients of allogeneic
hematopoietic stem cell transplantation. *European J of Haematology*. 2019
Oct;103(4):402–9.
30. Fein JA, Shimoni A, Labopin M, Shem-Tov N, Yerushalmi R, Magen H, et al.
The impact of individual comorbidities on non-relapse mortality following
allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2018
Aug;32(8):1787–94.
31. Shimoni A, Shem-Tov N, Volchek Y, Danylesko I, Yerushalmi R, Nagler A. Allo-
SCT for AML and MDS with treosulfan compared with BU-based regimens:
reduced toxicity vs reduced intensity. *Bone Marrow Transplant*. 2012
Oct;47(10):1274–82.
32. Shimoni A, Rand A, Shem-Tov N, Volchek Y, Yerushalmi R, Nagler A. Reduced
Toxicity Myeloablative Conditioning Regimens (RTC) Compared With
Standard Myeloablative Conditioning Prior to Allogeneic Stem Cell
Transplantation in AML and MDS; RTC Has More Favorable Toxicity Profile
But More Limited Leukemia Control in Advanced Disease. *Biology of Blood
and Marrow Transplantation*. 2011 Feb;17(2):S245.
33. Shimoni A, Rand A, Shem-Tov N, Hardan I, Volchek Y, Yerushalmi R, et al.
Fludarabine and Treosulfan Conditioning for Allogeneic Stem-Cell
Transplantation; a Dose- Intense Regimen with Limited Toxicity. *Blood*. 2010
Nov 19;116(21):3473–3473.

Acknowledgements

We would like to thank Micheline Karam who is responsible of ProMISe database in our center and who helped us creating this classification.

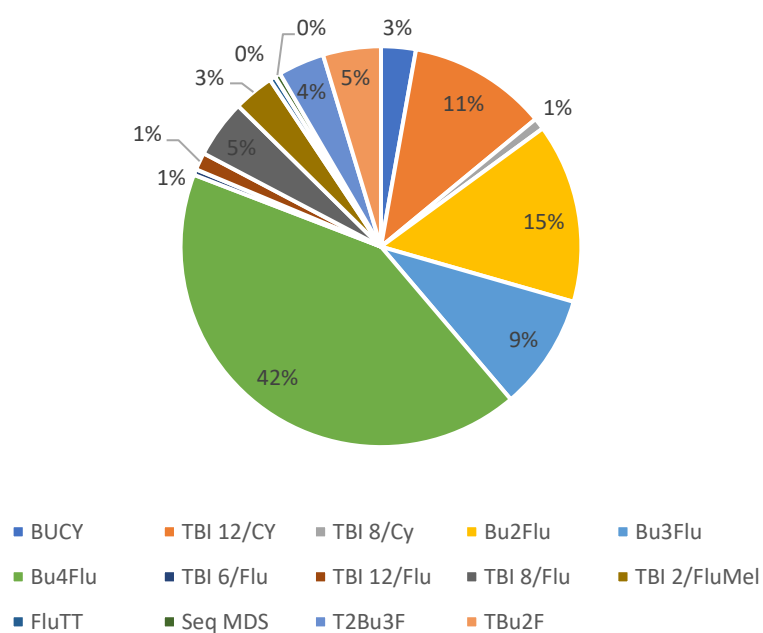
We also want to thank all the hematologists and residents who worked in our service to the recording of oral mucositis amongst other data in medical files.

Authorships and conflicts of interest

Contributions: IYA, PC and PF conceived and designed this study, PF collected the data, ML and PF performed statistical analysis, PF wrote the article, PC and IYA reviewed the document. All coauthors supported the final version of the manuscript.

Conflicts of interests: The authors do not declare any conflict of interest.

Supplemental material



Supplemental Fig 1. Proportion of patients in each conditioning regimen.

BUCY, cyclophosphamide and busulfan; Bu(2/3/4)Flu, fludarabine and busulfan (2, 3 or 4 days); FluTT, fludarabine, treosulfan and thiotepa; Seq MDS, aracytine, fludarabine, amsacrine and busulfan; TBI (12/8)/CY, cyclophosphamide and total body irradiation 12 or 8 Grays; TBI (6/8/12)Flu, fludarabine and TBI (6, 8 or 12 Grays); TBI 2/FluMel, fludarabine, 2 grays TBI and melphalan; T2Bu3F, thiotepa (2 doses of 5 mg/kg), busulfan (3 doses of 3.2 mg/kg) and fludarabine; TBu2F, thiotepa (1 dose of 5 mg/kg), busulfan (2 doses of 3.2 mg/kg) and fludarabine.

