

LIVRE DES RÉSUMÉS

DU 6 AU 8
NOVEMBRE
2019

19^e
CONGRÈS
DE
LA **SFGM-TC**

Cité des Congrès
de Nantes

• Communications orales	2
CO-I-1 - Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation for mantle cell lymphoma using reduced intensity conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide: a retrospective study on behalf of the SFGM-TC. <i>Thomas PAGLIARDINI (Marseille)</i>	2
CO-I-2 - Sexual life, fertility and ovarian function in women after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. <i>Nathalie FORGEARD (Paris)</i>	3
CO-I-3 - PTCY + ATG compared to PTCY alone as GVHD prophylaxis for peripheral blood stem cells allotransplant is associated with significant lower incidence of acute GVHD without increasing relapse or death by infection. <i>Patrice CHEVALLIER (Nantes)</i>	4
CO-I-4 - Compatibilité épitopique en greffes de cellules souches haplo-identiques : nouveau paramètre à prendre en compte pour la sélection du meilleur donneur. <i>Florent DELBOS (Nantes)</i> ...	5
CO-I-5 - Protéinoase alvéolaire après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : enquête nationale auprès des centres de greffe français 2000-2018. <i>Colas TCHERAKIAN (Suresnes)</i>	6
CO-II-1 - Prognostic value of lymphopenia and lymphocytosis after peripheral blood haplo-identical stem cell transplantation. <i>Yannick LE BRIS (Nantes)</i>	7
CO-II-2 - Non-myeloablative conditioning regimen before T-cell replete haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide for advanced lymphoma. <i>Catalina MONTES DE OCA (Marseille)</i>	9
CO-II-3 - Mechanisms of letermovir breakthrough during the french named patient program. <i>Stéphane GIRAULT (Limoges)</i>	10
CO-II-4 - Caractérisation de la perte de l'haplotype HLA spécifique du receveur en rechute après allogreffe haplo-identique. <i>Laetitia ANQUETIL (Lille)</i>	11
CO-II-5 - PTCY + ATG VS PTCY alone as GVHD prophylaxis for peripheral blood stem cells haplo-transplants: comparison of NK and T CELL effector reconstitution. <i>Christelle RETIERE (Nantes)</i>	12
CO-II-6 - Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients of 65 years or older: a monocenter analysis on 252 patients. <i>Raynier DEVILLIER (Marseille)</i>	13
CO-II-7 - Une lymphopénie profonde lors de l'administration du SAL n'est pas prédictive de la survie post-allogreffe conditionnée par analogues de purine et busulfan. <i>Maxime JULLIEN (Nantes)</i>	14
CO-III-1 - Évaluation d'un nouveau algorithme clinico-génomique sur la transplantation allogénique dans la leucémie aiguë myéloïde : expérience du plus grand service en Australie. <i>Manu JUNEJA (Melbourne)</i>	15
CO-III-2 - Alloplus : étude rétrospective de la SFGM TC concernant les résultats de l'allogreffe de CSH chez les patients séro-positifs VIH. <i>Ana BERCEANU (Besançon)</i>	16
CO-III-3 - Multipotent mesenchymal stromal cells for poor graft function after allogeneic hematopoietic cell transplantation - a multicenter prospective study. <i>Sophie SERVAIS (Liège)</i>	17
CO-III-4 - Incidence of anicteric veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS) and defibrotide efficacy following haematopoietic cell transplantation (HCT). <i>Virginie BOUVATIER (Lyon)</i>	18
CO-III-5 - Defibrotide pour des adultes atteints de maladie veino-occlusive / Syndrome d'obstruction sinusoidale (MVO/SOS) sévère ou très sévère après transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) : résultats intermédiaires de l'étude DEFIFRANCE. <i>Ibrahim YAKOUB-AGHA (Lille)</i>	19
• Posters	21
Allogreffe clinique adulte	21
Autogreffe	36
Thérapie cellulaire et médicaments de thérapie innovante dans le contexte de la greffe de CSH	48
Etudes translationnelles et expérimentales	52
Soins de support, sciences infirmières et paramédicales	54

CO-I-1

HAPLOIDENTICAL ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION FOR MANTLE CELL LYMPHOMA USING REDUCED INTENSITY CONDITIONING REGIMEN AND POST-TRANSPLANTATION CYCLOPHOSPHAMIDE: A RETROSPECTIVE STUDY ON BEHALF OF THE SFGM-TC.

PAGLIARDINI Thomas⁽¹⁾, **CASTAGNA Luca**^(1,2), **YAKOUB-AGHA Ibrahim**⁽⁶⁾, **GEHLKOPF Eve**⁽³⁾, **MAERTENS Johan**⁽⁴⁾, **BAY Jacques-Olivier**⁽⁵⁾, **POIRE Xavier**⁽⁷⁾, **FORCADE Edouard**⁽⁸⁾, **BEGUIN Yves**⁽⁹⁾, **CHEVALLIER Patrice**⁽¹⁰⁾, **NGUYENQUOC Stéphanie**⁽¹¹⁾, **SCHMIDT Aline**⁽¹²⁾, **LABUSSIÈRE-WALLET Hélène**⁽¹³⁾, **CHARBONNIER Amandine**⁽¹⁴⁾, **SUAREZ Felipe**⁽¹⁵⁾, **GUILLELM Gaëlle**⁽¹⁶⁾, **BULABOIS Claude Eric**⁽¹⁷⁾, **CHALANDON Yves**⁽¹⁸⁾, **LOSCHI mickael**⁽¹⁹⁾, **MALFUSON Jean-Valère**⁽²⁰⁾, **HUYNH Anne**⁽²¹⁾, **DULERY Remi**⁽³¹⁾, **GYAN Emmanuel**⁽²²⁾, **TURLURE Pascal**⁽²³⁾, **BOURHIS Jean-Henri**⁽²⁴⁾, **MARCHAND Tony**⁽²⁵⁾, **BILGER Karin**⁽²⁶⁾, **MAURY Sebastien**⁽²⁷⁾, **MAILLARD Natacha**⁽²⁸⁾, **RUBIO Marie-Thérèse**⁽²⁹⁾, **ROBIN Marie**⁽³⁰⁾, **BLAISE Didier**⁽¹⁾, **DEVILLIER Raynier**⁽¹⁾

(1) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE; (2) Humanitas Cancer Center, Rozzano, Italy, Milan, ITALIE; (3) Montpellier University Hospital, Montpellier, France., Montpellier, FRANCE; (4) Leuven University Hospital, Leuven, Belgium., Leuven, BELGIQUE; (5) Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont-Ferrand, France., Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont-Ferrand, France., FRANCE; (6) Lille University Hospital, Lille, France., Lille, FRANCE; (7) Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium, Bruxelles, BELGIQUE; (8) Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France., Bordeaux, FRANCE; (9) Liège University Hospital, Liège, Belgium., Liège, BELGIQUE; (10) Nantes University Hospital, Nantes, France., Nantes, FRANCE; (11) Pitié Salpêtrière University Hospital, Paris, France., Paris, FRANCE; (12) Angers University Hospital, Angers, France., Angers, FRANCE; (13) Lyon-Sud University Hospital, Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon France., Lyon-Sud, FRANCE; (14) Amiens University Hospital, Amiens, France., Amiens, FRANCE; (15) Necker University Hospital, Paris, France., Paris, FRANCE; (16) Brest University Hospital, Brest, France., Brest, FRANCE; (17) Grenoble University Hospital, Grenoble, France., Grenoble, FRANCE; (18) Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland., Genève, SUISSE; (19) Nice University Hospital, Nice, France., Nice, FRANCE; (20) Percy Hospital, Clamart, France., Clamart, FRANCE; (21) Toulouse University Hospital, Toulouse, France., Toulouse, FRANCE; (22) Tours University Hospital, Tours, France., tours, FRANCE; (23) Limoges University Hospital, Limoges, France., Limoges, FRANCE; (24) Gustave Roussy University Hospital, Paris, France., Paris, FRANCE; (25) Rennes University Hospital, Rennes, France., Rennes, FRANCE; (26) Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France., Strasbourg, FRANCE; (27) Henri Mondor University Hospital, Paris, France., Paris, FRANCE; (28) Poitiers University Hospital, Poitiers, France., Poitiers, FRANCE; (29) Nancy University Hospital, Vandoeuvre-les-Nancy, France., Nancy, FRANCE; (30) Saint-Louis University Hospital, Paris, France., Paris, FRANCE; (31) Saint-Antoine University Hospital, Paris, France, Paris, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Patients with relapsed or refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) have poor long-term survival. For them, allogeneic stem cell transplant (allo-SCT) may be a curative option, but is limited by the availability of a matched related (MRD) or unrelated (URD) donor. The use of a haploidentical donor (HRD) could overcome this issue, but has not yet been extensively analyzed.

MATÉRIEL & MÉTHODE

This retrospective analysis from the SFGM-TC and Humanitas Cancer Center (HCC, Milano) aims to evaluate the outcome of Haplo-SCT in MCL patients. Selection criteria were: first allo-SCT between 2010 and 2017; reduced intensity conditioning regimen (RIC); T cell replete haplo-SCT; and post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy). We performed a match-paired analysis using a propensity score calculation to match the HRD group with two cohorts of patients undergoing MRD or URD allo-SCT in the same period. Age, disease status at the time of allo-SCT, prior autologous-SCT (auto-SCT), and stem cell source were used to match patients from HRD with MRD and URD in a 1:1 and 1:2 ratio, respectively ("matchit" R package). We performed univariate and multivariate analysis (Cox model including age, disease status at the time of allo-SCT, prior auto-SCT, donor type and stem cell source).

RÉSULTATS

We included 181 patients (26 HRD; 63 MRD, 92 URD). Once matched, we analyzed 104 patients (26 HRD; 26 MRD; 52 URD) with a median follow-up of 25 months (1-100). In the HRD group, median age was 62 years (77% were ≥ 60) and 15% were not in CR at haplo-SCT. After the matching process, no significant difference in baseline characteristics was observed except in graft source (Bone Marrow: HRD=31%; MRD=8%, URD=5%, $P=.005$). Haplo-SCT lead to 50% of grade II-IV acute GVHD (aGVHD) and 12% of grade III-IV aGVHD, without significant difference with MRD and URD groups (grade II-IV: MRD=40%, URD=38% ; grade III-IV: MRD=15%; URD=12%). Compare to HRD, the cumulative incidence of both all grades and extensive (ext) 2 years chronic GVHD (2y-cGVHD) were significantly higher in the MRD and URD group (2y-cGVHD: All grades: HRD=18%, MRD=55%, $P=.019$; URD=42%, $P=.003$; ext: HRD=8% MRD=37%, $P=.022$; URD=32%, $P=.015$). Multivariate analyses confirmed that the risks of both all grades and extensive cGVHD were significantly lower in the HRD group (cGVHD: All grades: HR[MRD]=5.26, $P=.009$; HR[URD]=3.43, $P=.038$; Ext: HR[MRD]=5.58, $P=.042$; HR[URD]=4.51, $P=.058$). In the HRD group, at 2 years, cumulative incidence of relapse (CIR), non relapse mortality (NRM),

progression free survival (PFS) and overall survival (OS) probabilities were 17%, 29%, 54%, 52, respectively. The corresponding values for MRD [URD] were 30% [8%], 24% [37%], 46% [55%], 52% [58%], without significant difference. Finally, HRD group had trend for better GVHD-relapse free survival (2y-GRFS: HRD=51%; MRD=24%, P=.029; URD=30%, P=.113) confirmed with multivariate analysis (HR[MRD]=2.24, P=.049; HR[URD]=1.65, P=.180).

DISCUSSION

Our results show that in the setting of RIC-allo-SCT for high risk MCL patients, the use of a HRD is a valuable alternative in absence of MRD or URD.

CONCLUSION

PT-Cy haplo-SCT results in lower risk of chronic GVHD without impairing overall outcome and leading to promising GRFS.

CO-I-2

SEXUAL LIFE, FERTILITY AND OVARIAN FUNCTION IN WOMEN AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT.

FORGEARD Nathalie ⁽¹⁾, **JESTIN Matthieu** ⁽¹⁾, **VEXIAU Dominique** ⁽⁵⁾, **CHEVILLON Florian** ^(1,3), **PEFFAULT DE LATOUR Régis** ^(2,3), **ROBIN Marie** ⁽²⁾, **SICRE DE FONTBRUNE Flore** ⁽²⁾, **XHAARD Alienor** ⁽²⁾, **MICHONNEAU David** ^(2,3), **BOISSEL Nicolas** ^(1,3), **POIROT Catherine** ^(1,4), **DHEDIN Nathalie** ⁽¹⁾

(1) *Hôpital Saint Louis, Hématologie Adolescents et Jeunes Adultes, Paris, FRANCE* ; (2) *Hôpital Saint Louis, Hématologie-Greffe, Paris, FRANCE* ; (3) *Université de Paris, Paris, FRANCE* ; (4) *Sorbonne Université, Paris, FRANCE* ; (5) *Hôpital Lariboisière, Département de diabétologie et endocrinologie, Paris, FRANCE*

INTRODUCTION/OBJECTIF

Infertility is a major late effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The aim of this study was to evaluate sequelae of disease and transplant on fertility, affective and sexual life in female recipients.

MATÉRIEL & MÉTHODE

This unicentric prospective study was conducted from 2014 to 2016 in Saint Louis Hospital (Paris, France). Women had to be a) aged > 18 y with a minimal follow-up of 2 years after HSCT b) aged < 35 y at HSCT c) in persistent complete remission of their hematological disease. In the first part of the study, data related to affective, sexual life and pregnancies were collected by self-reported surveys. The second part, restricted to patients < 40 y at inclusion, evaluated post-transplant ovarian function by hormonal dosages. The study was approved by an institutional review board.

Premature ovarian failure (POF) was defined by amenorrhea and follicle stimulating hormone >25 IU/L.

Sixty-three patients were included at a median age of 31.3 years [IQR, 24.9-37.3]: 58 completed the survey and 34 were evaluated for ovarian function. Eight patients had already had children before HSCT. Median age at HSCT was 23.4 years [IQR, 18.3-28], 29 (46%) patients were transplanted for acute leukemia and 16 (25%) for aplastic anemia. Conditioning regimen was myeloablative (MAC) in 39 patients (62%), reduced (RIC) in 22 (35%) and sequential in 2 (3%). Seventeen patients (27%) benefited from a fertility preservation procedure (82% performed after 2004): ovarian tissue cryopreservation alone (n=7) or associated with oocyte cryopreservation (n=9). Thirty-two (51%) patients had chronic GVHD and 16 (44% of assessed patients) gynecologic GVHD.

RÉSULTATS

Fifty patients (86%) reported hypoestrogenism symptoms, mainly vaginal dryness (n=44, 76%) and hot flashes (n=32, 55%). Forty-four patients (76%) reported negative impact of transplant on their sexual life: 18 (31%) a decrease in libido, 17 (29%) dyspareunia, 14 (24%) highlighted a relationship between physical sequelae and sexuality, and 19 (33%) reported a loss of self-confidence. Twenty-seven patients (47%) indicated that disease and treatments had modified their desire for pregnancy, mainly for fear of relapse and disease transmission.

Most patients (n=56, 97%) were treated with hormone replacement therapy (HRT). Thirty-six patients (64%) temporarily interrupted their HRT, with 14 (39%) experiencing return of menses. POF was diagnosed in 25 of the 34 (74%) patients evaluated: 19/20 (95%) after MAC, 6/12 (50%) after RIC and none after sequential.

Sixteen patients (27%) expressed a desire for pregnancy after transplant. In the whole population, 13 (21%) got actually pregnant: 8 naturally and 5 through medically assisted procreation. Natural pregnancies occurred in 2.6% (1/39) of patients after MAC, 22.7% (5/22) after RIC and 100% (2/2) after sequential regimen. Four patients resorted to oocytes donation and one had classical in vitro fertilization. Three women adopted children.

A univariate logistic regression analysis was performed to identify variables associated with post-transplant outcomes (Table 1).

DISCUSSION

This study highlights the major impact of disease and transplant on affective, sexual, and reproductive outcomes in women. RIC and sequential regimens allowed for post-transplant ovarian function preservation in more than 50% of patients.

CONCLUSION

Improvement of post-transplant fertility and management of treatment impact on sexual and affective life has to be a priority in long-term survivors of HSCT.

CO-1-3

PTCY + ATG COMPARED TO PTCY ALONE AS GVHD PROPHYLAXIS FOR PERIPHERAL BLOOD STEM CELLS ALLOTRANSPLANT IS ASSOCIATED WITH SIGNIFICANT LOWER INCIDENCE OF ACUTE GVHD WITHOUT INCREASING RELAPSE OR DEATH BY INFECTION.

CHEVALLIER Patrice⁽¹⁾, PETERLIN Pierre⁽¹⁾, GARNIER Alice⁽¹⁾, LE BOURGEOIS Amandine⁽¹⁾, MAHE Beatrice⁽¹⁾, DUBRUILLE Viviane⁽¹⁾, BLIN Nicolas⁽¹⁾, TOUZEAU Cyrille⁽¹⁾, GASTINNE Thomas⁽¹⁾, LOK Anne⁽¹⁾, TESSOULIN Benoit⁽¹⁾, LE BRIS Yannick⁽¹⁾, LE GOUILL Steven⁽¹⁾, MOREAU Philippe⁽¹⁾, GUILLAUME Thierry⁽¹⁾

(1) CHU Nantes, Nantes, France

INTRODUCTION/OBJECTIF

High-dose post-transplant cyclophosphamide (PTCY) is currently used for GVHD prophylaxis both in the matched and the haplo transplant settings. However, peripheral blood stem cells (PBSC) as source of graft are significantly associated with a higher incidence of GVHD after transplant with PTCY compared to the use of bone marrow, especially with haplodonors. New strategies are needed to decrease GVHD incidence in this setting.

MATÉRIEL & MÉTHODE

This retrospective study included 115 adults (males n=68, median age: 60 yo) allotransplanted with PTCY or PTCY+ATG in a single institution. Three conditionings were used: the Baltimore regimen (B, n=40, period: 11/2013-05/2017); the Clo-Baltimore regimen (Clo-B, n=37, period: 03/2014-04/2017), where fludarabine is replaced by clofarabine, and the CloB2A1 regimen (n=38, period: 05/2017-03/2019) with 1 day of ATG 2,5 mg/kg. B patients were younger (p=0.02) and mostly transplanted for lymphoid diseases (p<0.001). The median number of CD3+ T cells infused was significantly higher for CloB2A1 patients (p=0.008). All patients received PBSC as stem cell source at d 0 and PTCY 50 mg/kg/d, d +3 and +4 with cyclosporine and mycophenolate mofetyl as GVHD prophylaxis.

RÉSULTATS

The median follow-up was 42, 33 and 15 months for the B, Clo-B and CloB2A1 groups, respectively. Primary graft failure was significantly higher in the CloB2A1 group (at day+60: 22% (6 haplo, 1 10/10 and 1 9/10) vs B 5.2% (1 haplo, 1 10/10) vs Clo-B 0% (p=0.003). Similar 18-month survivals were observed for the three groups (B/Clo-B/CloB2A1): OS: 65% vs 67.1% vs 51.2%, p=0.27; DFS: 60% vs 56.7% vs 37.8%, p=0.20; GRFS (50% vs 37.8% vs 36.7%, p=0.63). The incidences of relapse and death as well as the causes of deaths (no more death by infection in the CLOB2A1 sub-group) were also comparable. Conversely, considering engrafted patients, the incidence of grade 2-4 acute GVHD was significantly lower in the CloB2A1 sub-group (19% vs B: 50% vs Clo-B: 51.4%, p=0.009) and despite higher numbers of CD3+ T cells infused in this group. The incidence of grade 3-4 acute GVHD and chronic GVHD (considering engrafted patients alive at day+100) was lower also in the CloB2A1 sub-group (6.2% vs 16.6% vs 13.5%, p=0.32 and 16% vs 29.4% vs 31%, p=0.51). Considering only haplotransplants, 18-month OS (p=0.95), DFS (p=0.98) and GRFS (p=0.39) were similar between the three groups (B: 57.1%, 50% and 35.7%; Clo-B: 60%, 53.5%, 35.7%; CloB2A1: 57.9%, 48.3%, 46.6%). The incidence of grade 2-4 acute GVHD remained significantly lower in the CloB2A1 haplo sub-group (p=0.01). Considering only matched transplants, 18-month survivals were significantly lower for the CLoB2A1 sub-group (OS: 44.4% vs B 83.3% vs Clo-B: 88.8%, p=0.05; DFS: 33% vs 83.3% vs 66.6%, p=0.008; GRFS: 22.2% vs 75% vs 44.4%, p=0.008).

DISCUSSION

The CloB2A1 + PTCY regimen does not appear to be a good platform, neither for haplotransplant nor for matched transplant since 1) the incidence of primary graft failure is relatively high for the former and 2) survivals are lower for the latter. However, this study shows that the addition of one day of ATG to PTCY decreases the incidence of GVHD after transplant without increasing the incidence of relapse or death by infection.

CONCLUSION

The use of ATG +PTCY should be tested in patients receiving PBSC haplo-transplant but with other conditioning regimens allowing for a good engraftment, such as Baltimore-based regimens.

CO-I-4**COMPATIBILITE EPIOTOPIQUE EN GREFFES DE CELLULES SOUCHES HAPLO-IDENTIQUES : NOUVEAU PARAMETRE A PRENDRE EN COMPTE POUR LA SELECTION DU MEILLEUR DONNEUR.**

DELBOS Florent⁽¹⁾, **BOUSSAMET Léo**⁽³⁾, **GEFFARD Estelle**⁽³⁾, **VINCE Nicolas**⁽³⁾, **GUILLAUME Thierry**⁽²⁾, **PETERLIN Pierre**⁽²⁾, **LE BOUGELOIS Amandine**⁽²⁾, **GARNIER Alice**⁽²⁾, **GOURAUD Pierre Antoine**⁽³⁾, **CESBRON Anne**⁽¹⁾, **CHEVALLIER Patrice**⁽²⁾

(1) *Etablissement Français du Sang Centre Pays de la Loire- Laboratoire HLA, Nantes, FRANCE;* (2) *Service d'Hématologie clinique, CHU Hotel Dieu, Nantes, FRANCE;* (3) *Centre de recherche en Transplantation et Immunologie, Inserm UMR 1064, ITUN, Université de Nantes, Nantes, FRANCE*

INTRODUCTION/OBJECTIF

De récentes études ont montré une supériorité de la compatibilité épitopique (CE) par rapport à la compatibilité allélique HLA classique pour l'évaluation du risque immunologique en transplantation rénale (association avec le risque de rejet humoral et la survie du greffon). L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact de la CE sur le risque de rechute et l'incidence de la GVH (Graft-Versus-Host) après greffes de cellules souches hématopoïétiques haplo-identiques (HST).

MATERIEL & METHODE

Le nombre d'incompatibilité épitopique (IE) a été déterminé dans une cohorte de 56 patients ayant reçu une greffe haplo-identique à Nantes avec de l'Endoxan post greffe de novembre 2013 à mai 2017 via le programme HLA-EPI (<http://hla.univ-nantes.fr>). Tous ces patients ont reçu le même conditionnement atténué et des cellules souches périphériques. Les typages HLA A-B-C-DRB1-DQB1-DQA1 (haute résolution) des couples donneur/receveur ont été pris en compte. Aucun de ces patients n'avaient des anticorps HLA dirigés contre le donneur en pré-greffe.

RESULTATS

Le nombre total d'IE varie de 14 à 87 (médiane 56) dans le sens HVG (Host-Versus-Graft) et de 13 à 76 (médiane 42) dans le sens GVH. Aucune association significative entre le nombre d'IE et la rechute, ainsi que sur l'incidence de la GVH et la survie globale n'a été observée et ce quel que soit le type d'épitope pris en compte (total ou vérifié), le sens du matching épitopique et la classe (HLA I ou II). Cependant, le nombre d'IE total dans le sens HVG semble être associé à la GVH chronique en univariée et en multivariée ($p=0.05$ et $p=0.08$ respectivement) (Tableau 1). Le nombre d'IE est corrélé avec le nombre de mismatch allélique (R^2 de 0.42 à 0.69) mais la disparité est bien plus importante qu'avec ces derniers (2 à 6 mismatches HLA).

Impact du nombre total d'IE sens HVG:		Impact du nombre total d'IE sens GVH	
Survie globale :		Survie globale :	
Analyse univariée	Analyse multivariée	Analyse univariée	Analyse multivariée
$p=0,56$	$p=0,81$	$p=0,59$	$p=0,77$
Rechute :		Rechute :	
Analyse univariée	Analyse multivariée	Analyse univariée	Analyse multivariée
$p=0,93$	$p=0,85$	$p=0,79$	$p=0,72$
GVH aigue :		GVH aigue :	
Analyse univariée	Analyse multivariée	Analyse univariée	Analyse multivariée
$p=0,55$	$p=0,59$	$p=0,63$	$p=0,64$
GvH chronic		GvH chronic	
Analyse univariée	Analyse multivariée	Analyse univariée	Analyse multivariée
$p=0,05$	$p=0,08$	$p=0,10$	$p=0,13$

Tableau 1

DISCUSSION

Le nombre de patient étudié est trop faible pour pouvoir évaluer efficacement l'impact du matching épitopique HLA en greffe haplo-identique.

CONCLUSION

Pour autant, celui-ci semble plus sensible que le matching allélique classique pour apprécier la compatibilité entre donneur et receveur. Il est nécessaire d'augmenter la cohorte de patients afin de déterminer si ce paramètre doit être pris en compte pour la sélection du meilleur donneur haplo-identique.

CO-I-5

PROTEINOSE ALVEOLAIRE APRES ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÏTIQUES : ENQUETE NATIONALE AUPRES DES CENTRES DE GREFFE FRANÇAIS 2000-2018.

SALVATOR Hélène⁽¹⁾, MAILLARD Natacha⁽⁴⁾, BERGERON Anne⁽³⁾, NGUYEN-QUOC Stephanie⁽²⁾, SOUCHET Laetitia⁽²⁾, GUENOUNOU Sarah⁽⁵⁾, RUBIO Marie-Thérèse⁽⁶⁾, ROBIN Marie⁽³⁾, CATHERINOT Emilie⁽¹⁾, GIVEL Claire⁽¹⁾, CHABROL Alexandre⁽¹⁾, ELISABETH Longchamp⁽¹⁾, ZEMOURA Leila⁽¹⁾, TCHERAKIAN Colas⁽¹⁾, COUDERC Louis-Jean⁽¹⁾

(1) Hôpital FOCH, Suresnes, FRANCE; (2) Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, FRANCE; (3) Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE; (4) CHU Poitiers, Poitiers, FRANCE; (5) Oncopole Toulouse, Toulouse, FRANCE; (6) Hôpital Brabois, CHRU Nancy, Nancy, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La protéinose alvéolaire (PAP) est une maladie rare caractérisée par l'accumulation de matériel lipoprotéique dans les alvéoles, secondaire à un dysfonctionnement des macrophages alvéolaires. La PAP peut être congénitale, auto-immune (anticorps anti GM-CSF) ou secondaire, en lien avec une toxicité médicamenteuse ou une hémopathie myéloïde par exemple. Les cas décrits de PAP secondaire survenant après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) sont peu nombreux. Nous décrivons les cas relevés par les centres français.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Age	64	49	66	69	30
Sexe	M	M	F	F	M
Tabagisme	actif	actif	sevré	passif	actif
Maladie hématologique	LAM4	LAM	Myélodysplasie-AREBII	LLC	LAM
Année de la greffe	2016	2015	2013	2013	2012
Statut hématologique au moment de la greffe	réponse complète	réponse complète	réponse partielle	réponse partielle	réponse complète
Type de greffon	CSP	CSP	CSP	CSP	moelle
Donneur	MMUD	MRD	MRD	MUD	MUD
Conditionnement de la greffe Intensité Type	MAC Busulfan, Fludarabine	RIC Busulfan, Fludarabine, Amsacrine, Cytarabine Cyclophosphamide	MAC Busulfan, Fludarabine Thymoglobuline	RIC Busulfan, Fludarabine Thymoglobuline	MAC Busulfan, Fludarabine
Délai greffe-PAP (jours)	30	8	1200	1460	2190
GVHc au moment du diagnostic de PAP			Cutanée sclérodermiforme	Cutanée sclérodermiforme	Cutanée sclérodermiforme
Facteur favorisant de PAP identifié	rejet de greffe	aplasie	ruxolitinib	rapamune	rapamune
Prise en charge thérapeutique	CS 1mg/kg Seconde greffe	CS 1mg/kg	Arret ruxolitinib	Arret rapamune	Arret rapamune
Infection respiratoire	Coronavirus		M. Abscessus		
Durée du suivi	28 mois	5 mois décès	32 mois	11 mois	6 mois

MATERIEL & METHODE

Par la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), l'ensemble des 43 centres français ont été interrogés quant au diagnostic de PAP en post allogreffe chez des sujets adultes pour la période Juin 2000 à Juin 2018. En Juin 2019, 5 cas de PAP post ACSH avaient été relevés dans 4 centres distincts. Recueil rétrospectif des données cliniques (hémopathie, type de greffe et conditionnement, immunosuppresseurs, symptômes respiratoires, infections concomitantes), radiologiques et biologiques (cytologie sanguine et du LBA, anticorps anti GM-CSF, microbio).

RESULTATS

Les caractéristiques cliniques des 5 patients sont résumés dans le Tableau 1. Deux patients ont développé une PAP précocement (< 30 jours) après ACSH chez des malades en aplasie et dans un contexte de rejet de greffe pour un patient. La symptomatologie respiratoire était aigue avec fièvre et oxygéno-requérance. Un patient présentait une infection à Coronavirus. Un traitement par corticostéroïdes 1mg/kg était débuté. L'évolution respiratoire était rapidement favorable après seconde greffe et sortie d'aplasie (10 et 30 jours). Chez 3 autres malades, la PAP est survenue tardivement après l'ACSH (> 3 ans). Les symptômes respiratoires étaient d'installation progressive. Une patiente présentait une infection pulmonaire concomitante à M. Abscessus. L'imputabilité d'un traitement immunosuppresseur, prescrit pour une GVH extra-thoracique, était suspectée : rapamune (n=2), ruxolitinib (n=1). Ce traitement était interrompu, permettant une amélioration clinique et radiologique sans co-prescription de corticostéroïdes.

Le diagnostic de PAP était fait sur une biopsie pulmonaire chirurgicale pour une patiente et sur l'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) chez les 4 autres patients (liquide laiteux 2/4, matériel extracellulaire granuleux 2/4, coloration PAS+ 4/4). La recherche d'anticorps anti GM-CSF était négative chez les 4 patients testés. Le scanner thoracique révélait des opacités en verre dépoli et des épaississements des septas chez 5/5 malades. Des images de crazy-paving étaient visibles chez 2/5 patients. Le scanner thoracique s'améliorait après une prise en charge spécifique mais des images séquellaires persistaient à distance pour 3/5 patients. Aucun malade n'a nécessité de LBA thérapeutique. Un patient est décédé 5 mois après la greffe dans un contexte de GVH digestive sévère.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Age	64	49	66	69	30
Sexe	M	M	F	F	M
Tabagisme	actif	actif	sevré	passif	actif
Maladie hématologique	LAM4	LAM	Myélodysplasie-AREBII	LLC	LAM
Année de la greffe	2016	2015	2013	2013	2012
Statut hématologique au moment de la greffe	réponse complète	réponse complète	réponse partielle	réponse partielle	réponse complète
Type de greffon	CSP	CSP	CSP	CSP	moelle
Donneur	MMUD	MRD	MRD	MUD	MUD
Conditionnement de la greffe Intensité Type	MAC Busulfan, Fludarabine	RIC Busulfan, Fludarabine, Amsacrine, Cytarabine Cyclophosphamide	MAC Busulfan, Fludarabine Thymoglobuline	RIC Busulfan, Fludarabine Thymoglobuline	MAC Busulfan, Fludarabine
Délai greffe-PAP (jours)	30	8	1200	1460	2190
GVHc au moment du diagnostic de PAP			Cutanée sclérodermiforme	Cutanée sclérodermiforme	Cutanée sclérodermiforme
Facteur favorisant de PAP identifié	rejet de greffe	aplasie	ruxolitinib	rapamune	rapamune
Prise en charge thérapeutique	CS 1mg/kg Seconde greffe	CS 1mg/kg	Arret ruxolitinib	Arret rapamune	Arret rapamune
Infection respiratoire	Coronavirus		<i>M. Abscessus</i>		
Durée du suivi	28 mois	5 mois décès	32 mois	11 mois	6 mois

DISCUSSION

La survenue de PAP en post allogreffe de CSH est peu fréquente. Les 5 cas observés permettent de distinguer deux situations cliniques différentes : précoce et aigue en période d'aplasie, tardive et progressive en relation possible avec une toxicité médicamenteuse.

CONCLUSION

Dans tous les cas, l'évolution a été favorable après prise en charge du facteur favorisant. Un traitement par stéroïdes ne semble pas nécessaire à la résolution de l'affection respiratoire lorsqu'un facteur causal est identifié.

CO-II-1

PROGNOSTIC VALUE OF LYMPHOPENIA AND LYMPHOCYTOSIS AFTER PERIPHERAL BLOOD HAPLO-IDENTICAL STEM CELL TRANSPLANTATION.

LE BRIS Yannick⁽¹⁾, THIERRY Guillaume⁽¹⁾, DEBORD Camille⁽¹⁾, PETERLIN Pierre⁽¹⁾, WUILLEME Soraya⁽¹⁾, BRESSOLLETTE Céline⁽¹⁾, LE BOURGEOIS Amandine⁽¹⁾, GARNIER Alice⁽¹⁾, FANTOU Aurélie⁽¹⁾, MÉNARD Audrey⁽¹⁾, ROBILLARD Nelly⁽¹⁾, LE GOUILL Steven⁽¹⁾, IMBERT Berthemarie⁽¹⁾, BÉNÉ Marie-Christine⁽¹⁾, CHEVALLIER Patrice⁽¹⁾

(1) CHU Nantes, Nantes, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Chronic expansion of large granular lymphocytes (LGL) has been reported after classical matched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (SCT) with bone marrow, peripheral (PB) or cord blood (CB) as source of graft. Little is known of the impact of the duration of lymphopenia and LGL expansions in haplo-SCT with post-transplant cyclophosphamide (PTCy).

MATÉRIEL & MÉTHODE

The study included 85 adult patients (pts) who received a haplo-SCT for hematological diseases. The 3 conditioning regimen used were Baltimore (n=28), Clo-Baltimore (n=28) or CloB2A1 (n=29). All pts received mobilized PB as SC source on d0 and PTCY 50 mg/kg/d on d+3 and +4 with cyclosporine and mycophenolate mofetyl as GVHD prophylaxis. All pts provided informed consent for data collection.

The patients with primary graft failure (n=6) or dead before 3 months (mo) post-SCT were excluded (n=7). Data were analyzed considering viral reactivation episodes (CMV, EBV, HHV6 or BK virus), acute or chronic GVHD, relapse and survival.

RÉSULTATS

The study included 72 adults treated with haplo-SCT (43 males, median age 59 yo) with a median follow-up of 31 mo for alive patients. Most pts had a myeloid disease (64%) and 57% were in complete remission at the time of haplo-SCT. The median duration of lymphopenia (<1.5x10⁹/L) was 6 mo (1-49), significantly shorter in pts with a CloB2A1 conditioning (151d vs. Baltimore 293d vs. Clo-Baltimore 387d, p=0.003) or with CMV reactivation (138d vs 361d, p<0.0001).

Brisk LGL expansion (>4x10⁹/L) was characterized morphologically in 10 pts, of donor origin in the 9 pts tested. It occurred at a median of 5 mo (2-8), whatever the GVHD prophylaxis. These pts had a shorter duration of lymphopenia (4 vs 10 mo, p=0.0002). The median duration of LGL expansion was 6 mo (0.1-22) with a median lymphocyte count of 5.8x10⁹/L (4.3-19.4).

Immunophenotyping disclosed expansions of NK-cells (n=2), CD8+CD4- T-cells (n=6) or CD4-CD8-TCR gd T-cells (n=2). They were oligoclonal (n=4) or monoclonal (n=3). A recipient CMV+ status was strongly associated with the onset of LGL expansion (89% vs 20%, p=0.0001) and CMV reactivation (35% vs 4%, p=0.001) but not with that of other viruses. Grade 2-4 acute and chronic GVHD were not correlated with LGL expansion.

ROC curve analyses identified that pts with more than 216 d of lymphopenia (AUC=0.83, p<0.001) had a better 2y disease-free survival (DFS) (77% vs 38%, p=0.0008) and 2y overall survival (OS) (81% vs 45%, p=0.0006) (Fig. 1). LGL expansion was associated with a significantly lower incidence of relapse (10% vs 50%, p=0.03), better 2y-DFS (86% vs. 51%, p=0.05) and a trend towards a better 2y-OS (86% vs. 54%, p=0.1). Only 1 of these pts has relapsed and died of transplant-related mortality. Neither the recipient's CMV status nor CMV reactivation influenced DFS or OS. Multivariate analysis showed that the disease risk index score⁽¹⁾, lymphopenia (>216 days) and LGL expansion, but not age (> 60yo), were independently associated with a better DFS and OS (p<0.0001).

DISCUSSION

A shorter duration of lymphopenia after haplo-SCT confers unexpectedly shorter survivals, suggesting the expansion of non-allo-reactive T-cells with a reduced graft versus leukemia effect.

CONCLUSION

LGL expansion (14%) is not a rare event after haplo-SCT, mainly involves CD8+ T-cells, occurs preferably in CMV+ recipients or in pts with CMV reactivation. It is associated with a favorable outcome, similar to that observed in matched and CB SCT.

BIBLIOGRAPHIE

1. Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME, Maziarz RT, Antin JH, Soiffer RJ, Weisdorf DJ, Rizzo JD, Horowitz MM, Saber W. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2014 Jun 5;123(23):3664-71.

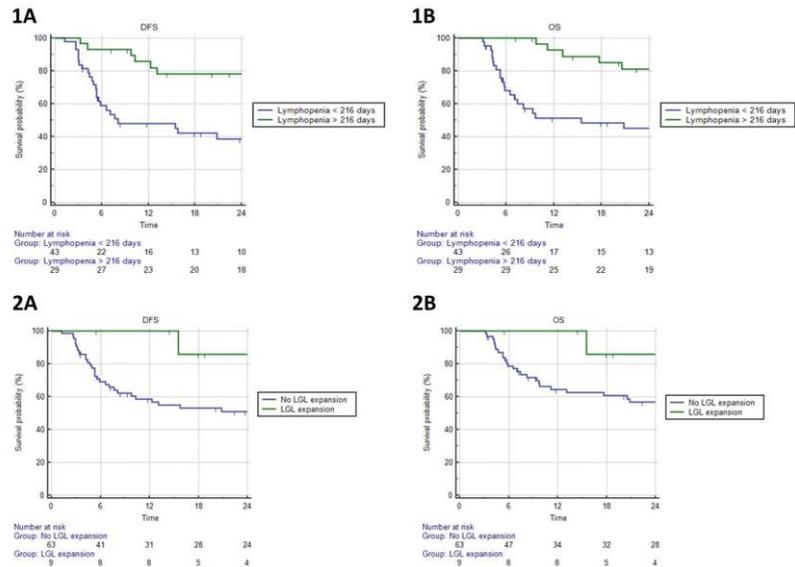


Figure : Impact on DFS (1A, 2A) and OS (1B, 2B) of the duration of lymphopenia (1A, 1B) and of LGL expansion (2A, 2B)

CO-II-2**NON-MYELOABLATIVE CONDITIONING REGIMEN BEFORE T-CELL REPLETE HAPLOIDENTICAL TRANSPLANTATION WITH POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE FOR ADVANCED LYMPHOMA.**

MONTES DE OCA Catalina⁽¹⁾, **PAGLIARDINI Thomas**⁽¹⁾, **BRAMANTI Stefania**⁽²⁾, **FURST Sabine**⁽¹⁾, **SCHIANO Jean Marc**⁽¹⁾, **HARBI Samia**⁽¹⁾, **AURRAN Thérèse**⁽¹⁾, **GRANATA Angela**⁽¹⁾, **COSO Diane**⁽¹⁾, **MAISANO Valerio**⁽¹⁾, **STOPPA Anne Marie**⁽¹⁾, **BELMECHER Nawel**⁽¹⁾, **CHABANNON Christian**⁽¹⁾, **LAMARIE Claude**⁽¹⁾, **CALMELS Bories**⁽¹⁾, **CARMELO Carlo-Stella**⁽²⁾, **LEGRAND Fezeh**⁽¹⁾, **BOUABDALLAH Reda**⁽¹⁾, **SANTORO Armando**⁽²⁾, **BLAISE Didier**⁽¹⁾, **CASTAGNA Luca**^(1,2), **DEVILLIER Raynier**⁽¹⁾

(1) IPC, Marseille, France; (2) HUMANITAS, Rozzano, Italie

INTRODUCTION/OBJECTIF

Allogeneic transplantation (allo-HSCT) is a curative treatment for patients with advanced lymphoma. Haploidentical (haplo-SCT) transplantation extended the accessibility to allo-HSCT, overcoming the issue of donor availability. However, alternative donor allo-HSCT is still considered at higher risk of non-relapse mortality due to the HLA disparity and thus an anticipated higher incidence of GVHD. In this context, the use of a non myeloablative conditioning (NMAC) regimen combined with post transplantation cyclophosphamide (PT-Cy) based GVHD prophylaxis may reduce procedure related toxicity. The aim was to evaluate the toxicity and efficacy of haplo-SCT using NMAC with PT-Cy in advanced lymphoma patients.

MATÉRIEL & MÉTHODE

We here report the retrospective experience of a bicentric transplantation program. We analyzed a cohort of lymphoma patients undergoing Haplo-SCT and homogeneously receiving NMAC and PT-Cy. Inclusion criteria were: 1) first allo-HSCT for advanced lymphoma between 2009 and 2018; 2) haploidentical donor; 3) NMAC (fludarabine cyclophosphamide and 2 gray TBI GVHD prophylaxis consisted of PT-Cy day+3 and +4, cyclosporine A and MMF starting from day +5. Multivariate analyses included age, disease type (NHL vs HL), HCT-CI (< vs ≥ 3), graft source (PBSC vs BM), disease status at haplo-SCT (CR vs other).