List of investigators

Ibrahim Yakoub-Agha (CHU Lille, Lille), Maxime Leroy (CHU Lille, Lille), Paul Chauvet (CHU Lille, Lille), Paul Foltzer (CHU Lille, Lille).

Discussion

L'intensité des conditionnements d'allogreffe est difficile à apprécier mais reste indispensable à évaluer pour le clinicien qui doit s'adapter aux caractéristiques spécifiques de chaque patient.

En calculant la médiane des grades maximums de mucite pour chaque conditionnement, nous sommes parvenus à créer une classification clinique basée sur l'intensité de la mucite. Celle-ci a été choisie parmi d'autres paramètres, du fait de son indépendance vis-à-vis du type de donneur et de greffon. Nous savons également que des liens étroits existent avec l'aplasie induite par les conditionnements d'allogreffe.⁴⁹ La résolution des symptômes de mucite étant souvent concomitante de la sortie d'aplasie, nous avons choisi de ne pas prendre en compte sa durée.⁴⁸

Cette classification présente plusieurs avantages. Tout d'abord, l'étude de la répartition des grades de mucite entre les conditionnements d'allogreffe nous a permis de définir 4 groupes d'intensité croissante. Les catégories intermédiaires semblent correspondre aux nouveaux conditionnements dits à toxicité réduite (RTC).⁵⁶⁻⁵⁸ Nous avons également constaté que les groupes variaient selon la dose d'agents alkylants : ceux qui recevaient davantage de busulfan et de thiotepa (comme les conditionnements TBF et FB4) faisaient partie des groupes intermédiaire 2 et d'intensité forte. Notre classification a permis également d'établir une relation dose-effet avec ces deux molécules, puisqu'une dose supplémentaire faisait augmenter d'un palier les conditionnements. A l'inverse, l'ICT n'était pas une source majeure de toxicité : en effet, le conditionnement Fludarabine ICT 8 Grays, qui appartient à la catégorie des MAC selon la

classification de Bacigalupo, a été classé dans le groupe à la plus faible intensité. Or, les données existantes de la littérature rapportent une toxicité importante sur la muqueuse buccale des conditionnements à base d'ICT.⁵⁰ Notre classification sous-estime donc probablement la toxicité de l'ICT, ce qui s'explique probablement par le fait que nous réservons ce conditionnement aux patients les plus jeunes de notre centre. Ceci représente le premier exemple que l'âge est un facteur de confusion résiduel dans notre étude.

D'autre part, notre étude a été construite de manière à avoir une population la plus homogène possible : les facteurs de confusion possibles tels que la pathologie, le statut de la maladie ou la prophylaxie de la GVH (avec notamment le rôle délétère du méthotrexate) ont été contrôlés grâce à nos critères d'inclusion et d'exclusion.^{14,57,61-64} A noter que notre cohorte ne comportait pas non plus de donneur haplo-identique (en raison de l'utilisation systématique de cyclophosphamide post-greffe dans ce type de greffe). Si notre étude a été réalisée de manière rétrospective, le recueil systématique du grade de mucite a été effectué prospectivement, ce qui permet de s'affranchir d'un éventuel biais de classement.

Cependant, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le grade de mucite et la NRM puisque les groupes « faible intensité » et « intermédiaire 1 » étaient ceux qui présentaient paradoxalement les taux les plus élevés (Tableau 3).

Concernant l'incidence de la rechute, celle-ci semblait plus fréquente dans les groupes extrêmes (différence non statistiquement significative). Nous notons au passage que ces taux sont relativement faibles, dans une population comportant en majorité des LAM.⁹ Le groupe « intermédiaire 2 » avait une meilleure SSR au

fil du suivi et semblait également avoir une meilleure survie globale même si cette dernière analyse ne révélait pas de différence statistiquement significative.

Il faut nuancer cette absence de corrélation par le fait qu'en appliquant les classifications précédentes, il n'y avait aucune différence statistique entre les courbes de survie, de rechute, ni de NRM, avec l'une ou l'autre de ces classifications.^{54,59}

Il semble donc que les paramètres habituels que nous considérons comme reliés à l'intensité des conditionnements ne soient pas de bons marqueurs. Parmi les rôles du conditionnement d'allogreffe mentionnés précédemment, celui qui semble être le plus spécifique est son rôle immunomodulateur qui rend possible la bonne prise du greffon.¹² En effet, l'éradication de la maladie et donc la prévention de la rechute dépendent également du type de donneur, de la richesse du greffon, voire des éventuels traitements post-greffe que le patient peut recevoir. D'autre part, la toxicité des conditionnements peut difficilement être évaluée par la NRM, qui regroupe les décès par GVH, infections et autres causes qui ne sont pas reliées directement à l'effet du conditionnement.