RÉSULTATS

One hundred forty seven patients (73 NHL; 74 HL) with a median age of 46 years (range: 19-71) were included. PBSC (peripheral blood stem cell) was used as graft source in 96 patients (65%). Patients received a median number of 3 conventional chemotherapy lines before haplo-SCT (1-8). Sixty-five (44%) had relapse after Auto-HCT. At the time of haplo-SCT, 96 patients (66%) were in complete remission. The cumulative incidences of day+100 grade 2-4 and 3-4 acute GVHD were 30% and 3%, respectively. The cumulative incidences of 2-year chronic and moderate or severe chronic GVHD were 13% and 8%, respectively. With a median follow up of 39 months (6-114), 2-year NRM was 14%, with a trend for higher risk in patients with HCT-CI ≥ 3 (HR 0.39, 95CI [0.15-1.04] p = 0.061) while age was not associated with an increased risk of NRM (HR 1.01, 95CI [0.98-1.05], p = 0.450). Two-year cumulative incidence of relapse (CIR) was 21% and 18% in HL and NHL patients, respectively. Disease status at the time of haplo-SCT was strongly associated with relapse (HR 2.99, 95CI [1.41-6.35], p = 0.004) In HL patients, 2-year PFS, OS and GRFS were 65%, 77% and 57%, respectively, while corresponding values in NHL patients were 65%, 69% and 55%, respectively. Two-year PFS and GRFS were significantly higher in patients who underwent haplo-SCT in CR (PFS: CR vs. no CR: 72% vs. 55%, p=0.045; GRFS: CR vs. no CR: 63% vs. 42%, p=0.010). There was a trend for better 2-year OS in CR (OS: CR vs. no CR: 78% vs. 63%, p=0.063).

DISCUSSION

We confirm the feasibility of haplo-SCT using NMAC and PT-Cy with low incidence of GVHD (notably severe forms) and NRM. In addition, we observed a relatively low incidence of relapse (19%) in this cohort of heavily pretreated patients, underlining a potent graft-versus-lymphoma effect after haplo-SCT, leading to promising survivals, including high rate of GRFS (>50%), suggesting a preserved long term quality of life in survivors.

CONCLUSION

We conclude that NMAC haplo-SCT with PT-Cy should be considered as a valuable curative option for advanced lymphoma patients, with a favorable toxicity profile and promising long term survival.

CO-II-3**MECHANISMS OF LETERMIVIR BREAKTHROUGH DURING THE FRENCH NAMED PATIENT PROGRAM.**

ALAIN Sophie^(1,10), **GIRAULT Stéphane**⁽⁴⁾, FEGHOUL Linda⁽³⁾, LEPILLER Quentin⁽⁵⁾, FROBERT Emilie⁽⁶⁾, MICHONNEAU David⁽⁷⁾, BERCEANU Ana⁽⁹⁾, DUCASTELLE-LEPRETRE Sophie⁽⁸⁾, TILLOY Valentin⁽¹⁰⁾, GUERIN Emilie⁽¹⁰⁾, LE GOFF Jérôme⁽³⁾, HANTZ Sébastien⁽¹⁾, PEYTAVIN Gilles⁽¹¹⁾

(1) Centre National de référence des Herpesvirus, laboratoire de microbiologie, CHU de Limoges, Limoges, FRANCE; (2) Service d'hématologie, CHU Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE; (3) Laboratoire de Virologie, CHU Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE; (4) Service d'hématologie, CHU de Limoges, Limoges, FRANCE; (5) Laboratoire de virologie, CHU de Besançon, Besançon, FRANCE; (6) Laboratoire de Virologie Est, CBPE, Lyon, FRANCE; (7) Service d'hématologie, CHU Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE; (8) Service d'Hématologie, CHU E Herriot, Lyon, FRANCE; (9) Service d'Hématologie, CHU de Besançon, Besançon, FRANCE; (10) Unité de Bioinformatique et génomique médicale, CHU de Limoges, Limoges, FRANCE; (11) Laboratoire de Pharmacologie, CHU Hôpital Bichat, Limoges, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le letermovir, un inhibiteur de terminase, a récemment démontré son efficacité clinique en prophylaxie du CMV chez les receveurs de cellules souches (Marty, NEJM, 2017). Il était disponible en ATU de novembre 2017 à Décembre 2018 pour les receveurs de cellules souches à haut risque d'infection à CMV, en prophylaxie primaire ou secondaire en cas de toxicité des antiviraux actuels, de résistance ou de récurrence. Le letermovir a été administré pendant 100 jours à la dose la plus élevée (480mg par jour ou 240mg si la cyclosporine était co-administrée). Parmi 187 patients exposés nous analysons ici 4 cas d'échappement au letermovir avec et sans résistance.

MATERIEL & METHODE

Pour chaque patient, sur les échantillons disponibles, ont été pratiqués des dosages de letermovir et une recherche de variants résistants par séquençage sanger et NGS.

RESULTATS

Le premier patient a reçu le letermovir en prophylaxie primaire. Une interruption de traitement validée par le dosage plasmatique a rapidement conduit à l'émergence d'une mutation UL56 V236M dès la réintroduction du letermovir, malgré une bonne réponse Quantiféron CMV. Le deuxième patient a reçu le letermovir en prophylaxie secondaire et a développé une résistance rapide par mutation UL56 C325Y à la réintroduction du letermovir après une interruption pour traitement par foscarnet d'un herpès simplex résistant. Les dosages de letermovir sont restés bas chez ce patient. Le troisième patient a développé une résistance dans un contexte de répllication CMV persistante, puis rétinite traitée par foscarnet, sans résistance virologique. L'administration du letermovir en prophylaxie secondaire alors que la charge virale CMV était encore détectable a été suivie d'une négativation puis d'un échappement à la faveur d'une baisse des dosages sanguins de letermovir avec résistance UL56 C325Y. Le dernier cas est un échappement sans résistance au letermovir en prophylaxie secondaire avec des dosages de letermovir constamment en dessous de la valeur attendue (>1mg/l en résiduel) chez une patiente observante.

DISCUSSION

Ces 4 cas montrent l'intérêt du dosage du letermovir. L'émergence rapide de résistance à la reprise du traitement amène à s'interroger sur la cinétique d'élimination virale sous letermovir. Comprendre ces mécanismes permettra de mieux prévenir l'émergence de résistance, pour préserver ce nouvel anti-CMV.

CONCLUSION

Le letermovir est un nouvel antiviral puissant, mais dont la barrière génétique est encore mal connue. Son utilisation hors champ de la prophylaxie doit être surveillée. Tout échappement thérapeutique doit faire l'objet d'un génotype de résistance.

.....

CO-II-4

CARACTERISATION DE LA PERTE DE L'HAPLOTYPE HLA SPECIFIQUE DU RECEVEUR EN RECHUTE APRES ALLOGREFFE HAPLO-IDENTIQUE.

ANQUETIL Laetitia⁽¹⁾, CRACCO Pascale⁽¹⁾, ELSERMANS Vincent⁽¹⁾, LABALETTE Myriam⁽¹⁾, VARLET Pauline⁽¹⁾, TOP Isabelle⁽¹⁾

(1) CHRU Lille Laboratoire d'Immunologie, Lille (Nord (59)), France

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'allogreffe haplo-identique est une greffe réalisée entre un receveur et un donneur apparenté partageant un haplotype HLA. L'effet GvL (Greffe contre Leucémie) est principalement expliqué par l'alloréactivité des lymphocytes du donneur contre les cellules malignes exprimant l'haplotype HLA spécifique du receveur. Un mécanisme d'échappement immunitaire a été mis en évidence dans de récentes études correspondant à une perte de cet haplotype HLA (Figure 1). Ce mécanisme apparait de novo du fait de la forte pression immunologique et a été retrouvé dans une rechute sur trois après greffe haplo-identique.

L'objectif de notre étude est de tester des prélèvements réalisés au moment de la rechute après une greffe haplo-identique pour objectiver les rechutes avec perte HLA.

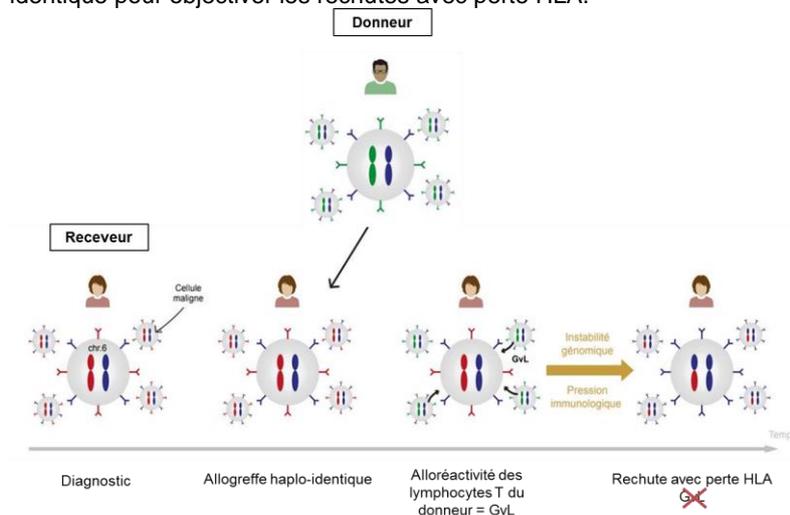


Figure 1

MATERIEL & METHODE

Nous avons sélectionné en rétro/prospectif les receveurs en rechute après une allogreffe haplo-identique entre 2014 et 2019 au CHU Lille. Pour mettre en évidence ou non une perte HLA au moment de la rechute, nous avons analysé les ADN de sang et/ou de moelle osseuse par PCR quantitative en temps réel en utilisant des sondes ciblant de manière spécifique les haplotypes HLA des receveurs. En cas d'absence de sondes, un typage par NGS (séquençage de nouvelle génération) a été réalisé. A la suite de ces tests, nous pouvons classer les patients en rechute classique, sans perte HLA, ou en rechute avec perte HLA.

RESULTATS

Sur les 7 patients inclus dans l'étude, 5 ont été analysés en PCR quantitative et 2 en NGS. Nous avons mis en évidence 40% (n=3) de rechutes avec perte HLA. De plus, nous avons également mis en évidence une perte HLA sur un prélèvement réalisé après 3 cures de DLI (injections de lymphocytes du donneur) et Vidaza, chez un patient initialement en rechute classique.

DISCUSSION

Nous avons retrouvé des résultats concordants avec la littérature en terme de fréquence de survenue de la perte HLA après greffe haplo-identique (Crucitti, 2015 ; Zeiser, 2018). L'intérêt de ce test est lié à la prise en charge thérapeutique du patient. En cas de rechute avec perte HLA, l'effet GvL des DLI serait moins efficace et compte tenu de leur risque de GvH (réaction du greffon contre l'hôte), d'autres thérapeutiques pourraient être envisagées telles que des thérapies ciblées et/ou une seconde greffe. Dans notre étude, les patients en rechute avec perte HLA, ont reçu différents traitements dont des DLI (Figure 2).

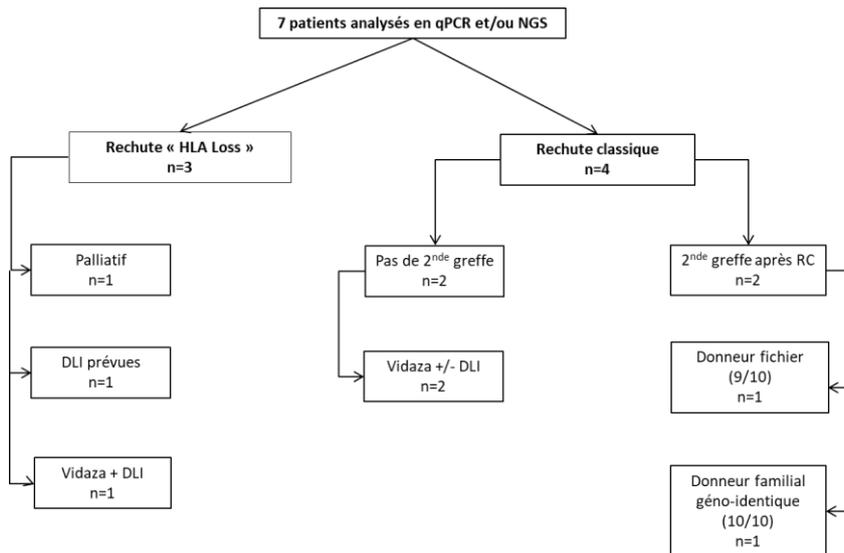


Figure 2

CONCLUSION

La perte HLA après une greffe haplo-identique représente un mécanisme d'échappement immunitaire fréquent et pouvant également apparaître après des DLI. Pour cela un test en PCR quantitative peut être réalisé au moment de la rechute. L'importance d'objectiver la perte HLA permettrait d'optimiser la prise en charge du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Crucitti L, Crocchiolo R, Toffalori C, Mazzi B, Greco R, Signori A, et al. Incidence, risk factors and clinical outcome of leukemia relapses with loss of the mismatched HLA after partially incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. mai 2015;29(5):1143?52.
2. Zeiser R, Vago L. Mechanisms of immune escape after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 21 déc 2018; blood-2018-10-846824.

CO-II-5

PTCY + ATG VS PTCY ALONE AS GVHD PROPHYLAXIS FOR PERIPHERAL BLOOD STEM CELLS HAPLO-TRANSPLANTS: COMPARISON OF NK AND T CELL EFFECTOR RECONSTITUTION.

RETIÈRE Christelle⁽¹⁾, **WILLEM** Catherine⁽¹⁾, **GUILLAUME** Thierry⁽²⁾, **MAKANGA** Dhon Roméo⁽¹⁾, **LEGRAND** Nolwenn⁽¹⁾, **GAGNE** Katia⁽¹⁾, **CESBRON** Anne⁽¹⁾, **PETERLIN** Pierre⁽²⁾, **GARNIER** Alice⁽²⁾, **LEBOURGEOIS** Amandine⁽²⁾, **BENE** Marie-Christine⁽²⁾, **CHEVALLIER** Patrice⁽²⁾

(1) EFS, Nantes, France ; (2) CHU de Nantes, Nantes, France

INTRODUCTION/OBJECTIF

A higher incidence of graft-versus-host disease (GVHD) has been observed after haplo-transplant of hematopoietic stem cells with post-transplant cyclophosphamide (PTCY) using peripheral blood stem cells (PBSC) instead of bone marrow as source of graft. Combining PTCY with anti-thymoglobulin (ATG) may help to reduce GVHD incidence. Here, early immune reconstitution, especially of NK and T cell compartments, was compared after both types of transplant (PTCY vs PTCY+ATG) investigating their influence on patients (pts) outcomes.

MATÉRIEL & MÉTHODE

This retrospective study included 58 adults who received a reduced-intensity conditioning (RIC) PBSC haplo-transplant with ciclosporine and mycophenolate mofetyl + PTCY (n=32, period: 08/2014-05-2017) or PTCY+ATG (N=26, period: 05/017-03/2019) as GVHD prophylaxis. The PTCY group received a Baltimore-based RIC regimen with fludarabine (n=10) or clofarabine (n=22). The PTCY+ATG group received a CloB2A1 regimen consisting of clofarabine 30 mg/m²/day (d), d-6 to -2, busulfan 3,4 mg/kg d-3 and d-2, ATG 2,5 mg/kg d-1. Both groups shared similar characteristics except for the median number of CD3+ T cells infused, significantly higher for CloB2A1 pts (27.5x10⁷/kg vs 22.3, p=0.01). Samples from all pts were collected three times a week from d0 until d30, then at d60 and d90/100 in order to evaluate NK and T cells reconstitution by flow cytometry (FCM). All pts provided informed consent for data and samples collection before graft.

RÉSULTATS

Comparing the PTCY vs the PTCY+ATG groups, the frequency of CD56- T cells was found to be significantly lower during the first month when using PTCY+ATG: d5 (34.3% vs 75.7% of all lymphocytes, $p < 0.0001$), d20 (26.4% vs 54.8%, $p < 0.0001$), d25 (35.9% vs 55.7%, $p = 0.01$) and d30 (29.1% vs 48.1%, $p = 0.008$). However, higher d5 ($p = 0.0001$) and d30 ($p = 0.003$) KIR2DL2/3/S2+ T cell levels were observed in this group. However, this proportion strongly decreased in comparison to the PTCY group at d100 ($p > 0.0001$). NK cell levels were higher at d25 (34.9% vs 18.4% of all lymphocytes, $p = 0.03$) and d30 (42.7% vs 27.9%, $p = 0.04$) in the PTCY+ATG group. Specifically, faster reconstitutions at d20 of mature NKp46+ 2B4- ($p = 0.002$), NKG2A+ ($p = 0.01$) and NKG2A+ KIR2DL2/3/S2- ($p = 0.0004$) cell subsets were found in this group.

DISCUSSION

These results show that PTCY+ATG vs PTCY alone as GVHD prophylaxis limits acute grade 2-4 GVHD occurrence after RIC PBSC haplo-transplant, perhaps because of the combined effect of T and NK cell effector reconstitution. Indeed, the slower T cell reconstitution with PTCY+ATG may limit GvHD occurrence. In parallel, the quicker reconstitution of some NK cells sub-types may limit relapse occurrence.

CONCLUSION

Larger prospective studies are needed to confirm these preliminary results.

CO-II-6

ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS OF 65 YEARS OR OLDER: A MONOCENTER ANALYSIS ON 252 PATIENTS.

HARBI Samia⁽¹⁾, DEVILLIER Raynier⁽¹⁾, FURST Sabine⁽¹⁾, CASTAGNA Luca⁽¹⁾, GRANATA Angela⁽¹⁾, IZADIFAR LEGRAND Faezeh⁽¹⁾, PAGLIARDINI Thomas⁽¹⁾, MAISANO Valerio⁽¹⁾, CHABANNON Christian⁽¹⁾, MOKART Djamel⁽¹⁾, EL CHEIKH Jean⁽¹⁾, SAILLARD Colombe⁽¹⁾, HOSPITAL Marie-Anne⁽¹⁾, D'INCAN Evelyne⁽¹⁾, MONTES DE OCA Catalina⁽¹⁾, BELMECHER Nawel⁽¹⁾, BOUABDALLAH Reda⁽¹⁾, VEY Norbert⁽¹⁾, BLAISE Didier⁽¹⁾

(1) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Advanced hematologic malignancies in older patients are unmet medical needs due to increased incidence in the aging population and the lack of effective treatment. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) represents the only potential curative option. However, two main limitations limited this development :1/ High rates of fatal non-relapse morbidities have been progressively addressed using reduced toxicity conditioning approaches and pushing up the age limit of patients 2/ The search for a donor due to the lower incidence of matched sibling donors. The development of allo-HSCT from a familial haplo mismatch donor (Haplo donor) after a reduced intensity (RIC) or non-myeloablative conditioning (NMAC) has allowed for the recent development of allo-HSCT in older population.

MATÉRIEL & MÉTHODE

Here we analyzed a cohort of 252 consecutive treated in a single institution. Patients were selected on the following parameters: age ≥ 65 , first allogeneic transplant, no cord blood, hematologic malignancies, transplant between 01/01/2004 and 31/12/2018. During this period, the search for a one-mismatch haplotype donor (Haplo) has been introduced, the upper limit age for transplant progressively increased, more advanced diseases were considered and patients have gradually benefit from improvement in transplant care.

RÉSULTATS

Patient characteristics: Median age: 67,9 (65-77) years; Male patients: 61 %.

Disease characteristics: Acute leukemia (AL): 43%; Myelodysplastic/myeloproliferative syndromes (MDS/MPS): 35%; Chronic Leukemia: 5%; Lymphoma: 11%; Plasma cell disorders (PCD): 6%. Complete remission (CR) or Chronic phase: 155 (62%).

Donor characteristics: median age: 62,45 (19-77); Male patients: 63 %; Matched sibling donor (MSD) (24%): 60; Unrelated donor: 75 (29%); Haplo Donor: 118 (47%).

Transplant characteristics: % patients per period of time: 2004-2010: 12% (Median age: 67; % Haplo D: 0; No CR/CP: 23%); 2011-2015: 40% (Median age: 68; % Haplo D: 35%; No CR/CP: 39%); 2016-2018: 48% (Median age: 69; % Haplo D: 69%; No CR/CP: 42%); PBSC: 97%; Non Myeloablative/ Reduced toxicity conditioning: 35%/65%; All patients received CSA; Post Transplant Cyclophosphamide: 49%; Pre-Transplant ATG: 47%.

Median follow-up: 17 (3-112) months; ANC recovery in 96%: 19 (10-44) days; untransfused platelet recovery above 20 in 75%: 17 (7-56) days. In evaluable patients for aGVHD: Grade 1: 13%; Grade 2: 14%; Grade 3: 10%; Grade 4: 4%; 85% patients were evaluable for cGVHD: limited: 17%; extensive: 16%. 64 patients (25%) patients died from non-relapse mortality at a median of 122 days (13-3934): 2004-2010: 10/30 (33%); 2011-2015: 36/101 (25%); 2016-2018: 28/121 (23%); 53 patients relapsed/progressed at a median of 252 (30-2764) days. Three year overall and

disease-free survivals are of 56% (95% CI: 6.35-7.04) and 47% (95% CI: 7.17-7.55) without difference according to age or donor type but with an impact of disease status (EFS: CR/CP 51% (95% CI: 8.7-9.5) vs others 38% (95% CI: 11.9-12.0).

DISCUSSION

Overall these data show that allo HSCT is a valid option in older patients with high-risk malignancies. They show also that over a long period of time patient typology (more advanced diseases, older patients) and transplant practice (lower number of MSD) show a regular evolution making transplant realization more challenging.

CONCLUSION

This field needs specific approach taking into account comorbidities, performance status and geriatric evaluation to adapt treatment to every given patient.

CO-II-7

UNE LYMPHOPENIE PROFONDE LORS DE L'ADMINISTRATION DU SAL N'EST PAS PREDICTIVE DE LA SURVIE POST-ALLOGREFFE CONDITIONNEE PAR ANALOGUES DE PURINE ET BUSULFAN.

JULLIEN Maxime⁽¹⁾, **GUILLAUME Thierry**⁽¹⁾, **PETERLIN Pierre**⁽¹⁾, **GARNIER Alice**⁽¹⁾, **LE BOURGEOIS Amandine**⁽¹⁾, **DEBORD Camille**⁽¹⁾, **MAHE Beatrice**⁽¹⁾, **DUBRUILLE Viviane**⁽¹⁾, **WUILLEME Soraya**⁽¹⁾, **BLIN Nicolas**⁽¹⁾, **TOUZEAU Cyrille**⁽¹⁾, **GASTINNE Thomas**⁽¹⁾, **TESSOULIN Benoit**⁽¹⁾, **LE BRIS Yannick**⁽¹⁾, **EVEILLARD Marion**⁽¹⁾, **DUQUESNE Alix**⁽²⁾, **MOREAU Philippe**⁽¹⁾, **LE GOUILL Steven**⁽¹⁾, **BENE Marie Christine**⁽¹⁾, **CHEVALLIER Patrice**⁽¹⁾

(1) CHU de Nantes, NANTES, France ; (2) EFS de Nantes, NANTES, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La lymphodéplétion par sérum anti lymphocytaire (SAL) demeure un standard pour la prophylaxie de la GVHD lors de l'allogreffe de CSP (ASCT). Bien que la posologie optimale du SAL reste à déterminer, des études récentes suggèrent que le nombre absolu de lymphocytes (NAL) chez les receveurs au moment de l'administration du SAL pourrait prédire la survie post ASCT, en particulier en choisissant le seuil de $0,1 \times 10^9/L$ (Soiffer, JCO 2017 ; Kennedy, BBMT 2018). Nous présentons ici notre expérience de l'impact de la lymphopénie au moment de l'administration du SAL.

MATERIEL & METHODE

Tous les adultes transplantés dans notre service entre 01/2009 et 03/2019 après un conditionnement par analogue de Purine/busulfan/SAL avec le greffon d'un donneur compatible ou 9/10 étaient admissibles. Le conditionnement à intensité réduite (RIC) consistait en fludarabine 30mg/m²/j de j-6 à j-2, busulfan 3,4 mg/kg/j de j-4 à j-3 et SAL (Thymoglobuline, Sanofi, Lyon, France) 2,5 mg/Kg/j, j-2 et j-1 (FB2A2) ou l'équivalent en remplaçant la fludarabine par clofarabine 30mg/m²/j avec 1 ou 2 j de SAL (CLOB2A2/CloB2A1). Les régimes de conditionnement myéloablatif à toxicité réduite (RT-MAC) étaient les mêmes que ceux du FB2A2, mais avec 3 ou 4 jours de busulfan au lieu de 2 (FB3A2/FB4A2). Les greffons étaient administrés frais le jour de la collecte alors que les patients (pts) avaient déjà reçu le SAL. Les pts recevaient une prophylaxie de la GVHD par ciclosporine seule en cas de donneurs apparentés, et ciclosporine+MMF en cas de donneurs non apparentés (MUD). Nous avons examiné de façon exhaustive les pts pour lesquels une NFS était disponible au moment de l'administration du SAL afin d'étudier l'impact d'une lymphopénie profonde sur l'OS, la DFS et la GRFS (absence de GVHD aiguë de grade 3-4, de GVHD chronique modérée/grave et de rechute).

RESULTATS

Sur 395 pts éligibles, 116 (29%) ont eu une NFS le jour du SAL (table 1). Parmi eux, 80 avaient reçu un RIC et 36 un RT-MAC. Les donneurs étaient soit apparentés (n=33), MUD 10/10 (n=70), ou 9/10 (n=13). Le suivi médian était de 49 mois. L'OS, la DFS et la GRFS à 4 ans étaient respectivement de 56,2%, 40,9%, et 34,5%. Aucune différence de survie n'a été observée entre les pts atteints de pathologie lymphoïde et myéloïde, entre les greffes apparentées et MUD, ou entre les pts recevant un RIC et un RT-MAC.

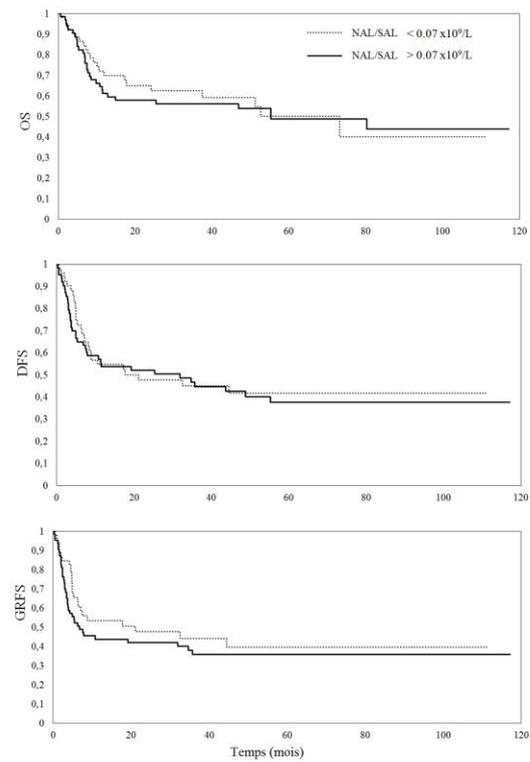
Le NAL médian au début du conditionnement était de $0,915 \times 10^9/L$ (0,010-15,780). Aucune différence de survie n'a été observée en considérant les pts sous ce seuil par rapport aux autres.

L'analyse de courbe ROC n'a pas permis d'identifier de seuil pronostique de NAL au moment de l'administration du SAL (NAL/SAL). Le NAL/SAL médian était de $0,07 \times 10^9/L$ (0-2,300), et aucune différence de survie n'a été observée en considérant les pts en dessous ou au-dessus de ce seuil (figure 1). Aucune différence de survie n'a été observé également pour le seuil de $0,1 \times 10^9/L$ ou en considérant les pts RIC ou RT-MAC uniquement avec des seuils de NAL/SAL < ou = médiane ou < ou $\geq 0,10 \times 10^9/L$. En considérant uniquement les pts recevant un RIC présentant un NAL/SAL < $0,1 \times 10^9/L$, les taux de survie étaient semblables chez ceux qui avaient reçu 1j (n = 25) et 2j (n = 28) de SAL.

Table 1. Caractéristiques des patients

	Total n=116	MAC n=36 (31 %)	RIC n=80 (69 %)
Age médian (intervalle)	59.1 (24.6 - 73.9)	54.5 (26.1 - 64.5)	63.7 (24.6 - 73.9)
Sexe masculin	71 (61.2%)	22 (61.1 %)	49 (61.3 %)
Maladie			
Néoplasie myéloïde	76 (65.5 %)	22 (61.1 %)	54 (67.5 %)
LAM	49 (42 %)	11 (30.6 %)	38 (47.5 %)
SMD	16 (13.8 %)	6 (16.7 %)	10 (12.5 %)
SMP	11 (9.5 %)	5 (13.9 %)	6 (7.5 %)
Néoplasie lymphoïde	40 (34.5 %)	14 (38.9 %)	26 (32.5 %)
LAL	8 (6.9 %)	3 (8.3 %)	5 (6.3 %)
LNH haut grade	13 (11.2 %)	4 (11.1 %)	9 (11.3 %)
LNH bas grade	10 (8.6 %)	3 (8.3 %)	7 (8.8 %)
MH	2 (1.7 %)	1 (2.8 %)	1 (1.3 %)
LNH T	7 (6.0 %)	3 (8.3 %)	4 (5.0 %)
Disease Risk Index			
low	16 (13.8 %)	5 (13.9 %)	11 (13.8 %)
int	84 (72.4 %)	29 (80.6 %)	55 (68.8 %)
high	14 (12.1 %)	2 (5.6 %)	12 (15.0 %)
very high	1 (0.9 %)	0 (0%)	1 (1.3 %)
Donneurs			
Apparenté	33 (28.4 %)	7 (19.4 %)	26 (32.5 %)
10/10 MUD	70 (60.3 %)	20 (55.6 %)	50 (62.5 %)
9/10 MUD	13 (11.2 %)	9 (25%)	4 (5 %)
Conditionnement			
FB2	39 (33.6 %)		39 (48.8 %)
CloB2A2	12 (10.3 %)		12 (15.0 %)
CloB2A1	29 (25.0 %)		29 (36.3 %)
FB3	27 (23.3 %)	27 (75.0 %)	
FB4	9 (7.8 %)	9 (25.0 %)	
Nb de cellules greffon			
CD34+ x10 ⁶ /kg, médiane (intervalle)	6.8 (1.4 - 14.2)	6.1 (1.4 - 11.9)	7.0 (1.5 - 14.2)
CD3+ x10 ⁷ /kg, médiane (intervalle)	20.4 (2.9 - 48.3)	18.9 (2.9 - 38.3)	20.4 (4.3 - 48.3)
NAL/SAL x10⁶/L médiane (intervalle)			
< 0.200 x10 ⁶ /L (n, %)	97 (83.6%)	31 (86.1 %)	66 (82.5 %)
< 0.100 x10 ⁶ /L (n, %)	70 (60.3%)	17 (47.2 %)	53 (66.3 %)
< 0.070 x10 ⁶ /L (n, %)	53 (45.7%)	10 (27.8 %)	43 (53.8 %)
< 0.050 x10 ⁶ /L (n, %)	37 (31.9%)	4 (11.1 %)	33 (41.3 %)
Suivi médian des patients vivants	49 mois	73 mois	41 mois

Figure 1. Courbes d'OS, de DFS et de GRFS selon Kaplan et Meier



DISCUSSION

Une lymphopénie profonde au moment de l'administration du SAL dans le cadre d'un conditionnement RIC ou RT-MAC à base d'analogue de purine/busulfan/SAL n'a pas impact sur la survie.

CONCLUSION

D'autres facteurs restent à découvrir pour optimiser la posologie individualisée du SAL.

CO-III-1

ÉVALUATION D'UN NOUVEAU ALGORITHME CLINICO-GENOMIQUE SUR LA TRANSPLANTATION ALLOGENIQUE DANS LA LEUCEMIE AIGUË MYELOÏDE : EXPERIENCE DU PLUS GRAND SERVICE EN AUSTRALIE.

JUNEJA Manu⁽¹⁾, BAJEL Ashish^(1,2), BLOMBERG Piers^(1,2), ROBERTS Andrew^(1,2)

(1) Royal Melbourne Hospital, Melbourne, AUSTRALIE ; (2) Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, AUSTRALIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est un cancer à haute mortalité où une mine de données génomiques a permis la génération d'algorithmes qui aident de prendre des décisions cliniques. Une décision clinique clé pour un patient atteint de LAM est de savoir s'il faut subir une greffe de cellules souches allogéniques non élective lors de la première rémission (greffe précoce) ou attendre après une rechute de leucémie (greffe tardive). Bien que la transplantation ait de puissants effets anti-leucémiques, elle comporte des risques importants de mortalité et de comorbidité chronique. Notre objectif était donc de déterminer si l'ajout de données génomiques pronostiques pouvait influencer les décisions relatives au moment de la greffe chez les patients atteints de LAM.

MATERIEL & METHODE

Les critères d'inclusion nécessitaient un traitement à visée curative au Royal Melbourne Hospital entre le 01/2016 et le 03/2018, ainsi qu'une analyse génomique au moment du diagnostic. La probabilité de survie à 3 ans a été estimée à l'aide de simulations basées sur un algorithme de recherche¹ (Wellcome Sanger Institute, Royaume-Uni) qui calcule le taux de survie avec et sans allogreffe en première rémission sur la base de critères cliniques, pathologiques et génomiques. Pour cette étude, il a été déduit qu'une greffe précoce ne devrait être recommandée

que si elle confère un gain $\geq 5\%$ de survie à 3 ans par rapport à une greffe tardive. Les estimations de survie ont été cartographiées par rapport au système de classification pronostique standard European Leukemia Net (ELN)² et comparées à la décision de traitement réelle.

RESULTATS

64 patients ont été inclus (31 greffés en première rémission, 6 greffés après une rechute et 23 jamais transplantés). L'algorithme a indiqué une hétérogénéité significative des estimations de survie entre les trois groupes pronostiques ELN ($p < 0,001$). On estime que 17/31 (55%) des patients ayant reçu une transplantation précoce ont obtenu un gain $< 5\%$ de survie à 3 ans par rapport à une transplantation tardive. De même, 9/23 (39%) des patients qui n'avaient pas été transplantés en première rémission devraient bénéficier d'une greffe précoce ($\geq 5\%$). Sur les 17 patients ayant reçu une greffe mais dont la survie était estimée à moins de 5%, 14 (82%) ont survécu après un an, alors que seuls 2 des 9 (22%) patients n'ayant pas reçu d'allogreffe ont survécu. Cependant, il n'y avait pas de différence significative dans la survie à 1 an entre les patients transplantés et ceux qui ne l'avaient pas ($p = 0,258$).

DISCUSSION

Collectivement, incorporation de données génomiques aurait pu réduire le nombre de transplantations par 8 (26%) et modifier le traitement en 26/64 (41%) patients. Le choix du moment de la greffe peut être modifié pour un sous-groupe de patients, en fonction des préférences du patient, de la discrétion du clinicien et du contexte clinique avec l'évolution de la survie à trois ans. Cependant, une validation prospective de cet algorithme et la prise en compte des erreurs sont nécessaires avant la mise en œuvre.

CONCLUSION

Des données génomiques étendues peuvent influencer sur la décision concernant le moment optimal de la greffe de moelle osseuse chez les patients atteints de LAM.

BIBLIOGRAPHIE

1. AML multistage predictions. <http://cancer.sanger.ac.uk/aml-multistage/>
2. Dohner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4) 424-447

CO-III-2

ALLOPLUS : ETUDE RETROSPECTIVE DE LA SFGM TC CONCERNANT LES RESULTATS DE L'ALLOGREFFE DE CSH CHEZ LES PATIENTS SERO-POSITIFS VIH.

BERCEANU Ana⁽¹⁾, **BOUILLER Kevin**⁽¹⁾, **DAGUINDAU Etienne**⁽¹⁾, **THIEBAULT-BERTRAND Anne**⁽²⁾, **PEFFAULT DE LATOUR Regis**⁽³⁾, **SUAREZ Felipe**⁽⁴⁾, **LIOURE Bruno**⁽⁵⁾, **LABUSSIÈRE-WALLET Helene**⁽⁶⁾, **SIMONET Marion**⁽¹⁾, **CHANTEPIE Sylvain**⁽⁷⁾, **BECKERICH Florence**⁽⁸⁾, **RUBIO Marie Thérèse**^(1,9), **NGUYEN QUOC Stéphanie**⁽¹⁰⁾

(1) CHU Jean Minjoz, Besançon, FRANCE; (2) CHU Grenoble, Grenoble, FRANCE; (3) Hôpital St Louis, Paris, FRANCE; (4) Hôpital Necker, Paris, FRANCE; (5) Hôpital Hautepierre, Strasbourg, FRANCE; (6) Hospices Civils, Lyon, FRANCE; (7) CHU CAEN, Caen, FRANCE; (8) Hôpital Henri Mondor, Créteil, FRANCE; (9) CHRU Nancy, Nancy, FRANCE; (10) CHU Pitie-Salpetrière, Paris, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le pronostic au long cours des patients séro- positifs s'est radicalement amélioré depuis 1997, avec l'apparition de la trithérapie anti- virale. La réalisation des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans le but de guérir les infections déterminées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans les années ' 80 était un échec. Après l'apparition de la Zidovudine, plusieurs équipes ont tenté la réalisation des greffes syngéniques. Avec l'augmentation de la survie des patients grâce aux traitements antiviraux, on a pu constater l'augmentation de la fréquence des néoplasies, notamment lymphomes non-hodgkiniens. Les indications d'autogreffe et allogreffe de CSH ont également augmenté. L'équipe de Hütter publie en 2009 le premier cas de guérison du HIV dans les suites d'une greffe à partir d'un donneur avec délétion CCR5 $\Delta 32$.

MATERIEL & METHODE

Dans cette étude on a analysé les patients VIH+ ayant reçu une allogreffe de CSH dans le but de guérir une hémopathie depuis 2000. Les patients ont donné leur consentement pour la réalisation de l'allogreffe de CSH et recueil et utilisation des données. Après vérification du statut sérologique auprès des contres, 28 patients étaient séropositifs avant greffe.

RESULTATS

La principale indication pour la réalisation de l'allogreffe était la leucémie aigüe myéloblastique (53%), secondé par les lymphomes (22%). La médiane d'âge des patients était de 43 ans ; l'allogreffe a été réalisé en moyenne 1,5 an après le diagnostic ; 57% patients ont eu un conditionnement atténué en raison des comorbidités. La source du

greffon étaient les cellules souches périphériques dans 68% des cas, avec 57% donneurs geno-identiques. La durée médiane de l'aplasie était de 20 jours. La survie sans progression à 3 mois et à 1 an était de respectivement 86 % et 46%. 46% des patients ont présenté une réaction de la greffe contre l'hôte aigue (GVH), avec 22% GVH de grade 3-4. 25% des patients ont présenté une GVH chronique ; la donnée est inconnue pour 10% des patients. Dans notre étude, les données concernant la maladie HIV sont connues pour 10 patients. La médiane entre le diagnostic HIV et la réalisation de la greffe était de 10 ans. Chez 2 patients sur les 10 la tri thérapie a été arrêté pendant la greffe.

DISCUSSION

Les études concernant cette catégorie de patients sont peu nombreuses et rétrospectives. Elles contiennent peu d'information concernant la maladie HIV. Les résultats rapportés sont comparables avec les résultats EBMT (présentés en 2015) et du CIBMTR (2009) et confirment la fragilité de cette population.

CONCLUSION

La réalisation d'une étude prospective pourrait permettre d'avoir des données complètes sur le devenir des patients HIV positifs nécessitant une allogreffe, voire d'améliorer les résultats qui sont moins bons que dans la population générale.

CO-III-3

MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS FOR POOR GRAFT FUNCTION AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION - A MULTICENTER PROSPECTIVE STUDY.

SERVAIS Sophie⁽¹⁾, **BARON Frédéric**⁽¹⁾, **LECHANTEUR Chantal**⁽¹⁾, **BAUDOUX Etienne**⁽¹⁾, **BRIQUET Alexandra**⁽¹⁾, **SELLESLAG Dominik**⁽²⁾, **MAERTENS Johan**⁽³⁾, **POIRE Xavier**⁽⁴⁾, **SCHROYENS Wilfried**⁽⁵⁾, **GRAUX Carlos**⁽⁶⁾, **DE BECKER Ann**⁽⁷⁾, **ZACHÉE Pierre**⁽⁸⁾, **ORY Aurélie**⁽¹⁾, **HERMAN Julie**⁽¹⁾, **KERRE Tessa**⁽⁹⁾, **SERVAIS Sophie**⁽¹⁾

(1) CHU Liège, Liège, BELGIQUE; (2) AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, Bruges, BELGIQUE; (3) University Hospital Leuven, Leuven, BELGIQUE; (4) Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, BELGIQUE; (5) Antwerp University Hospital, Edegem, BELGIQUE; (6) Université Catholique de Louvain, CHU UCL Namur (Godinne), Yvoir, BELGIQUE; (7) Vrije Universiteit Brussel, Bruxelles, BELGIQUE; (8) ZNA Stuivenberg, Anvers, BELGIQUE; (9) Ghent University Hospital, Gand, BELGIQUE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Poor graft function (PGF) is a rare but serious complication of hematopoietic cell transplantation (HCT). Boost of CD34+ stem cells could be a therapeutic option but is not always feasible nor successful. Due to their hematopoietic support properties and immune regulatory effects, multipotent mesenchymal stromal cells (MSC) could be considered a good candidate to help restoring bone marrow (BM) niches homeostasis and facilitating hematopoiesis after HCT.