En revanche, la prévalence plus élevée de dysfonction ou perte du greffon chez les patients du groupe de plus faible intensité, tout comme l'absence d'événement dans le groupe avec les mucites les plus sévères semblent indiquer que la mucite est un bon marqueur pour prédire la capacité du conditionnement à permettre l'enracinement du greffon. Nous avons également observé une tendance à l'augmentation croissante de l'incidence de la MVO en fonction de l'intensité de la mucite, sans que celle-ci ne soit statistiquement significative, même si le nombre d'événement était sans doute trop faible pour

qu'elle le soit. Cette donnée s'explique sans doute par les doses croissantes de busulfan entre les groupes, et conforte l'idée que les agents alkylants sont responsables de la majeure partie de la toxicité des conditionnements.

Les patients inclus dans l'étude avaient tous un diagnostic de leucémie aiguë (dont près des trois quarts étaient myéloïde), en première rémission complète, issues d'un donneur géno-identique ou phéno-identique. De ce fait, un certain nombre de conditionnements n'ont pas pu être inclus dans l'analyse, en raison d'un nombre trop faible de patients. Parmi ces conditionnements figurent ceux à base de tréosulfan, un nouvel agent alkylant, dont l'activité immunosuppressive semble plus ciblée que les autres molécules de sa classe, et qu'il serait donc intéressant d'incorporer à l'un des quatre groupes de mucite de notre classification.⁶⁵

Certains facteurs de confusion potentiels n'ont pas pu être contrôlés entre les groupes, telles que les adaptations de doses réalisées de façon individuelle en raison des comorbidités des patients (notamment en cas d'insuffisance rénale et hépatique). Ces diminutions ont dû concerner un certain nombre de patients puisque le score SORROR médian était relativement élevé dans notre population. Par ailleurs, nous n'avons pas de dosages sanguins des différentes molécules dans notre étude, et nous savons que les données pharmacocinétiques peuvent varier d'un patient à un autre, ce qui a un impact sur leur toxicité. L'impact sur la NRM des comorbidités est non négligeable, et celles-ci peuvent entraîner des complications spécifiques en fonction de la molécule considérée.⁶⁶

De la même façon, du fait du caractère rétrospectif de l'étude, les conditionnements étaient sélectionnés en fonction de l'âge et de l'état général des patients avant l'allogreffe, et ces paramètres seraient probablement associés à la NRM et à l'incidence de la rechute en analyse multivariée. Cet écueil était déjà présent dans la construction des précédentes études et semble difficile à contrôler.

Pour conclure, nous avons établi une nouvelle classification des conditionnements d'allogreffe basée sur le grade de mucite. Celui-ci semble être corrélé à la fois à l'efficacité des conditionnements dans leur fonction d'aide à la prise de greffe mais également à leur toxicité. Il est en revanche peu probable de retrouver une association avec la survie globale, le taux de rechute ou la NRM du fait de la présence de facteurs de confusion et du caractère rétrospectif des études qui sont réalisées. Notre classification met en évidence un lien entre dysfonction du greffon et incidence de la mucite, et cette donnée est importante pour le médecin greffeur au moment du choix du conditionnement. D'autres paramètres sont à prendre compte dans ce choix, et certains scores ont été établis pour les mettre en parallèle comme les scores PAM et EBMT-AL.⁶⁷⁻⁶⁹

Références

1. Rapport d'activité nationale de greffe de cellules souches hématopoïétiques, Agence de la Biomédecine, 2017.
2. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 Sep 22;140(12):1345–77.
3. Boissel N, Dombret H. In Adults with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), Age-Adapted Chemotherapy Intensity and MRD-Driven Transplant Indication Significantly Reduces Treatment-Related Mortality (TRM) and Improves Overall Survival - Results from the Graall-2014 Trial. *Blood*. 2022 Nov 15.
4. Rathana K, Clappier E. Frequency and Outcome of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia with BCR-ABL1 Clonal Hematopoiesis after Blast Clearance: Results from the Graaph-2014 Trial. *Blood*. 2021 Nov 5.
5. Yu J, Li Y, Xing H, Pan Y, Sun H, Wan D, et al. Clinical Characteristics And Outcome Of Biphenotypic Acute Leukemia: 10 Case Reports And Literature Review. *Cancer Manag Res*. 2019 Oct;Volume 11:9297–306.
6. Maruffi M, Sposto R, Oberley MJ, Kysh L, Orgel E. Therapy for children and adults with mixed phenotype acute leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2018 Jul;32(7):1515–28.