MATÉRIEL & MÉTHODE

Here, we conducted a multicenter prospective study to evaluate the efficacy of MSC infusion to improve PGF after HCT. Thirty patients (median age 51y, range 11 to 70y) received a single IV administration of third-party donor BM-derived MSC (1-2 x 10^{exp6}/kg body weight) for PGF after allogeneic HCT (median 151 days after HCT, range 62-430). PGF was defined as (1) at least one cytopenia (Hb < 80 g/L, absolute neutrophil count [ANC] <0.5 x 10^{exp9}/L, platelet count <20 x 10^{exp9}/L) and/or (2) transfusion dependence. Overall, 3 patients were treated for tri-, 17 for bi- (mainly platelets and red blood cells [RBC]) and 10 for mono- (mainly RBC) lineage cytopenia(s). Only 5/30 patients had isolated or combined severe neutropenia. All patients were screened for full-donor chimerism, absence of disease relapse and absence of any other identifiable cause of cytopenia at inclusion. The primary endpoint was response at day +90 after MSC administration.

RÉSULTATS

A significant decrease in RBC and platelet transfusion requirements was observed at day + 90 after MSC (median monthly frequencies of 0 and 0 vs. 5 and 4 before MSC, respectively, p ≤0.001). An increase in ANC was also noted (median 2.500 at day 90 vs. 1.767 x 10^{exp9}/L before MSC, p= 0.04), with 2/5 patients with severe neutropenia having recovered an ANC > 0.5 x 10^{exp9}/L. At day 90 post-MSC, 51.8% (95% CI, 33 - 70.7%) of patients resolved at least one of their cytopenias (overall response, OR) and 40.7% (95% CI, 22.2 - 59.3%) achieved a complete haematological recovery (CR: ANC >0.5 x 10^{exp9}/L and transfusion independence). Corresponding response rates increased at day 180, with 69.2% (95% CI, 51.5 - 86.9%) OR and 61.5% (95% CI, 42.8 - 80.2%) CR, respectively. Overall survival at 1 year post-MSC was 70% (95% CI, 53.6 - 86.3%), with all but one of the d90-responders being alive (1 death to relapse of hematological malignancy). No severe adverse event related to MSC administration was reported during the 1-year follow-up.

CONCLUSION

In conclusion, infusion of BM-derived MSC from a third party donor appeared to be safe and to improve PGF after allogeneic HCT, although spontaneous amelioration cannot be excluded. Further (ideally comparative) studies are warranted to confirm these encouraging results.

CO-III-4

INCIDENCE OF ANICTERIC VENO-OCCLUSIVE DISEASE/SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME (VOD/SOS) AND DEFIBROTIDE EFFICACY FOLLOWING HAEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION (HCT).

CORBACIOGLU Selim⁽¹⁾, KERNAN Nancy A.⁽²⁾, PAGLIUCA Antonio⁽³⁾, BOUVATIER Virginie⁽⁴⁾, RYAN Robert J.⁽⁵⁾, TAPPE William⁽⁶⁾, RICHARDSON Paul G.⁽⁷⁾

(1) University of Regensburg, Regensburg, ALLEMAGNE ; (2) Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, ETATS-UNIS ; (3) King's College Hospital, London, Royaume-Uni ; (4) Jazz Pharmaceuticals, Lyon, FRANCE ; (5) Jazz Pharmaceuticals, Philadelphia, ETATS-UNIS ; (6) Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, ETATS-UNIS ; (7) Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, ETATS-UNIS

INTRODUCTION/OBJECTIF

Hepatic VOD/SOS is a potentially life-threatening HCT complication. Among traditional VOD/SOS diagnostic criteria, hyperbilirubinaemia (bilirubin ≥ 2 mg/dL at Day 21) is an absolute requirement for Baltimore criteria but not for modified Seattle criteria. Defibrotide (DF) is approved to treat severe hepatic VOD/SOS post-HCT in patients (pts) aged >1 month in the EU and hepatic VOD/SOS with renal or pulmonary dysfunction post-HCT in the US and Canada. This post hoc analysis examined the incidence of VOD/SOS without elevated bilirubin, before and after Day 21 post-HCT, and survival in pts in the DF expanded-access study (T-IND).

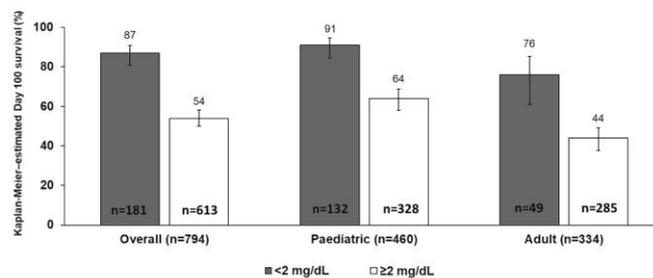
MATÉRIEL & MÉTHODE

The T-IND (NCT00628498) was an open-label, single-arm, expanded access study that provided DF treatment to pts with hepatic VOD/SOS prior to US regulatory approval. The protocol originally required VOD/SOS diagnosis per Baltimore criteria/biopsy but was amended to allow use of modified Seattle criteria. Pts received DF 25 mg/kg/day, recommended for ≥ 21 days. This post hoc analysis includes only pts enrolled after the protocol amendment.

RÉSULTATS

In a prior analysis including pts enrolled before *and* after the protocol amendment (n=1000), Kaplan-Meier (KM)-estimated Day 100 survival was 59% (95% confidence interval [CI]: 56–62%). Here, results from the 803 pts with VOD/SOS post-HCT enrolled after the protocol amendment are presented. At the time of diagnosis, 181 (23%) pts had bilirubin <2 mg/dL. Bilirubin levels were missing for 9 pts; these pts were excluded from bilirubin analyses. In adults, 49/334 (15%) had bilirubin <2 mg/dL (51% diagnosed by Day 21). In paediatric pts (≤ 16 years), 132/460 (29%) had bilirubin <2 mg/dL (80% diagnosed by Day 21). Across all 803 pts, KM-estimated Day 100 survival was 62% (95% CI: 58–65%). Estimated Day 100 survival was 87% (95% CI: 81–91%) for pts with bilirubin <2 mg/dL (n=181) at diagnosis and 54% (95% CI: 50–58%) for pts with bilirubin ≥ 2 mg/dL (n=613). Estimated Day 100 survival was 76% and 44% among adults with bilirubin <2 mg/dL (n=49) and ≥ 2 mg/dL (n=285), respectively, and was 91% and 64% among paediatric pts with bilirubin <2 mg/dL (n=132) and ≥ 2 mg/dL (n=328), respectively (Figure). Among pts with bilirubin <2 mg/dL (n=181), 61% had ≥ 1 treatment-emergent adverse event (TEAE), 19% had ≥ 1 treatment-related AE (TRAE) and 20% had ≥ 1 haemorrhagic event. For pts with bilirubin ≥ 2 mg/dL (n=613), 74% had ≥ 1 TEAE, 22% had ≥ 1 TRAE and 31% had ≥ 1 haemorrhagic event.

Figure. Kaplan-Meier-estimated Day 100 survival rates for post-HCT VOD/SOS pts with bilirubin at diagnosis <2 mg/dL compared with ≥ 2 mg/dL, overall and by age group.



Numbers include pts with bilirubin level recorded at VOD/SOS diagnosis (9 pts had missing bilirubin levels and were excluded: 6 paediatric pts and 3 adult pts). Error bars indicate 95% confidence intervals. HCT, haematopoietic cell transplantation; VOD/SOS, veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome.

DISCUSSION

Among T-IND pts enrolled after the protocol amendment allowing diagnosis by modified Seattle criteria, 23% of post-HCT pts (15% of adults, 29% of children) had bilirubin <2 mg/dL at diagnosis and would not have been diagnosed if hyperbilirubinaemia was required (ie, Baltimore criteria). The lower Day 100 survival rate in pts with bilirubin ≥ 2 mg/dL suggests that requiring hyperbilirubinemia may result in diagnosis of pts in a more severe disease

stage with worse outcomes. The DF safety profile was similar to that of previous studies of DF for the treatment of VOD/SOS.

CONCLUSION

Anicteric VOD/SOS was present in adult and paediatric pts in the T-IND, before and after Day 21. Using VOD/SOS diagnostic criteria that do not require hyperbilirubinemia, such as modified Seattle or EBMT paediatric criteria, may allow for earlier identification and diagnosis of VOD/SOS.

CO-III-5

DEFIBROTIDE POUR DES ADULTES ATTEINTS DE MALADIE VEINO-OCCLUSIVE / SYNDROME D'OBSTRUCTION SINUSOÏDALE (MVO/SOS) SEVERE OU TRES SEVERE APRES TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES (TCSH) : RESULTATS INTERMEDIAIRES DE L'ETUDE DEFIFRANCE.

YAKOUB-AGHA Ibrahim⁽¹⁾, LABOPIN Myriam⁽²⁾, BLAISE Didier⁽³⁾, BOUVATIER Virginie⁽⁴⁾, MOHTY Mohamad⁽²⁾

(1) Hôpital Claude Huriez, Lille, FRANCE ; (2) Hôpital Saint-Antoine, Paris, FRANCE ; (3) Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FRANCE ; (4) Jazz Pharmaceuticals, Lyon, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La MVO/SOS hépatique est une complication potentiellement fatale après une TCSH ou une chimiothérapie à haute dose. La forme la plus sévère de MVO/SOS est souvent accompagnée d'une défaillance multiviscérale (DMV) et est associée à une mortalité >80% si la prise en charge se limite aux soins de support. Le defibrotide est approuvé pour le traitement des MVO/SOS hépatiques sévères post-TCSH chez des patients (pts) âgés >1 mois dans l'UE et pour les MVO/SOS hépatiques avec dysfonction rénale ou pulmonaire post-TCSH aux États-Unis et au Canada. L'observatoire DEFIFrance recueille des données en vie réelle sur la tolérance et l'efficacité du defibrotide dans une large population adulte et pédiatrique en France. Cette analyse intermédiaire a évalué la tolérance et l'efficacité du defibrotide chez un sous-groupe d'adultes atteints de MVO/SOS sévère/très sévère post-TCSH (selon les critères de sévérité et de diagnostic de l'EBMT).

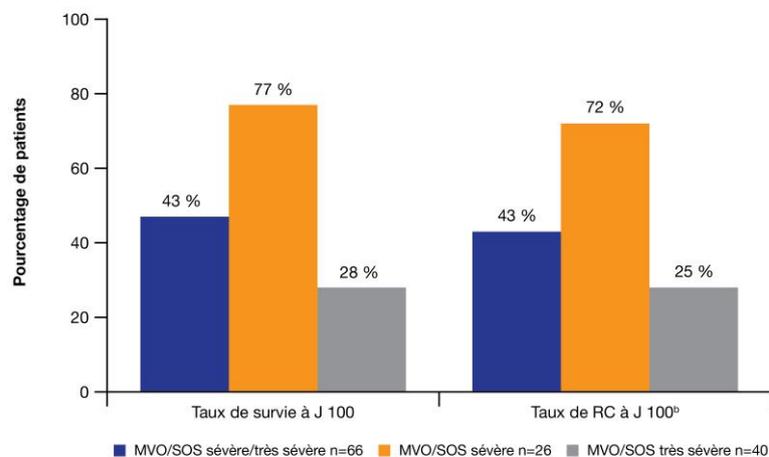
MATERIEL & METHODE

DEFIFrance est une étude multicentrique, post-inscription, en cours, recueillant des données de tolérance et d'efficacité chez les pts traités par defibrotide dans les centres de TCSH en France depuis juillet 2014. La date d'arrêt de recueil des données était le 8 novembre 2018 pour cette analyse intermédiaire. La sévérité de la MVO/SOS était déterminée rétrospectivement et prospectivement selon les critères de l'EBMT. Les critères d'évaluation principaux incluaient la survie à J 100 post-TCSH et la réponse complète (RC) à J 100 selon la méthode de Kaplan-Meier.

RESULTATS

Un total de 324 pts traités par defibrotide dans 36 centres de TCSH actifs en France ont été inclus au 8 novembre 2018, dont 66 adultes atteints de MVO/SOS sévère/très sévère post-TCSH. L'âge médian était de 54 ans (18-73 ans). Une DMV était présente chez 32 pts (49%). 15 des 26 pts avec une insuffisance rénale ont eu recours à une dialyse, et 17/23 pts atteints d'insuffisance respiratoire ont eu recours à un respirateur. Le taux de survie à J 100 post-TCSH selon la méthode de Kaplan-Meier était de 47% et le taux de RC de 43% (Figure). Les taux de survie et de RC à J 100 estimés étaient plus élevés chez les adultes atteints de MVO/SOS au grade sévère par rapport au grade très sévère (Figure). Parmi les adultes atteints de MVO/SOS sévère/très sévère post-TCSH, les taux de survie globale étaient de 39% et de 31% à 6 mois et 12 mois, respectivement. La mortalité associée à la MVO/SOS était

Figure. Les taux de survie et de RC^a à J 100 post-TCSH selon la sévérité de la MVO/SOS chez les patients adultes traités par defibrotide post-TCSH.



RC : réponse complète ; TCSH : transplantation de cellules souches hématopoïétiques ; MVO : maladie veino-occlusive ; SOS : syndrome d'obstruction sinusoidale.
^aLa RC était définie comme un taux de bilirubine sérique total < 2 mg/dl et la résolution de la DMV conformément à l'évaluation des investigateurs.
^bLes pourcentages sont établis à partir des patients évaluable pour la RC. Les données à J 100 n'étaient pas encore disponibles pour 1 patient dans le groupe MVO/SOS sévère recruté prospectivement.

de 15% à J 100 ; tous les décès après J 100 étaient considérés comme associés à une cause autre que la MVO/SOS. Des événements indésirables (EI) d'intérêt sont survenus chez 55% des adultes atteints de MVO/SOS sévère/très sévère post-TCSH. Les EI d'intérêt les plus fréquemment signalés incluaient : infection (27%), hémorragie (21%) et hypotension (6%).

DISCUSSION

Parmi les adultes recevant le defibrotide post-TCSH pour le traitement des MVO/SOS sévères/très sévères selon les critères de l'EBMT, ceux souffrant d'une maladie sévère ont montré de meilleurs résultats que ceux progressant vers une maladie très sévère, soulignant l'importance d'un diagnostic/traitement précoce de la MVO/SOS avant que les pts n'atteignent les stades les plus sévères de la MVO/ SOS. Les EI d'intérêt étaient cohérents avec les études précédentes.

CONCLUSION

Les résultats, cohérents avec ceux des études précédentes, renforcent la preuve de l'intérêt clinique du defibrotide dans le traitement des adultes atteints de MVO/SOS sévère/très sévère post-TCSH.

Allogreffe clinique adulte

P-01

A PROPOS D'UNE PATIENTE GREFFÉE AVEC DES ANTICORPS ANTI-HLA DIRIGÉS CONTRE SON DONNEUR

BOUTHEMY Charlène⁽¹⁾, BOREL Cécile⁽²⁾, HUYNH Anne⁽²⁾, GUENOUNOU Sarah⁽²⁾, CONGY Nicolas⁽¹⁾, COINTAULT Olivier⁽¹⁾, FORT Marylise⁽¹⁾

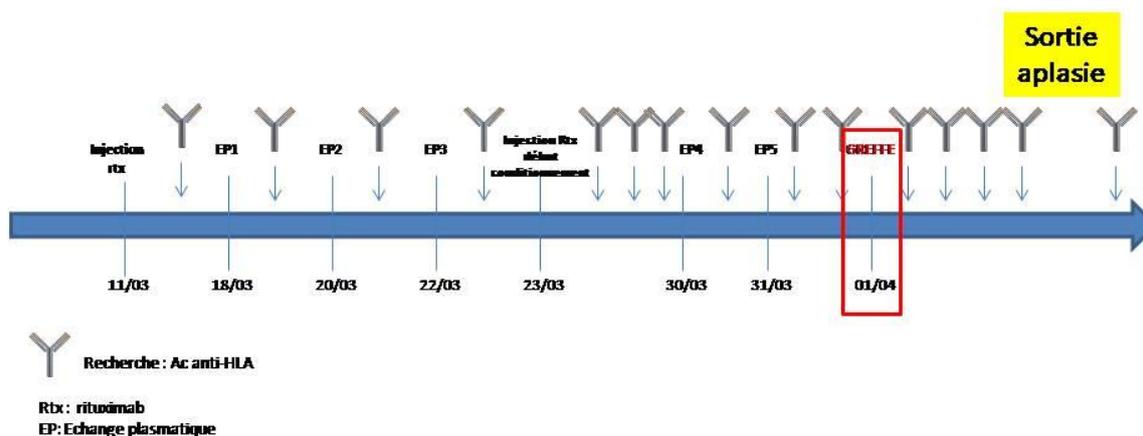
(1) CHU Toulouse, Toulouse, FRANCE ; (2) Institut universitaire de Cancer de Toulouse Oncopole, Toulouse, FRANCE

Introduction/Objectif

Présentation du cas de Mme Pa, 26ans, en rechute d'une LAL phi+. Une indication de greffe de cellules souches hématopoïétique est posée pour cette patiente mais il n'y a pas de donneur intrafamilial ni de donneur ficher. Le choix est donc fait de greffer à partir d'une unité de sang placentaire (USP) avec un conditionnement de type *Gérard Michel*. Un seul sang placentaire est potentiellement acceptable en termes de richesse et compatibilité mais la patiente est très immunisée contre les antigènes HLA (lié à des grossesses et plusieurs transfusions) et il est retrouvé la présence d'anticorps dirigés contre le greffon de titre fort (DSA anti- Cw10). Une désimmunisation est programmée chez la patiente avec plusieurs échanges plasmatiques et deux injections de Rituximab pour diminuer les anticorps anti-HLA avant la greffe.

Matériel & Méthode

Le suivi de la désimmunisation est fait par la recherche +/- l'identification des anticorps anti-HLA en technique luminex avant et après chaque séance d'échange plasmatique. Un suivi est également réalisé en post-greffe immédiat.



Suivi anticorps anti-HLA

RESULTATS

Le suivi des anticorps par la technique de dépistage montre surtout une diminution des anti-HLA de classe II d'abord. Puis les anti- HLA de classe I finissent par baisser ainsi que le DSA et sa capacité à fixer le C3d est fortement diminuée jusqu'à négativation à J10 post-greffe

DISCUSSION

Cette patiente a eu une prise de greffe et une sortie d'aplasie comparable à une greffe sans DSA mais a présenté des événements infectieux plus nombreux (colite à CMV, Cystite à BKvirus, Diarrhée à Norovirus,...) : le traitement par échange plasmatique et Rituximab sont possiblement à l'origine de cette augmentation en raison d'une immunodépression plus importante.

CONCLUSION

La prise en charge de la patiente et le suivi rapproché de son DSA ont permis de mener à bien la greffe malgré des événements infectieux plus importants.

P-02**ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES (CSH) CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC) EN PHASES AVANCEE OU RESISTANTS/INTOLERANTS AUX INHIBITEURS DE THYROSINE KINASE (ITKS)**

BENAKLI Malek⁽¹⁾, ZERKOUT Sara⁽¹⁾, MEHDID Farih⁽¹⁾, RAHMOUNE Nadia⁽¹⁾, BAAZIZI Mounira⁽¹⁾, AIT OUALI Dina⁽¹⁾, BOUARAB Hanane⁽¹⁾, HARIECHE Farida⁽¹⁾, HAMLADJI Rose-Marie⁽¹⁾, AHMED NACER Redhouane⁽¹⁾

(1) *Centre Pierre et Marie Curie, Alger, ALGERIE*

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'allogreffe de CSH dans la LMC est indiquée actuellement chez les patients (pts) présentant une phase avancée (accélérée ou acutisée) ou résistants/intolérants aux ITKs. Nous rapportons les résultats d'une série de pts qui ont bénéficié de cette procédure durant la période 2008-2018.

MATERIEL & METHODE

De Mars 2008 à Décembre 2018, 48 pts atteints de LMC (dont 43 de score EBMT > 2) ont bénéficié d'une allogreffe de CSH : 41 géno-identiques et 07 haplo-identiques. L'indication a été posée chez 37 pts en phase avancée (accélération : 11, acutisation: 26) et 11 pts sont en phase myélocytaire (2 intolérants et 9 résistants). Trente-neuf pts (81%) ont été traités avant la greffe par un ou deux ITKs. L'âge médian est de 35 ans (11-50), sex-ratio H/F de 2,2. Le délai moyen diagnostic-greffe est de 36 mois (5-156). Tous les pts ont reçu un conditionnement par chimiothérapie seule à base d'une association Busulfan-Endoxan +/- Etoposide (37 pts), Busulfan-Fludarabine (02 pts), Busulfan-Aracytine-Melphalan (02 pts) avec une prophylaxie GVH associant ciclosporine-Méthotrexate (39 pts) ou ciclosporine-cellcept (02 pts). Sept pts ont bénéficié une greffe haplo-identique dont 02 avec Endoxan post-greffe. Quarante-trois pts ont reçu un greffon de cellules souches périphériques (CSP) avec un taux moyen de CD34 : 8,14 X /kg (4-19,2) ou l'association CSP-moelle osseuse chez 5 pts (greffe haplo-identique). L'évaluation a été effectuée en Mai 2019 après un suivi médian de 47 mois (5-133).