7. 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.
8. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer International Publishing; 2019.
9. Versluis J, Kalin B, Zeijlemaker W, Passweg J, Graux C, Manz MG, et al. Graft-Versus-Leukemia Effect of Allogeneic Stem-Cell Transplantation and Minimal Residual Disease in Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission. *JCO Precis Oncol*. 2017 Nov;(1):1–13.
10. Rashidi A, Ebadi M, Colditz GA, DiPersio JF. Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Apr;22(4):651–7.
11. 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 1;36(9):757–69.
12. Vriesendorp HM. Aims of conditioning. *Exp Hematol*. 2003 Oct;31(10):844–54.
13. Tauro S, Craddock C, Peggs K, Begum G, Mahendra P, Cook G, et al. Allogeneic Stem-Cell Transplantation Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen Has the Capacity to Produce Durable Remissions and Long-Term Disease-Free Survival in Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplasia. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9387–93.

14. Sayer HG, Kröger M, Beyer J, Kiehl M, Klein SA, Schaefer-Eckart K, et al.
Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Jun 1;31(12):1089–95.
15. Shimoni A, Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, Hardan I, Yeshurun M, et al.
Hematopoietic stem-cell transplantation from unrelated donors in elderly patients (age>55 years) with hematologic malignancies: older age is no longer a contraindication when using reduced intensity conditioning. *Leukemia*. 2005 Jan 1;19(1):7–12.
16. Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE, Franke GN, Laport GG, Chauncey TR, et al.
Long-term Outcomes Among Older Patients Following Nonmyeloablative Conditioning and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Advanced Hematologic Malignancies. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1874.
17. Sorrow ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al.
Comorbidity-Age Index: A Clinical Measure of Biologic Age Before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 10;32(29):3249–56.
18. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 2014 Jul 17;124(3):344–53.
19. Shank B, Hopfan S, Kim JH, et al. Hyperfractionated total body irradiation for bone marrow transplantation: I. Early results in leukemia patients., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1981, vol. 7 8(pg. 1109-1115)

20. Shank B, O'Reilly RJ, Cunningham I, Kernan N, Yaholom J, Brochstein J, et al. Total body irradiation for bone marrow transplantation: The Memorial Sloan-Kettering cancer center experience. *Radiother Oncol*. 1990 Jan;18:68–81.
21. Sakellari I, Gavrilaki E, Chatziioannou K, Papathanasiou M, Mallouri D, Batsis I, et al. Long-term outcomes of total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulfan plus cyclophosphamide as conditioning regimen for acute lymphoblastic leukemia: a comparative study. *Ann Hematol*. 2018 Oct;97(10):1987–94.
22. Kebriaei P, Anasetti C, Zhang MJ, Wang HL, Aldoss I, De Lima M, et al. Intravenous Busulfan Compared with Total Body Irradiation Pretransplant Conditioning for Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Apr;24(4):726–33.
23. Strauss G, Osen W, Debatin KM. Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs. *Clin Exp Immunol*. 2002 May 2;128(2):255–66.
24. Giebel S, Labopin M, Socié G, Aljurf M, Salmenniemi U, Labussière-Wallet H, et al. Fludarabine or cyclophosphamide in combination with total body irradiation as myeloablative conditioning prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: an analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2023 May;58(5):506–13.
25. Riddell S, Appelbaum FR, Buckner CD, Stewart P, Clift R, Sanders J, et al. High-dose cytarabine and total body irradiation with or without cyclophosphamide as a preparative regimen for marrow transplantation for acute leukemia. *J Clin Oncol*. 1988 Apr;6(4):576–82.