RESULTATS

L'aplasie a été constatée chez tous les pts de durée moyenne 15 jours (2-31). Le délai médian de sortie d'aplasie est à J17 (8-27). Seize pts (33%) ont reçu des culots globulaires et 45 pts (94%) des concentrés plaquettaires. Aucun cas de MVO n'est signalé. La cystite hémorragique est constatée chez 08 pts (17%) et une réactivation CMV chez 11 pts (23%). Quatorze pts (29%) ont présenté une GVH aiguë dont 11 (23%) de grade III-IV et 15 pts (46%) une GVH chronique dont 10 (31%) de forme extensive. Vingt-trois pts (72%) ont reçu un ITK en post-greffe dans le cadre de la prévention de rechute. Neuf pts (19%) ont présenté une rechute (dont 8 pts de phase avancée). Après un suivi médian de 47 mois, Vingt-deux pts (46%) sont décédés (05 rechutes, 09 GVHD, 07 infections et 01 occlusion intestinale) et 26 pts (54%) sont vivants dont 22 en rémission moléculaire. La mortalité liée à la procédure globale (TRM) est de 35,4%. Les survies actuarielles globales et sans évènements à 11 ans sont respectivement de 44% et 24%.

CONCLUSION

L'allogreffe de CSH dans la LMC reste le seul moyen curateur en cas de résistance ou d'intolérance aux ITKs, avec, néanmoins, une TRM relativement élevée. Un suivi moléculaire de la maladie et un traitement préventif de la rechute sont nécessaires pour réduire le risque de rechute.

P-03**COMPLICATIONS ENDOTHELIALES POST ALLOGREFFE DE CELLULES HEMATOPOIETIQUES : A PROPOS DE 30 CAS APPARIES**

BENJEMIA Lise⁽¹⁾, DAGUINDAU Etienne⁽¹⁾, DECONINCK Eric⁽¹⁾, DESBROSSES Yohan⁽¹⁾, FERRAND Christophe⁽¹⁾, DORMOY Anne⁽¹⁾, LAROSA Fabrice⁽¹⁾, BERCEANU Ana⁽¹⁾

(1) *CHRU Besançon, Besançon, FRANCE*

INTRODUCTION/OBJECTIF

Les complications endothéliales post allogreffe de cellules hématopoïétiques sont des complications rares, mais leur survenue altère considérablement la morbi-mortalité des patients. Connaître au mieux leurs facteurs de risque permettrait de cibler les populations éligibles à un traitement préemptif.

MATERIEL & METHODE

Nous avons recueilli de manière rétrospective et monocentrique sur le CHU de Besançon les 30 cas de complications endothéliales post allogreffe survenus de 2012 à 2018 (maladie veino occlusive, microangiopathie thrombotique et syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible) afin de décrire leur caractéristique, puis nous avons apparié 27 d'entre eux sur l'âge, le sexe, le type de maladie et le type de conditionnement.

RESULTATS

Réalisant une moyenne 50 allogreffes par an, ces complications sont survenues chez 10% de nos patients. La mortalité par toxicité de cette population était de 27% à 1 an. Le délai de survenue moyen post allogreffe de la complication endothéliale était de 68.5 jours. Le syndrome vasculaire le plus fréquent dans notre recueil était la microangiopathie thrombotique avec 21 cas sur 30 (tableau 1). Les facteurs de risque mis en évidence après appariement sont la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte ($p = 0.0001$) et surtout de grade III/IV ($p = 0.0029$). La prévention de la GVH post allogreffe par de la ciclosporine en association (avec du methotrexate ou du mycophenolate mofetil) était retrouvée chez 20 de nos cas et seulement chez 12 de nos témoins ($p=0.0144$). Le greffon était en majorité phéno-identique (15) dans le groupe des cas, et des géno-identiques (12) dans le groupe des témoins. Parmi les patients ayant présenté une complication endothéliale, 17 étaient en RC au moins égale à 2, contre 12 parmi ceux n'ayant pas présenté la complication ($p=0.44$).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients ayant présenté au moins une complication endothéliale

Caractéristique	Nombre	Pourcentage (/ 30 cas)
Homme	12	40%
Femme	18	60%
Age à la greffe :		
< 40 ans	10	33%
[40 – 60] ans	17	57%
> 60 ans	3	10%
LAM	20	67%
LAL	4	13%
Autres	6	20%
RC1	10	33%
RC2	11	37%
>RC2	9	30%
Myeloab	9	30%
CSP	23	77%
MO	4	13%
MBP	3	10%
Géno-Id	7	23%
Phéno-Id	16	53%
Mixto-Id	7	24%
RIC	8	27%
MAC	22	73%
BAL	21	70%
Ciclo.	8	20%
Ciclo. + MTX	9	30%
Ciclo. + MMF	15	50%
GVHa	26	87%
GVHa, II	14	47%
GVHa, III-IV	11	37%
Réplication CMV	11	37%
Traitement antifongique curatif	13	43%
MAT	21	70%
MVO	10	33%
PRES	4	13%
Décès	19	63%

DISCUSSION

Il n'a pas été possible d'apparier 3 patients car tous les conditionnements contenant du TBF-MAC était déjà soit inclus dans les cas soit attribués en tant que témoins. Les limites principales de cette étude sont le faible effectif limitant la puissance et le caractère rétrospectif. Ainsi certaines données peuvent ressortir non significatives par simple manque de puissance.

CONCLUSION

Cette étude ne permet pas de conclure sur la mise en évidence de facteurs de risque, mais suggère que les éléments suivants auraient un effet favorisant sur la survenue de complications endothéliales : utilisation de ciclosporine en association, survenue d'une GVH de grade élevé et la greffe non apparentée. Il conviendra de faire valider ces données par d'autres études de plus grands effectifs.

P-04

PROPHYLACTIC OR PREEMPTIVE LOW-DOSE AZACITIDINE (AZA) AND DONOR LYMPHOCYTE INFUSION (DLI) PREVENT DISEASE RELAPSE FOLLOWING ALLOGENEIC TRANSPLANTATION IN HIGH RISK ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND MYELODYSPLASTIC SYNDROME

GUILLAUME THIERRY⁽¹⁾, **PETERLIN Pierre**⁽¹⁾, **THEPOT Sylvain**⁽²⁾, **LE BOURGEOIS Amandine**⁽¹⁾, **GARNIER Alice**⁽¹⁾, **FRANÇOIS Sylvie**⁽²⁾, **ORVAIN Corentin**⁽²⁾, **LE BRIS Yannick**⁽¹⁾, **FRONTEAU Clémentine**⁽¹⁾, **CHEVALLIER Patrice**⁽¹⁾

(1) CHU de NANTES, Nantes, FRANCE ; (2) CHU d'ANGERS, Angers, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Disease relapse is observed in up to 50-60% of the pts post allo HSCT for high risk AML and MDS. In an initial Phase II trial of 30 pts treated with prophylactic low-dose AZA and escalated doses of DLI to prevent relapse, we reported that such prophylactic treatment can be safely administered and compared favorably to patients receiving no post-transplant maintenance. We here update 16 pts from our center, included in that protocol, as well as a larger cohort of additional pts.

MATÉRIEL & MÉTHODE

Fifty-nine pts (median age 59 yrs (37-70); 30 M/29 F; 40 AML 19 MDS, were treated. Among the AML pts (ELN class. FAV 2, INT 17, ADV 21), high risk criteria were: 15 complex karyotypes, 7 Flt3-ITD, 1 MECOM rearr., 3 monosomies, 2 t(9;11), and 1 t(11;19); 9 in CR \geq 2, 4 refractory, and 13 had 2ary AML to MDS/chemo/or MPS. Among the MDS pts, high risk criteria included 6 pts with complex karyotypes, 2 monosomies, 1 MECOM rearr., and 4 had 2ary MDS. Median IPSS-R: 5.5 (3 - 7.5). MDS pre-transplant status = 7 CR1, 1 CR2, 5 PR, 1 relapse, 4 upfront, and 1 refractory.

The initial 16 pts received AZA, starting between d56 and d100 post-allo, at a dose of 32 mg/m²/d SC, for 5d, every 28 d, for up to a total of 12 cycles followed by DLI commencing after 3 cycles of AZA and 4 wks following discontinuation of immunosuppressive prophylaxis. Two additional DLI were scheduled every 8 wks following the 1st DLI. The doses of DLI 1, 2 and 3 were, respectively, 5x10⁶, 1x10⁷, and 5x10⁷ CD3+ cells/kg for MRD, and 1x10⁶, 5x10⁶, and 1x10⁷ CD3+ cells/kg for UD. In the extended cohort, presented here, we slightly modified the schedule: DLI could be given earlier (after 1 or 2 cycles of AZA) and haplo pts could receive AZA/DLI as well, with DLI at the escalated doses of 1x10⁵, 5x10⁵, and 1x10⁶ CD3+ cells/kg. Immunosuppression included CsA in case of MRD, CsA and MMF in case of UD or haplo. The conditioning regimens: MAC for 5 pts, RIC for 46 pts and sequential for 8 pts. Donors were MRD, MUD, UD 9/10, and haplo for 20, 30, 1 and 8 pts respectively.

RÉSULTATS

Median nbr of cycles AZA = 7 (range 1-12), 17 pts received 12 cycles of AZA, while 42 pts (71%) received at least 1 DLI. Median nbr of DLI = 1 (range 0-4), 15 pts received \geq 3 DLI. The median time for the first post-transplant AZA = 83 d (range 56-145) and the median time for those who received a 1st DLI = 148 d (range 78-245). The median pt-follow-up = 17 months (range 2-83).

Eight pts (13%) relapsed (7 AML and 1 MDS). The CI of relapse and NRM at 1 year was 12% and 11.5% respectively. Fifteen pts (25%) died. Causes of death included relapse in 6 pts, infection in 7 pts, MI in 1 pt, and GvHD in 1 pt. OS and EFS for the entire group at 2 years was 71% (95%CI 54-82%) and 67% (95%CI 50-80%) respectively. The CI of aGvHD grade 1-4 and cGvHD were 32% (95%CI 16-49%) and 39% (95%CI 20-58%). Among the 8 pts who developed grade 3 aGvHD, 4 occurred in pts who had received DLI. One pt died from grade 4 digestive GvHD post-AZA alone.

DISCUSSION

Despite their very high risk disease, prophylactic/preemptive low-dose AZA and DLI can be safely administered with an acceptable incidence of subsequent GvHD. Significantly, in the poor-prognosis pts under study, the incidence of relapse is lower than expected (13%).

CONCLUSION

Considering the immune escape mechanisms, AZA or DLI might be associated to additive non-cross reactive interventions, such as checkpoint inhibitors, in order to further decrease disease relapse and increase overall survival.

P-05

EBV : UN POUVOIR ONCOGÉNIQUE REDOUTABLE A PROPOS D'UN DLBCL SUIVI D'UNE LEUCÉMIE À PLASMOCYTES CHEZ UN ALLOGREFFÉ

REY Gaëlle⁽¹⁾, CORNILLON Jérôme⁽¹⁾, LE JEUNE Caroline⁽¹⁾, DAGUENET Elisabeth⁽¹⁾, JENTZER Alexandre⁽²⁾, PILLET Sylvie⁽²⁾, GERMI Raphaële⁽³⁾, FLANDRIN-GRESTA Pascale⁽²⁾, LAVILLE David⁽²⁾, SUJOBERT Pierre⁽⁴⁾, POUVARET Anne⁽²⁾, GUYOTAT Denis⁽¹⁾, TAVERNIER Emmanuelle⁽¹⁾

(1) Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez, FRANCE ; (2) CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, FRANCE ; (3) CHU de Grenoble, Grenoble, FRANCE; (4) CHU Lyon Sud, Lyon, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le virus Epstein-Barr (EBV) infecte au moins 95% de la population. Le plus souvent asymptomatique, l'infection est persistante fondée sur une latence virale et associée à des cancers notamment chez les immunodéprimés (syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation SLPT).

MATERIEL & METHODE

Nous rapportons un cas de réactivation EBV post-allogreffe de CSH ayant induit un lymphome malin non hodgkinien B agressif à grandes cellules (DLBCL) suivi d'une leucémie à plasmocytes.

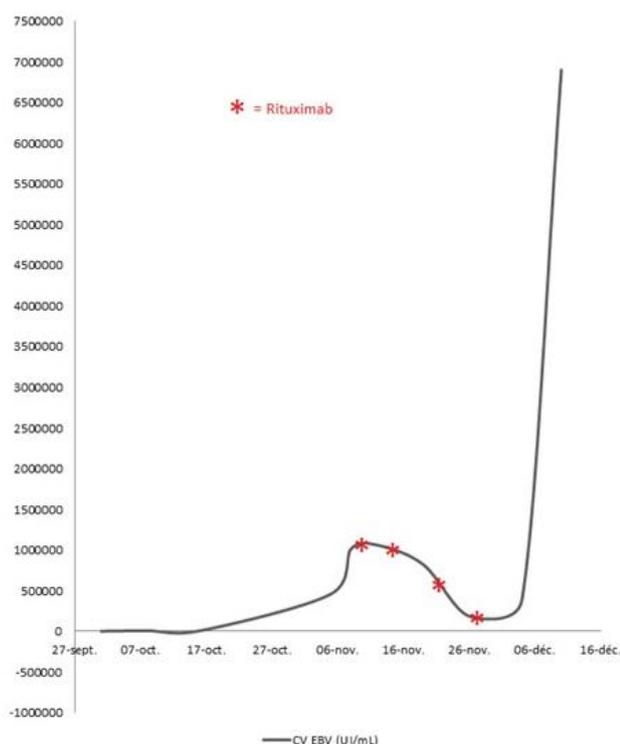
RESULTATS

En septembre 2018 un patient de 71 ans atteint de leucémie aiguë myéloïde reçoit une allogreffe de CSP phéno-identique avec un traitement prophylactique de la GVH de type sérum anti-lymphocytaire à J-2 et J-1 et ciclosporine. En raison d'une GVH cutanée de grade 3, une corticothérapie à 2 mg/kg/j est ajoutée à J+53 post greffe. Deux semaines plus tard, le patient présente une augmentation explosive de cette charge virale quantifiée à 460 000 UI/ml alors qu'elle était jusque-là indétectable et de façon concomitante des symptômes neurologiques et des adénopathies cervicales. Un scanner confirme une polyadénopathie sus- et sous-diaphragmatique. Une ponction lombaire objective une méningite lymphocytaire avec charge virale EBV positive. Une décroissance rapide des immunosuppresseurs est entreprise et un traitement par Rituximab est débuté dans l'attente des résultats de la biopsie ganglionnaire (qui confirmera a posteriori le diagnostic de DLBCL). Les adénopathies disparaissent mais la charge virale EBV est stable et un pic monoclonal IgA lambda est détecté. En 72 heures apparaît une hyperleucocytose à 35 G/L dont 45% de plasmocytes atypiques circulants. La charge virale EBV continue d'augmenter parallèlement au pic IgA. Le myélogramme pose le diagnostic de leucémie aiguë à plasmocytes avec 60% de cellules monotypiques lambda CD20 négatif (pré-plasmocytes) et un ratio plasmocytes anormaux/normaux à 99,8%. Le patient décède rapidement dans un tableau de défaillance multi-viscérale.

DISCUSSION

Alors que les SLPT sont décrits chez les allogreffés de CSH souffrant d'une grande immunodépression, les leucémies à plasmocytes sont exceptionnelles. A notre connaissance il n'y a pas de cas dans la littérature médicale rapportant l'occurrence de ces deux pathologies en moins de cinq semaines.

Afin de mieux comprendre le rôle oncogénique du virus EBV dans ces événements une recherche des EBER (EBV-encoded RNA) par une technique de FISH a confirmé la forte positivité dans les cellules tumorales. Alors que le profil sérologique était en faveur d'une infection ancienne du donneur et du receveur, les contrôles sérologiques rétrospectifs sont en faveur d'une réactivation avec apparition d'IgG anti-EBNA (cf tableau). De plus on constate l'apparition d'IgA anti-VCA et d'IgA anti-EA faisant émettre l'hypothèse d'une population monoclonale de plasmocytes dirigés contre EBV. Enfin, les études de clonalité lymphoïde réalisées par biologie moléculaire retrouvent des populations lymphoïdes B clonales différentes dans le ganglion (DLBCL) et dans la moelle (plasmocytes) alors que le NGS ne met en évidence aucune mutation récurrente des



hémapathies lymphoïdes, suggérant encore le rôle de EBV dans le développement du clone tumoral.

CONCLUSION

Le pouvoir oncogénique de EBV chez l'immunodéprimé est majeur et reste encore mal élucidé. Des traitements d'immunothérapie adoptive avec des lymphocytes T anti-EBV sont efficaces mais leur disponibilité dans une situation d'urgence comme celle-ci reste limitée.

P-06

RECONSTITUTION IMMUNITAIRE APRÈS ALLOGREFFE DE CSH GÉNOIDENTIQUE PRÉPARÉE PAR UN CONDITIONNEMENT MYÉLOABLATIF DE TYPE FB4+SAL

YAFOUR NABIL⁽¹⁾, SERRADJ Faiza⁽¹⁾, BEKADJA Sihem⁽¹⁾, MIHOUBI Amel⁽¹⁾, OSMANI Soufi⁽¹⁾, BRAHIMI Mohamed⁽¹⁾, BOUHASS Rachid⁽¹⁾, ARABI Abdessamed⁽¹⁾, BEKADJA Mohamed Amine⁽¹⁾

(1) EHU 1er Novembre 1954 d'Oran, ORAN, ALGERIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le sérum anti lymphocytaire (SAL) est de plus en plus utilisé pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) (1,2), cependant, son impact sur la reconstitution immunitaire n'est pas clair (3). L'objectif de cette étude est d'évaluer la reconstitution des sous populations lymphocytaires après allogreffe de CSH génoidentiques associée à un conditionnement myéloablatif, incluant une dose intermédiaire de SAL, chez les patients atteints de LAM.

MATERIEL & METHODE

De février 2013 à aout 2018, l'analyse des sous populations lymphocytaires ; lymphocytes T4 (LT4), LT8, et LB par cytométrie de flux (cytomètre BD CANTO II, 8 couleurs) a été réalisée à 3 mois, à 6 mois, et à 12 mois de la greffe chez les patients atteints de LAM en RC. La méthode utilisée repose sur le comptage des LT4 (CD3+CD4+), LT8 (CD3+ CD8+), LB (CD19+). Le seuil minimal requis des LT4 et LT8 pour définir la reconstitution immunitaire complète est estimé à 200 cellules/ μ L, et celui des LB est estimé à 100 cellules/ μ L. Tous les patients ont reçu un conditionnement de type FB4+SAL incluant une dose totale de busulfan iv à 540 mg/m², la fludarabine à 160 mg/m², et le SAL à 5 mg/kg. Tous les patients ont reçu un greffon de CSP, et une prophylaxie de la GVHD par ciclosporine et méthotrexate. L'évaluation de la reconstitution immunitaire a porté sur les taux de LT4, LT8, et LB.

RESULTATS

Au totale 43 patients allogreffés ont été évalués. L'âge médian à la greffe est de 37 ans (18-62). Le taux médian de cellules CD34+/kg et de lymphocytes CD3+ injectés est de 4.37 x10⁶ (2,24 – 7), et 2.19 x10⁸ (0.004-6.24) respectivement. La durée médiane de remontée des PNN >500 / μ L, et celle des plaquettes >20.000/ μ L est de 12 jours (5-25) et 14 jours (10-43) respectivement. L'incidence de la GVHD aigue grade III/IV et chronique sévère est de 5% et 8% respectivement. L'incidence de la réactivation CMV et VZV est de 24% et 12% respectivement. La mortalité liée aux infections est de 5 %. La survie sans GVHD et sans rechute (GRFS) à 2 ans est de 60 %. A 3 mois, et à 6 mois de la greffe, le taux de LT4, LT8, et LB était supérieur au seuil minimal chez 53%, 74%, 42% et 64% 87%, 63% des patients respectivement. A 1 an de la greffe plus de 80% des patients avaient une repopulation lymphocytaires complète.

DISCUSSION

Le SAL semble avoir un impact différent sur les sous populations lymphocytaires. A 6 mois de la greffe, la récupération des LT4 est significativement retardée par rapport aux LT8 ; 87% vs 64% (p=0.04) des patients.

CONCLUSION

Les résultats de ce travail montrent la nécessité de l'analyse des sous populations lymphocytaires, en particulier les LT4, LT8, et LB au cours des allogreffes de CSH, et ce en vue de prévenir les éventuelles complications infectieuses de l'immunosuppression.

BIBLIOGRAPHIE

1. Storek, J et al. Rabbit anti-T cell globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation. BBMT 2015
2. Rubio. M.T et al, Impact of in vivo T cell depletion in HLA-identical allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission conditioned with a fludarabine iv-busulfan myeloablative regimen: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party. Hematol Oncol 2017
3. Bosch. M et al. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. Curr Opin Hematol.2012

P-07

ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN THE REAL-WORLD: THERAPEUTIC STRATEGY AND OUTCOME IN A SINGLE CENTER

MOHTY Razan⁽¹⁾, **AL CHAMI Fazouk⁽¹⁾**, MASSOUD Radwan⁽¹⁾, CHAKHACHIRO Zaher⁽¹⁾, MAHFOUZ Rami⁽¹⁾, NASSIF Samer⁽¹⁾, EL-CHEIKH Jean⁽¹⁾, BAZARBACHI Ali⁽¹⁾

(1) American University of Beirut Medical Center, Beirut, LIBAN

INTRODUCTION/OBJECTIF

In this Real-world retrospective study, we assessed outcomes following personalized treatment strategy in adult patients with acute myeloid leukemia (AML).

MATÉRIEL & MÉTHODE

We included 99 consecutive adult patients with AML diagnosed and treated in a tertiary care center between June 2005 and October 2017. The median follow up for alive patients was 35 months. The median age at diagnosis was 49 and 28 patients were > 60 years. 30, 41 and 28 patients were classified as low, intermediate and high risk group respectively according to the European LeukemiaNet 2017 classification.

Patients aged <60 received mainly Idarubicin/Cytarabine induction regimen with or without tyrosine kinase inhibitors. Patients with core binding factor disease received Fludarabine/Cytarabine based regimen with Idarubicin or Gemtuzumab Ozogamicin. The majority of the older patients (age > 60) received hypomethylating agents.

RÉSULTATS

Five patients died during induction therapy and 2 patients receiving hypomethylating agents died before assessment of the disease. The overall complete response (CR) rate was 76%. In patients aged <60 and > 60 years, the CR rate was 82% and 61% respectively. Only 2 patients with favorable risk disease underwent stem cell transplant for persistent positive minimal residual disease. 31 patients with intermediate and adverse risk disease received stem cell transplantation after induction therapy. 28 patients were in CR and 3 patients had refractory disease at time of transplant.

For the whole cohort, the 3-year overall survival was 55%. In patients aged <60 and > 60, the 3-year overall survival was 63% and 35% respectively. The 3-year overall survival was 76%, 54% and 31% in favorable, intermediate and adverse risk disease respectively. In patients who achieved CR after induction, the 3-year leukemia free survival was 58% (59% and 53% for patients aged <60 and >60, respectively). The 3-year leukemia free survival for CR patients were 84%, 75% and 38% in favorable, intermediate and adverse risk disease respectively.

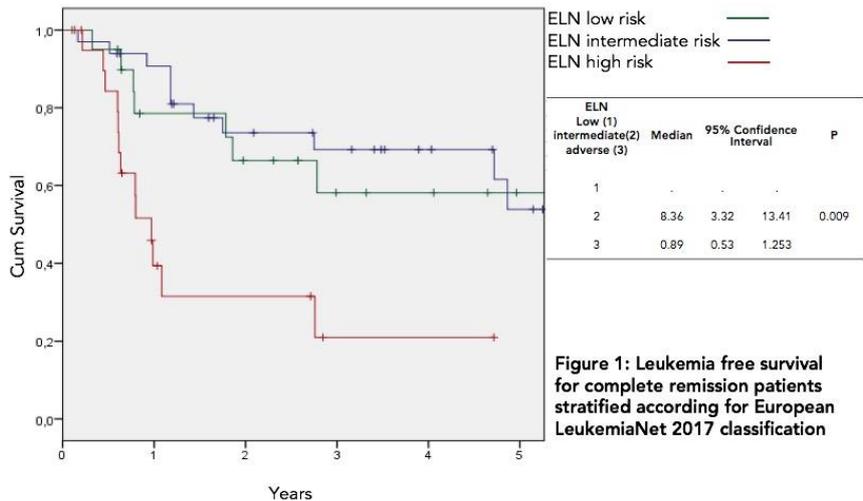


Figure 1: Leukemia free survival for complete remission patients stratified according for European LeukemiaNet 2017 classification

DISCUSSION

These results indicate an improved outcome for AML patients who receive a treatment strategy tailored to age and disease risk.

CONCLUSION

The relatively low rate of mortality during induction (7%) confirm recent findings that AML should be treated in a specialized tertiary care center.

P-08**EFFICACITÉ ET TOXICITÉ DES INJECTIONS DE LYMPHOCYTES DU DONNEUR (DLI) APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'HÉMOPATHIES MALIGNES.****ALEXANDROVA Kamelia⁽¹⁾, CASTILLA-LLORENTE Cristina⁽¹⁾, COMAN Tereza⁽¹⁾, PILORGE Sylvain⁽¹⁾, LUCCAS Nolwenn⁽¹⁾, LAPIERRE Valérie⁽¹⁾, SOLARY Eric⁽¹⁾, BOURHIS Jean-Henri⁽¹⁾***(1) Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris, Villejuif, FRANCE***INTRODUCTION/OBJECTIF**

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la toxicité des injections de lymphocytes du donneur (DLI) chez les patients en rechute ou avec un chimérisme mixte après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

MATERIEL & METHODE

Entre 2014 et 2018, à l'Institut Gustave Roussy 28 patients ont reçu des DLI après allogreffe pour hémopathie maligne : leucémie aiguë myéloïde (n=15) ; leucémie aiguë lymphoblastique Philadelphie+ (n=1) ; myélome multiple (n=4) ; myélofibrose (n=2) ; lymphomes (n=5) ; leucémie lymphocytaire chronique (n=1) avec des cellules souches périphériques de donneurs géno-identiques (n=25) ou haplo-identiques (n=3). Tous les patients avaient reçu des régimes de conditionnement d'intensité atténuée. L'âge moyen au moment de la greffe était de 60 ans (classe d'âge, 26-69) ; femmes n=16 et hommes n=12.

RESULTATS

Les patients (n=13) qui ont reçu des DLI pour un chimérisme mixte ont rétabli un chimérisme complet et sont en rémission complète. Les patients avec une rechute moléculaire (n=6) sont traités avec des agents hypométhylants ou des inhibiteurs de tyrosine kinase en association avec des DLI et ils ont obtenu une rémission complète. Parmi les 9 patients qui ont reçu des DLI pour une rechute/progression après allogreffe, 4 sont en rémission complète, 2 en rémission partielle et 3 sont décédés. Les DLI chez ces patients ont été précédées par de la chimiothérapie.

DISCUSSION

L'efficacité des DLI est meilleure chez les patients traités pour un chimérisme mixte ou en rechute moléculaire. Dans notre étude la probabilité cumulative d'obtenir une rémission complète à 5 ans est estimée à 78,6%. La toxicité, exprimée par l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) et l'aplasie (neutropénie et thrombopénie) est comparable avec les données de la littérature.

CONCLUSION

Les injections de lymphocytes du donneur sont une possibilité thérapeutique pour traiter ou prévenir la rechute d'une hémopathie maligne après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

P-09**ALLOGREFFE GÉNO-IDENTIQUE : EXPÉRIENCE DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE ET D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE DE CASABLANCA****LAAJOURI Siham⁽¹⁾, RACHID Mohamed⁽¹⁾, DAKKOUNE Meryame⁽¹⁾, MATRANE Wafaa⁽¹⁾, HARI Mohamed⁽¹⁾, QUESSAR Asmae⁽¹⁾***(1) Hôpital 20 aout 1953 CHU Ibn roched, Casablanca, MAROC***INTRODUCTION/OBJECTIF**

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) constitue un traitement curatif dans les hémopathies malignes et dans certaines maladies non malignes de la moelle osseuse ou du système immunitaire (notamment les aplasies médullaires, les hémoglobinopathies, les déficits immunitaires congénitaux). L'objectif de ce travail était de rapporter l'expérience du service en matière d'allogreffe de CSH.

MATERIEL & METHODE

Une étude descriptive a été réalisée sur une période de 2 ans et 7 mois (janvier 2016-juillet 2018), incluant tous les malades allogreffés, tout âge et pathologie confondus. Il s'agit de greffe géno-identique chez tous les malades. Le conditionnement varie en fonction de la pathologie. Tous les malades ayant bénéficié d'un bilan pré-greffe et d'une prophylaxie contre la GVH (ciclosporine et méthotrexate), et d'un suivi post-allogreffe.

RESULTATS

32 allogreffes apparentées intéressant 30 malades ont été réalisées, 2 malades ayant bénéficié d'une 2^{ème} allogreffe à partir des cellules souches périphériques (CSP) après rejet du greffon. L'âge médian était de 24,5ans [1.5-59 ans], Sex ratio H/F était de 1,7. 13 malades (43,3%) étaient suivis pour aplasie médullaire (AM), 9 pour LAM, 4 pour LAL, un pour LMC, un pour lymphome de Hodgkin et un cas de SCID. La médian d'intervalle diagnostic-greffe était de 11 mois [2-110mois].

L'âge médian de donneur était de 24 ans [6-50ans], le sexe était différent chez 11 patients, l'incompatibilité majeur ABO était notée chez 6 cas, les greffons utilisés ont été des SCP chez 6 cas avec un médian de richesse de greffon de l'ordre de $3,3 \times 10^8$ /Kg et des greffons médullaires chez 26 patients avec un médian de richesse de l'ordre de $3,34 \times 10^8$ /Kg.

Le médian de durée d'hospitalisation était de 36 jours, et le médian de durée d'aplasie (PNN ≤ 5 G/L) était 22 jours. Les principales complications étaient la GVH chez 6 cas, 2 cas de MVO, 50 infections documentés, des mucites classées grade III et IV ont été noté chez 10 cas avec un TRM à 100 jours de l'ordre de 21,9%. Au statut post greffe, 23 patients allogreffés (71,8%) étaient en RC, 7 décès avec un rejet de greffon chez 2 patients.

Après un médian de durée de suivi post greffe de 243 jours, 17 patients étaient en RC maintenue, 12 décédés et un en échec cytogénétique.

DISCUSSION

Notre profil est caractérisé par le jeune âge des patients et de leurs donneurs, la variété des indications avec une prédominance de l'AM (43,3%), ce qui ne concorde pas avec les autres études réalisées où la LAM constitue la principale indication. Le source des CSH était périphériques dans la plupart des études contrairement à notre étude qui a montré que le greffon médullaire est le plus utilisé.

CONCLUSION

Au fil des années plusieurs études ont été réalisées, ayant montrées une nette augmentation du taux d'incidence des hémopathies malignes, d'où l'augmentation du besoin en Allogreffe de CSH et de recours aux thérapies ciblées (CART-cell). Dans notre contexte, devant la non-disponibilité de ces thérapies, l'allogreffe de CSH reste le meilleur remède curatif, d'où l'importance d'apporter des améliorations à toutes les activités liées à la greffe notamment en matière de régimes de conditionnement (Total body irradiation) et les soins de support.

P-10**TRAITEMENT PAR IBRUTINIB PUIS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES CHEZ LES PATIENTS AVEC LYMPHOME À CELLULES DU MANTEAU EN RECHUTE : À PROPOS DE 5 CAS.**

ABRAHAM Julie⁽¹⁾, QUERU Kentin⁽¹⁾, VAIDIE Julien⁽¹⁾, GIRAULT Stéphane⁽¹⁾, JACCARD Arnaud⁽¹⁾, TURLURE Pascal⁽¹⁾

(1) CHU Limoges, LIMOGES, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La stratégie d'entretien par RITUXIMAB après intensification pour les patients atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) éligibles à l'autogreffe permet une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale. La prise en charge des rechutes par IBRUTINIB offre une nouvelle option thérapeutique avec toutefois des durées de réponse de l'ordre de 18 mois. Chez les patients jeunes, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste le seul traitement curatif. Nous rapportons dans cette étude le devenir de 5 patients allogreffés pour LCM en rechute et traités par IBRUTINIB.

MATERIEL & METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique au CHU de Limoges, des patients traités par IBRUTINIB pour LCM en rechute puis allogreffés entre 2016 et 2019.

RESULTATS

Cinq patients, de 58 ans d'âge moyen (48-67) ont bénéficié d'un traitement par IBRUTINIB en vue d'une allogreffe. Sur le plan histologique, 3 patients présentent un LCM classique et 2 un variant blastoïde, 1 patient présente une atteinte neuroméningée. Tous ont reçu un traitement intensif avec autogreffe en première ligne. La rechute est survenue dans un délai moyen de 50 mois (13-96). L'IBRUTINIB a été introduit en deuxième ligne pour 4 patients, en troisième ligne pour 1 patient. Au moment de la greffe, les 5 patients sont en réponse partielle, 4/5 ont une réponse métabolique complète au Petscan avec persistance d'un clone B médullaire, 1 patient est en rémission complète (RC) médullaire avec persistance d'un syndrome tumoral métabolique. Le donneur est génodentique pour 1 patient, phénoïdentique pour 1 patient et haploïdentique pour 3 patients. Tous les patients ont eu une prise de greffe dans un délai médian de 21 jours (12-24). A J30, la maladie résiduelle (MRD) en CMF et/ou en biologie moléculaire sur sang est négative chez 4 patients sur 5. A J100, tous les patients ont une MRD négative, 4 patients

sur 5 sont en RC au petscan. Trois patients ont développé une GVH aiguë de grade II. L'IBRUTINIB a été repris en post greffe chez 2 patients. Un patient progressif au J100 a été mis en RC par l'IBRUTINIB, et a bénéficié de réinjections de lymphocytes du donneur (DLI). Un patient n'ayant pas eu de GVH aiguë a bénéficié d'un traitement préemptif de la rechute par IBRUTINIB suivi de DLI. Le suivi médian est de 377 jours (118-1265), 4 patients sur 5 sont vivants, 1 patient est décédé de complications infectieuses à 3 mois de la greffe. Les 4 patients en vie sont en réponse complète.

DISCUSSION

Bien que l'IBRUTINIB n'entraîne que peu de réponse complète chez les patients atteints de LCM, il permet un bon contrôle de l'hémopathie en vue d'une allogreffe. L'effet GVL permet l'obtention de réponse complète dès 3 mois. La faisabilité de ce type de « bridging therapy » a été également rapportée dans une étude de l'EBMT [1]. L'absence de GVH aiguë et/ou la présence d'une maladie résiduelle incite à proposer un traitement préemptif de la rechute par IBRUTINIB et DLI.

CONCLUSION

La séquence IBRUTINIB/allogreffe est une option thérapeutique chez les patients en rechute de LCM.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties, P. Dreger and all, Bone Marrow Transplantation 2019.

P-11

MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HOTE (GVH) AU COURS DE L'ALLOGREFFE DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES : EXPERIENCE DU SERVICE D'HEMATOLOGIE CLINIQUE DE CASABLANCA

CAMARA Marieme⁽¹⁾, LAAJOURI Siham⁽¹⁾, EL HARRAR ASSIA⁽¹⁾, LAMCHAHAB Mouna⁽¹⁾, CHERKAOUI Siham⁽¹⁾, KHOUBILA Nisrine⁽¹⁾, QACHOUH Meryem⁽¹⁾, RACHID Mohamed⁽¹⁾, MADANI Abdellah⁽¹⁾, HARIF Mhamed⁽¹⁾, QUESSAR Asmaa⁽¹⁾

(1) Hôpital 20 Aout 1953 CHU Ibn Rochd Casablanca, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) contribue de manière significative à une morbi-mortalité liée à la transplantation (TRM) après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-HSCT). Les éruptions cutanées sont la manifestation clinique la plus fréquente de la GVH aiguë. Les biopsies cutanées peuvent donc être idéales pour la détection précoce de GVHD. La GVH clinique a une forme aiguë et une forme chronique. La peau est la cible tissulaire principale de la GVH, les autres organes atteints étant le foie et le tube digestif. L'objectif de notre travail est de rapporter les cas de GVH observés dans notre série des patients allogreffés.

MATERIEL & METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective allant de Mai 2016 à Février 2019 ayant inclus les patients ayant développé au cours de l'allogreffe géno-identique une GVH. Les lésions cutanées secondaires à des phénomènes allergiques ou toxiques (Busulfan) sont éliminées. Une prophylaxie à base de méthotrexate et ciclosporine est utilisée contre la GVH. Une biopsie cutanée est réalisée dès la suspicion de GVH avant le démarrage de la Corticothérapie. La dose initiale de corticoïdes est de 1mg/kg/j pouvant être augmentée selon l'évolution.

RESULTATS

Sur 26 allogreffes géno-identiques, nous avons noté 4 GVH dont 2 chroniques et 2 aiguës. La localisation est essentiellement cutanée avec 1 cas de GVH digestive. Le Patient N°2 est le seul ayant rechuté après dégression et arrêt de la corticothérapie. Seule la patiente N°2 avait un donneur de sexe féminin.

Cas	Sexe	Age	DG	CDT	J Allogreffe/Signes cutanées	Biopsie cutanée	Ev	Rechute
1	F	25ans	LAM	FB4	J172 / 92% de la SC à type de lésions micro-papuleuses diffuses folliculaires avec atteinte des plis, paumes des mains et une chéilite humide leucoplasique	GVH grade II	Bonne	
2	M	59ans	LAM	FB4	J200/ 95% de la SC à type de lésions érythémateuses maculopapuleuses diffuses avec atteinte des plis et cheilite humide buccoplasique	GVH grade II	Bonne	J303/ Erythème du décolleté antérieur et des muqueuses buccales érythémateuses
3	F	34ans	LALB-Phi+	Bu-Mel	J47/92% de la SC à type de d'éruption maculo-papuleuse étendue à tout le corps prurigineuse	GVH grade II	Bonne	Non
4	F	38ans	LALB caryotype complexe	Bu-Mel	J30/Eruption maculopapuleuse étendue à tout le corps sur 92% de la SC avec une diarrhée abondante >2000cc/j	GVH cutanée grade II et digestive grade IV	Décès	

S :sexe, DG :diagnostic, CDT : Conditionnement, Trt : Traitement, Ev :Evolution, M :masculin, Féminin, FB : Fludarabine-Busulfan, Bu-Mel : Busulfan-Melphalan

DISCUSSION

La GVH peut débuter entre 2 mois et 7 ans après la réinjection des cellules souches hématopoïétiques, bien qu'elle apparaisse à > 1 an dans moins de 10% des cas. L'histopathologie des biopsies cutanées effectuées après conditionnement et allogreffe est difficile à interpréter. Les facteurs de risque identifiés sont en premier une disparité HLA entre le donneur et le receveur, puis l'âge élevé du receveur, une différence de sexe avec un risque plus élevé de GVH aigue avec les donneurs femmes et un dosage insuffisant d'immunosuppresseur. Le traitement de base reste la corticothérapie dans le but de développer une tolérance immunologique. Ainsi vue le polymorphisme clinique, une vigilance est de mise dans la surveillance des patients allogreffés.

CONCLUSION

La gestion de la GVH est un grand challenge pour le clinicien afin de minimiser la mortalité liée à l'allogreffe. Cette gestion est basée essentiellement sur les soins de support avec une coopération multidisciplinaire imposant une formation continue du personnel médical et paramédical.

P-12

TRANSFUSION INCOMPATIBLE AU COURS DE L'ALLOGREFFE GENO-IDENTIQUE : EXPERIENCE DU SERVICE D'HEMATOLOGIE CLINIQUE ET ONCOLOGIE PEDIATRIQUE DE CASABLANCA

CAMARA Marieme⁽¹⁾, LAAJOURI Siham⁽¹⁾, DASSOULI Dounia⁽¹⁾, RACHID Mohamed⁽¹⁾, LAMCHAHAB Mouna⁽¹⁾, CHERKAOUI Siham⁽¹⁾, KHOUBILA Nisrine⁽¹⁾, QACHOUH Meryem⁽¹⁾, MADANI Abdellah⁽¹⁾, HARIF Mhamed⁽¹⁾, QUESSAR Asmaa⁽¹⁾

(1) Hôpital 20 Aout 1953 CHU Ibn Rochd Casablanca, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques est une procédure non anodine impliquant plusieurs paramètres pouvant être à l'origine de la non prise de greffon. L'incompatibilité majeure dans le système ABO reste un des premiers obstacles à franchir. L'incompatibilité est majeure lorsque le receveur possède des anticorps (Ac) dirigés contre les antigènes (Ag) du donneur. Un phénomène hémolytique est attendu mais à degré différent selon le type de greffon (moelle osseuse ou sans périphérique) pouvant engager le pronostic vital. Des procédures de réduction des iso-agglutinines circulantes chez le receveur sont établies parmi lesquels la méthode d'érythraphèse, la

transfusion incompatible et la greffe des cellules souches périphériques. Nous rapportons dans ce travail, l'expérience du service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique quant à la gestion de ce type de greffe.

MATERIEL & METHODE

Ont été inclus les patients ayant bénéficié d'une allogreffe avec une incompatibilité majeure dans le système ABO. La procédure de déplétion des agglutinines consiste à une transfusion incompatible en un concentré de globules rouges iso-groupe et iso-rhésus filtrés irradiés du donneur au receveur. Un titrage quantitatif des Anticorps du receveur dirigés contre les antigènes du donneur est réalisé à J-1 et J+1 de la transfusion incompatible. Comme mesures d'accompagnement, une hyper diurèse est induite avec une surveillance des constantes hémodynamiques.

RESULTATS

Dans notre série, nous avons réalisé 3 allogreffes géno-identiques avec une incompatibilité majeure dans le système ABO ayant nécessité la réalisation d'une transfusion incompatible.

Cas	Age (ans)	Sexe	DG	Groupe receveur /Donneur	CDT/Type greffon	Titration Ac J-1 TS	Réactions per TS	Titration Ac J+1	Statut
1	30	M	AM	0+/A+	SAL-EDX Moelle osseuse	1/16	Hémoglobinurie + Réactions Grade modérée	1/8	Décès à J302 par Infection
2	20	M	LAM	0+/B+	FB4 Moelle osseuse	1/2	RAS	Absence	RM
3	46	M	AM	0+/A+	SAL-EDX Moelle osseuse	1/32	Hémoglobinurie	1/4	En cours

DISCUSSION

Des séries ont démontrées que la procédure de réduction des iso-agglutinines permet de diminuer la quantité transfusée en concentrés érythrocytaires au cours de l'allogreffe sur une incompatibilité ABO. Il comporte des avantages et inconvénients. Elle reste une technique peu couteuse et bien tolérée et permettant une baisse des Ac circulants.