26. Marks DI, Wang T, Pérez WS, Antin JH, Copelan E, Gale RP, et al. The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome–negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood*. 2010 Jul 22;116(3):366–74.
27. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Micò MC, Busca A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov;16(15):1525–36.
28. Loke J, Buka R, Craddock C. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Who, When, and How? *Front Immunol*. 2021 May 3;12:659595.
29. Gilleece MH, Labopin M, Yakoub-Agha I, Volin L, Socié G, Ljungman P, et al. Measurable residual disease, conditioning regimen intensity, and age predict outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: A registry analysis of 2292 patients by the Acute Leukemia Working Party European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Am J Hematol*. 2018 Sep;93(9):1142–52.
30. Mohty M, Labopin M, Socié G, Milpied NJ, Attal M, Blaise D, et al. Comparison of Busulfan and Cyclophosphamide (Bu-Cy)-Based Standard Myeloablative Conditioning (MAC) Vs. Fludarabine and Busulfan (Flu-Bu)-Based Reduced-Intensity Conditioning (RIC) Prior to Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-

SCT) From An HLA Identical Sibling Donor for Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients in First Complete Remission (CR1) Aged >40 Years: a Retrospective Analysis From the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*. 2009 Nov 20;114(22):3364–3364.

31. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 10;35(11):1154–61.
32. Bornhauser M, Kienast J, Trensche R, Burchert A, Hegenbart U, Stadler M, et al. An Intergroup Randomised Trial of Standard Intensity Versus Reduced Intensity TBI-Based Conditioning In Patients with Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission. *Blood*. 2011 Nov 18;118(21):157–157.
33. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM, Boeckh M, Maris MB, et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003 Oct 15;102(8):2777–85.
34. 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. 2005;90(10).
35. Couriel DR, Saliba RM, Giralt S, Khouri I, Andersson B, De Lima M, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative

- conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004 Mar;10(3):178–85.
36. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2000 Jan 3;8(1):68–71.
37. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Apr;22(4):605–16.
38. Blijlevens NMA, Van't Land B, Donnelly JP, M'Rabet L, De Pauw BE. Measuring mucosal damage induced by cytotoxic therapy. *Support Care Cancer.* 2004 Apr;12(4):227–33.
39. Blijlevens NMA, Lutgens LCHW, Schattenberg AVMB, Donnelly JP. Citrulline: a potentially simple quantitative marker of intestinal epithelial damage following myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Aug 1;34(3):193–6.
40. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Apr;15(2):123–9.
41. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007 Jul;73(4):562–8.
42. Moslemi D, Nokhandani AM, Otaghsaraei MT, Moghadamnia Y, Kazemi S, Moghadamnia AA. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in

- patients with head and neck cancer: A review of the current literature. *Radiother Oncol.* 2016 Jul;120(1):13–20.
43. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer.* 2004 May 1;100(S9):1995–2025.
 44. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST. The impact of mucositis on α -hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer.* 1998 Jun 1;82(11):2275–81.
 45. Wysocka-Słowik A, Gil L, Ślebioda Z, Kręgielczak A, Dorocka-Bobkowska B. Oral mucositis in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relation to the conditioning used prior to transplantation. *Ann Hematol.* 2021 Aug;100(8):2079–86.
 46. Hejna M, Brodowicz T, Zielinski CC. Local use of GM-CSF for severe mucositis. *Eur J Cancer.* 1999 Jul;35:S14–7.
 47. Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment. *CA Cancer J Clin.* 2001 Sep 1;51(5):290–315.
 48. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer.* 1993 Sep 1;72(5):1612–7.

49. Kishimoto M, Akashi M, Tsuji K, Kusumoto J, Furudo S, Shibuya Y, Inui Y, Yakushijin K, Kawamoto S, Okamura A, Matsuoka H, Komori T. Intensity and duration of neutropenia relates to the development of oral mucositis but not odontogenic infection during chemotherapy for hematological malignancy. *PLoS One*. 2017 Jul 27;12(7):e0182021.
50. Nakagaki M, Kennedy GA, Gavin NC, Clavarino A, Whitfield K. The incidence of severe oral mucositis in patients undergoing different conditioning regimens in haematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2022 Nov;30(11):9141–9.
51. Shimoni A, Nagler A. Optimizing the conditioning regimen for allogeneic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia; dose intensity is still in need. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Sep;24(3):369–79.
52. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, et al. Reduced-Intensity Conditioning Regimen Workshop: Defining the Dose Spectrum. Report of a Workshop Convened by the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Mar;15(3):367–9.
53. Kassim AA, Chinratanalab W, Ferrara JLM, Mineishi S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemias: 'what is the best recipe?' *Bone Marrow Transplant*. 2005 Oct 1;36(7):565–74.
54. Bacigalupo A. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;1628–33.

55. Langenhorst JB, Van Kesteren C, Van Maarseveen EM, Dorlo TPC, Nierkens S, Lindemans CA, et al. Fludarabine exposure in the conditioning prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts outcomes. *Blood Adv.* 2019 Jul 23;3(14):2179–87.
56. Shimoni A, Shem-Tov N, Volchek Y, Danylesko I, Yerushalmi R, Nagler A. Allo-SCT for AML and MDS with treosulfan compared with BU-based regimens: reduced toxicity vs reduced intensity. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Oct;47(10):1274–82.
57. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, Yeshurun M, Yerushalmi R, Avigdor A, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. *Leukemia* 2006; 20: 322 -- 328.
58. Danylesko I, Shimoni A, Nagler A. Treosulfan-based conditioning before hematopoietic SCT: more than a BU look-alike. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Jan;47(1):5–14.
59. Spyridonidis A. Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. *Bone Marrow Transplantation.* 2020 Jan 16;1114–25.
60. Konuma T, Kanda J, Uchida N, Nishijima A, Tanaka M, Ozawa Y, et al. Intensified conditioning regimens improved disease-free survival and engraftment after unrelated single-unit cord blood transplantation but not after matched sibling or matched unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol.* 2023 Feb;41(1):147–58.

61. Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2014 Jun 5;123(23):3664–71.
62. Armand P, Gibson CJ, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012 Jul 26;120(4):905–13.
63. Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, Szeto KC, Hoffmeister L, et al. Mucositis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cohort Study of Methotrexate- and Non-Methotrexate-Containing Graft-versus-Host Disease Prophylaxis Regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 May;11(5):383–8.
64. Shouval R, Kouniavski E, Fein J, Danylesko I, Shem-Tov N, Geva M, et al. Risk factors and implications of oral mucositis in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2019 Oct;103(4):402–9.
65. Sjö F, Hassan Z, Abedi-Valugerdi M, Giskevicius L, Nilsson C, Remberger M, et al. Myeloablative and immunosuppressive properties of treosulfan in mice. *Exp Hematol*. 2006 Jan;34(1):115–21.
66. Fein JA, Shimoni A, Labopin M, Shem-Tov N, Yerushalmi R, Magen H, et al. The impact of individual comorbidities on non-relapse mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2018 Aug;32(8):1787–94.
67. Potdar R, Varadi G, Fein J, Labopin M, Nagler A, Shouval R. Prognostic Scoring Systems in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Where Do We Stand? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Nov;23(11):1839–46.

68. Shouval R, Bonifazi F, Fein J, Boschini C, Oldani E, Labopin M, Raimondi R, Sacchi N, Dabash O, Unger R, Mohty M, Rambaldi A, Nagler A. Validation of the acute leukemia-EBMT score for prediction of mortality following allogeneic stem cell transplantation in a multi-center GITMO cohort. *Am J Hematol*. 2017 May;92(5):429-434.
69. Shouval R, Labopin M, Bondi O, Mishan-Shamay H, Shimoni A, Ciceri F, et al. Prediction of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Mortality 100 Days After Transplantation Using a Machine Learning Algorithm: A European Group for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party Retrospective Data Mining Study. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3144-51.

AUTEUR : Nom : FOLTZER Date de soutenance : 1 ^{er} juillet 2024 Titre de la thèse : Construction d'une nouvelle classification des conditionnements d'allogreffe selon la mucite Thèse – Médecine – Lille 2024 Cadre de classement : Hématologie DES + spécialité : Hématologie – Maladies du Sang Mots-clés : Conditionnements, Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, Mucite, Classification, Toxicité.	Prénom : Paul
Résumé : Contexte : Les classifications des conditionnements d'allogreffe sont imparfaites car elles prennent en considération des seuils définis de façon arbitraire. L'objectif de notre étude était de créer une classification de ces conditionnements basée sur un critère clinique, l'intensité de la mucite. Méthodes : Nous avons collecté de manière rétrospective les données de 214 patients traités par allogreffe de CSH dans notre centre de 2015 à 2022 pour une leucémie aiguë en 1 ^{ère} rémission complète. Résultats : Notre classification a mis en évidence le rôle prépondérant des agents alkylants dans le développement de la mucite. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation avec la survie, la rechute ou la NRM. Le taux de dysfonction du greffon évoluait de manière croissante et inversement proportionnelle à l'intensité de la mucite. Conclusion : Ces résultats suggèrent que notre classification basée sur l'intensité de la mucite peut être utile au médecin greffeur dans le choix des conditionnements d'allogreffe.	
<u>Composition du jury</u> Président : Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA Assesseurs : Monsieur le Professeur Nicolas SIMON Madame le Docteur Valérie COITEUX Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Paul CHAUVET	