CONCLUSION

Notre série reste petite mais reste un tremplin pour la réalisation de cette technique en routine vue l'indisponibilité des autres méthodes décrites dans la littérature qui restent couteux dans notre contexte.

P-13

LA CHIMIOSENSIBILITÉ EST ÉLEVÉE, AVEC 45 À 60 % DE RÉPONSE COMPLÈTE APRÈS LA CHIMIOTHÉRAPIE D'INDUCTION

WAFIK Hanane⁽¹⁾, LAJOURI Siham⁽¹⁾, MOUAYAD Habiba⁽¹⁾, RACHID Mohamed⁽¹⁾, QUESSAR Asmaa⁽¹⁾

(1) Hôpital 20 aout CHU Casablanca, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'allogreffe géno-identique est le traitement standard utilisé chez les patients de moins de 40 ans diagnostiqués d'une aplasie médullaire idiopathique et conduit à la survie à long terme de la majorité des patients. L'allogreffe géno-identique a été récemment développée au Maroc.

L'objectif de notre travail est de rapporter l'expérience casablancaise dans l'allogreffe des aplasie médullaire idiopathique.

MATERIEL & METHODE

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective de 2016 à 2018 incluant 12 patients diagnostiqués d'une aplasie médullaire idiopathique et traité par une allogreffe géno-identique à l'unité de greffe au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'hôpital 20 aout 1953 de Casablanca. Le conditionnement a été basé sur la thymoglobuline et le cyclophosphamide. La moelle osseuse était la source de cellules souches dans tous les cas.

Tous les patients ont été observés pour les toxicités et les complications infectieuses, et gérés en fonction des conditions et de l'écologie de notre unité.

RESULTATS

Nous avons procédé à 14 allogreffes géno-identiques chez les patients diagnostiqués avec une aplasie médullaire idiopathique. Avant l'allogreffe, 5 patients avaient reçu de la cyclosporine, un patient avait reçu de la thymoglobuline avec de la cyclosporine, et 6 patients étaient sous traitement symptomatique. L'âge médian au moment du diagnostic était de 22 ans [6-46], le sex-ratio M / F était de 6. L'âge médian du donneur était de 22 ans [9-34], le sex-ratio H / F était de 1.8.

Le régime de conditionnement était basé sur la thymoglobuline-cyclophosphamide, et la fludarabine en plus pour les 2^{ème} allogreffe. Le nombre médian de cellules nucléaires transfusées était de 3.66×10^8 / kg [2, 22 ; 8.42]. La durée médiane de l'aplasie était de 28 jours [14, 53], avec une durée médiane d'hospitalisation de 39 jours. Tous les patients ont nécessité une transfusion avec une médiane de 60 unités plaquettaires, et 7 culots globulaires.

La toxicité la plus courante était les complications hémorragiques entraînant le décès d'un patient. Une diarrhée a été notée dans 3 cas et une mucite est survenue chez 5. Tous les patients présentaient des complications infectieuses.

Au total, 11 patients sont en vie et en convalescence hématologique, un patient est décédé au décours de l'allogreffe et un patient décédé à J300 suite à un choc septique, un patient en vie mais ayant un rejet du greffon, et aucun n'a présenté de GVHD chronique.

DISCUSSION

L'allogreffe géno-identique est le traitement de première intention dans l'aplasie médullaire idiopathique chez les enfants et les jeunes adultes (<40 ans), et doit être instauré dès que possible afin d'éviter les complications infectieuses et hémorragiques.

CONCLUSION

Ces résultats préliminaires sont encourageants.

P-14

PNEUMOPATHIES AU COURS DE L'ALLOGREFFE DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

CAMARA Marieme⁽¹⁾, LAAJOURI Siham⁽¹⁾, RACHID Mohamed⁽¹⁾, LAMCHAHAB Mouna⁽¹⁾, CHERKAOUI Sliham⁽¹⁾, KHOUBILA Nisrine⁽¹⁾, QACHOUH Meryem⁽¹⁾, MADANI Abdellah⁽¹⁾, HARIF MHAMED⁽¹⁾, QUESSAR Asmaa⁽¹⁾

(1) Hôpital 20 Aout 1953 CHU Ibn Rochd Casablanca, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

Les complications infectieuses pulmonaires sont une cause de morbi-mortalité, rapportée dans la littérature avec une incidence de 40 à 60%, et une mortalité jusqu'à 30%. Les facteurs de risque sont également décrits dans la littérature, comme la transplantation allogénique, le GVHD aigu et le GVHD chronique extensif. Les complications pulmonaires liées à l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) peuvent être d'origine infectieuses et non infectieuses à long terme. Nous rapportons les cas observés de pneumopathies chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe des CSH dans notre service.

MATERIEL & METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive allant de Mai 2016 en Février 2019 ayant inclus tous les patients ayant bénéficié d'une allogreffe géno-identique tout âge et diagnostic confondus. Sont exclus les patients ayant un antécédent de pneumopathie documentée sans réactivation au cours de la greffe. Une prophylaxie anti-infectieuse à base de triméthoprim- sulfaméthoxazole est mise chez nos patients. En cas de suspicion d'une pneumopathie sur les éléments anamnestiques et cliniques, un bilan diagnostique est lancé à savoir l'examen cyto bactériologique des expectorations (ECBE), BK crachats, Radiographie thoracique de face +/- scanner thoracique, une Antigénémie aspergillaire, un prélèvement naso-pharyngé (suspicion infection virale) et un lavage broncho-alvéolaire (LBA) si possible.

RESULTATS

26 allogreffes géno-identiques ont été réalisées durant cette période intéressant 24 patients. Ont été répertoriés 5 cas de pneumopathies. L'âge médian des patients est de 33 ans [31-55] dont 3 hommes/2 femmes. 2 patients sont suivis pour LAM, 2 patients pour aplasie médullaire et 1 patient pour LALB. 2 patients ont présenté une GVH dont une chronique et une aiguë. 1 patient avait un antécédent de tuberculose pulmonaire traitée. 2 pneumopathies ont démarré avant J100 et 3 après J100 de l'allogreffe. Une documentation microbiologique était retrouvée chez 2 patients dont l'*Haemophilus influenza*, une infection à Virus Respiratoire syncytial et une aspergillose pulmonaire confirmée. Les aspects radiologiques retrouvés chez nos patients sont un infiltrat interstitiel parfois micronodulaire,

des foyers de condensation alvéolaire, un aspect en verre dépoli ou d'arbre à bourgeon et des foyers de DDB. Le LBA a été réalisé chez un seul patient. Un seul patient est décédé suite à une aspergillose pulmonaire invasive confirmée.

DISCUSSION

La prévalence des pneumopathies au cours de l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques reste importante partout dans le monde. Les causes infectieuses et surtout fongique sont une cause de mortalité importante d'où l'importance de la réalisation d'un LBA pour un diagnostic étiologique de ces pneumopathies. Cependant l'exploration de ces pneumopathies en vue d'éliminer une cause infectieuse reste jusqu'à ce jour d'accès difficile dans notre contexte.

CONCLUSION

Il est important de mettre en œuvre des stratégies afin de maîtriser les facteurs de risque et de développer un plateau technique pour faciliter la prise en charge de ces patients à court et long terme.

P-15

DECONTAMINATION DIGESTIVE SELECTIVE CHEZ LE PATIENT SOUS ALLOGREFFE DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES : EXPERIENCE DU SERVICE D'HEMATOLOGIE CLINIQUE ET ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

CAMARA Marieme⁽¹⁾, LAAJOURI Siham⁽¹⁾, WAFIK Hanane⁽¹⁾, LAMCHAHAB Mouna⁽¹⁾, CHERKAOUI Siham⁽¹⁾, KHOUBILA Nisrine⁽¹⁾, QACHOUH Meryem⁽¹⁾, RACHID MOHAMED⁽¹⁾, MADANI Abdellah⁽¹⁾, HARIF Mhamed⁽¹⁾, QUESSAR Asmaa⁽¹⁾

(1) Hôpital 20 Aout 1953 CHU Ibn Rochd Casablanca, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'émergence de la résistance bactérienne aux antibiotiques résulte d'une utilisation extensive et non contrôlée des antibiotiques au niveau hospitalier. Les infections liées aux soins sont retrouvées dans 10 à 12% et sont responsable d'une forte morbi-mortalité avec l'émergence des entérobactéries à bêtalactamases à spectre élargi et sécrétrices de carbapénémases. Ces infections sont souvent précédées d'une colonisation oro-pharyngée et intestinale par des germes pathogènes. La décontamination digestive sélective consiste à l'éradication des germes (*Staphylococcus aureus*, entérocoques, Bacilles gram négative, *Clostridium difficile*) afin de limiter la survenue des bactériémies à l'origine d'une forte mortalité. L'objectif de notre étude est de rapporter notre expérience chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe des CSH au sein de notre service.

MATERIEL & METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive allant de Mai 2016 en Février 2019 ayant inclus tous les patients ayant bénéficié d'une allogreffe géno-identique tout âge et diagnostic confondus. Un bilan de portage rectal et nasal systématique est réalisé chez nos patients à l'admission. La décontamination orale digestive est débutée protocolairement à J1 du conditionnement et consiste à l'administration de la vancomycine 250mg (3prises/jour), gentamycine 80mg (3prises/jour) et la polymixine B 1Million (3 prises/jour). Un bilan de portage de contrôle est réalisé chaque semaine dans le cadre du suivi jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN>500/mm³) et arrêt de la décontamination. A l'occasion d'une bactériémie, un bilan infectieux systématique et réalisé avec démarrage d'une antibiothérapie probabiliste.

RESULTATS

26 allogreffes géno-identiques ont été réalisées durant cette période intéressant 24 patients avec un âge médian de 20 ans et un sexe ratio à 2.66. 13 patients (55%) sont suivis pour aplasie médullaire, 7 patients pour LAM, 3 pour LAL et un cas de déficit immunitaire combiné. La durée médiane d'hospitalisation était de 35.5 jours. La durée médiane de neutropénie de nos patients est de 24 jours [8-48]. Dans notre série, 203 écouvillonnages rectal et nasal ont été réalisés en cours d'hospitalisation dont 43 (21%) étaient positives à BLSE, 7 (3.4%) Entérobactéries résistantes aux carbapénémases (ERC), 9 (4.4%) entérocoque résistant à la vancomycine (ERV). Aucun portage nasal n'a été retrouvé. 12 patients avaient un portage positif (BLSE) à l'admission. 35 infections bactériennes documentées ont été retrouvées dont 16 (45%) BGN et 11 (31.4%) CGP avec 3 patients qui ont eu un état de choc septique. 10 patients ayant un portage rectal positive ont négativé en cours d'hospitalisation. L'évolution des bactériémies étaient favorables dans 100% des cas.

DISCUSSION

La décontamination digestive a été instaurée initialement en 1984 chez les patients des soins intensifs vue le risque infectieux important. Le patient neutropénique étant vulnérable face à cette invasion massive de germe est exposé à des bactériémies nosocomiales avec une morbi-mortalité non négligeable. La décontamination digestive en effet

sur plusieurs séries dans la littérature réduit considérablement la fréquence des infections nosocomiales chez ces patients. Cependant, une discussion ouverte est de mise vue l'explosion des résistances bactériennes.

CONCLUSION

En perspective, il est impératif de soulever la question de l'intérêt de la mise en place systématique de cette mesure préventive même chez le patient connu déjà porteur d'une bactérie multi-résistante.

P-16

L'ALLOGREFFE DANS L'APLASIE MÉDULLAIRE IDIOPATHIQUE

WAFIK Hanane⁽¹⁾, MOUAYAD Habiba⁽¹⁾, RACHID Mohamed⁽¹⁾, QUESSAR Asmaa⁽¹⁾

(1) *Hôpital 20 août CHU Casablanca, Casablanca, MAROC*

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'allogreffe géno-identique est le traitement standard utilisé chez les patients de moins de 40 ans diagnostiqués d'une aplasie médullaire idiopathique et conduit à la survie à long terme de la majorité des patients. L'allogreffe géno-identique a été récemment développée au Maroc.

L'objectif de notre travail est de rapporter l'expérience casablancaise dans l'allogreffe des aplasies médullaire idiopathique.

MATERIEL & METHODE

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective de 2016 à 2018 incluant 12 patients diagnostiqués d'une aplasie médullaire idiopathique et traité par une allogreffe géno-identique à l'unité de greffe au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'hôpital 20 août 1953 de Casablanca. Le conditionnement a été basé sur la thymoglobuline et le cyclophosphamide. La moelle osseuse était la source de cellules souches dans tous les cas. Tous les patients ont été observés pour les toxicités et les complications infectieuses, et gérés en fonction des conditions et de l'écologie de notre unité.

RESULTATS

Nous avons procédé à 14 allogreffes géno-identiques chez les patients diagnostiqués avec une aplasie médullaire idiopathique. Avant l'allogreffe, 5 patients avaient reçu de la cyclosporine, un patient avait reçu de la thymoglobuline avec de la cyclosporine, et 6 patients étaient sous traitement symptomatique. L'âge médian au moment du diagnostic était de 22 ans [6-46], le sex-ratio M / F était de 6. L'âge médian du donneur était de 22 ans [9-34], le sex-ratio H / F était de 1.8.

Le régime de conditionnement était basé sur la thymoglobuline-cyclophosphamide, et la fludarabine en plus pour les 2^{ème} allogreffe. Le nombre médian de cellules nucléaires transfusées était de 3.66×10^8 / kg [2, 22 ; 8.42]. La durée médiane de l'aplasie était de 28 jours [14, 53], avec une durée médiane d'hospitalisation de 39 jours. Tous les patients ont nécessité une transfusion avec une médiane de 60 unités plaquettaires, et 7 culots globulaires.

La toxicité la plus courante était les complications hémorragiques entraînant le décès d'un patient. Une diarrhée a été notée dans 3 cas et une mucite est survenue chez 5. Tous les patients présentaient des complications infectieuses.

Au total, 11 patients sont en vie et en convalescence hématologique, un patient est décédé au décours de l'allogreffe et un patient décédé à J300 suite à un choc septique, un patient en vie mais ayant un rejet du greffon, et aucun n'a présenté de GVHD chronique.

DISCUSSION

L'allogreffe géno-identique est le traitement de première intention dans l'aplasie médullaire idiopathique chez les enfants et les jeunes adultes (<40 ans), et doit être instauré dès que possible afin d'éviter les complications infectieuses et hémorragiques.

CONCLUSION

Ces résultats préliminaires sont encourageants.

Autogreffe

P-17

INTENSIFICATION THÉRAPEUTIQUE SUIVIE D'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS DE TYPE T

BENAKLI Malek⁽¹⁾, AKHROUF Sabrina⁽¹⁾, TALBI Amina⁽¹⁾, ABDERRAHIM Imane⁽¹⁾, BELHADRI Fatiha⁽¹⁾, MOUSSAOUI Hanane⁽¹⁾, AIT AMER Nacera⁽¹⁾, TENSAOUT Farida⁽¹⁾, ABDENNEBI Naima⁽¹⁾, BOUKHEMIA Fateh⁽¹⁾, MEHDID Farih⁽¹⁾, RAHMOUNE Nadia⁽¹⁾, BAAZIZI Mounira⁽¹⁾, AIT OUALI Dina⁽¹⁾, BELHADJ Rachida⁽¹⁾, HAMLADJI Rose-Marie⁽¹⁾, AHMED NACER Redhouane⁽¹⁾

(1) Centre Pierre et Marie Curie, Alger, ALGERIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Les lymphomes T sont un ensemble hétérogène d'hémopathies dérivant des lymphocytes T. Quelques soient les différents sous-groupes histologiques, le schéma de l'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) en consolidation d'une rémission, peut être considérée comme une stratégie, en première ligne mais n'est pas consensuelle par contre elle reste une option thérapeutique en deuxième ligne.

MATERIEL & METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 14 patients atteints de LNH type T recrutés d'Avril 2000 à Décembre 2017 (17 ans et demi) et qui ont bénéficiés d'une ASCT. Il s'agit de LNH T anaplasique : 7 pts (50%) et LNH T pleiomorphe : 7 pts (50%). L'âge médian est de 44 ans (20 – 62) dont 10 hommes et 4 femmes, sex ratio : 2,5. Le traitement pré-greffe a comporté 1 ligne thérapeutique chez 11 pts (78,5%) et plus d'une ligne thérapeutique chez 3 pts (21,5%). Le statut pré-greffe est le suivant : RC : 7 pts (50%), RCμ : 1pt (7%) et RIC : 6 pts (43%). La mobilisation des cellules souches périphériques (CSP) a été faite sous G-CSF seul à la dose de 15 µg/kg/j, pendant 5 jours par voie sous cutanée. Le prélèvement par cytophérèse au 5^{ème} jour a permis de recueillir un taux moyen de cellules CD34+ de 3 x 10⁶/kg (1,12 – 5,68), conservées en présence d'un cryoprotecteur (DMSO) dans de l'azote liquide à – 180°. Le protocole d'intensification a comporté : TUTSHKA chez 7 pts (Busulfan per os à 16mg/kg ou IV à 12,8 mg/kg ; Endoxan IV à 120 mg/kg), TUTSHKA-Etoposide chez 3 pts (TUTSHKA et Etoposide IV à 30 mg/kg) et BEAM chez 4 pts (BCNU IV à 300mg/m², Etoposide IV 800 mg/m², Aracytine IV 800 mg/m², Melphalan IV 140 mg/m²). Au 31/03/2019, le recul minimum est de 15 mois et maximum de 228 mois.

RESULTATS

La durée moyenne d'hospitalisation est de 24 jours (18 – 34). Tous les patients ont présenté une aplasie d'une durée moyenne de 10 jours (7 – 20) durant laquelle un support transfusionnel a été assuré en CG chez 5 pts (36%) avec une moyenne de 2 CG/pt (1 – 3) et en CUP chez tous les pts (100%) avec une moyenne de 1,5 CUP/pt (0,5 – 6,5). Tous les patients ont présenté une hyperthermie (100%) qui était cliniquement documentée chez 4 pts (28,5%) (Infection du cathéter : 2, infection urinaire : 1, furonculose : 1) et microbiologiquement documentée par hémocultures chez 8 pts (57%), une mucite grade 3 à 4 a été constatée chez 10 pts (71%). L'évaluation post intensification a révélé une RC chez 12 pts (86%), une RCμ chez 1 pt (7%) et une RIC chez 1 pt (7%). Une rechute est observée chez 8 pts (57%) dans un délai médian de 5,5 mois (3 – 50) dont 2 pts ont bénéficié d'une allogreffe de CSH après traitement de rattrapage pour la rechute. Au 31 Mars 2019, 7 pts (50%) sont vivants en RC avec un suivi médian post intensification de 109 mois (15 – 204) et 7 pts (50%) sont décédés (rechute : 4, complications de l'allogreffe : 2, cause indéterminée : 1). Les survies actuarielles globales (OS) et sans événement (EFS) à 19 ans sont respectivement de 45% et 38,5%.

CONCLUSION

Le LNH T est une hémopathie de très mauvais pronostic. L'intensification suivie d'autogreffe semble une bonne alternative thérapeutique comme en témoigne nos résultats à long terme (19 ans) : OS à 45%, EFS à 38,5%.

P-18

IMPACT PRONOSTIC DE LA RECHUTE PRÉCOCE SUR LA SURVIE EN POST AUTOGREFFE AU COURS DU MYÉLOME MULTIPLE (MM) DANS LA VRAIE VIE : EXPÉRIENCE DE L'EHU 1ER NOVEMBRE ORAN.

BEKADJA Mohamed⁽¹⁾, **MANSOUR Belkacem**⁽¹⁾, OULDJERIOUAT Hafida⁽¹⁾, ENTASOLTAN Badra⁽¹⁾, OSMANI Soufi⁽¹⁾, BRAHIMI Mohamed⁽¹⁾, BENZINEB Brahim⁽²⁾, YAFOUR Nabil⁽¹⁾, ARABI Abdessamed⁽¹⁾, BOUHASS Rachid Amar⁽¹⁾

(1) ÉTABLISSEMENT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE 1er NOVEMBRE, ORAN, ORAN, ALGERIE ; (2) Université Abou Bakr BELKAID, Tlemcen, ALGERIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Des progrès notables ont été réalisés en termes de réponse et de survie au cours du MM à l'ère des nouveaux agents associés à l'autogreffe, mais malheureusement, à ce jour, la rechute demeure inéluctable. Cependant, peu de travaux ont porté sur les rechutes et en particulier les rechutes précoces. L'objectif de ce travail est d'analyser les rechutes précoces dans la vraie vie et d'évaluer leurs impacts sur la survie sans événement et la survie globale.

MATERIEL & METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur une période de 10 ans (2009-2018), chez des patients atteints de MM et ayant fait l'objet d'une rechute. Tous les patients ont reçu un traitement d'induction (VAD= ; VD= ; VCD= ; VTD= ; CTD=°) suivi d'une autogreffe de CSH (Melphalan 200 mg/m²) et un traitement d'entretien (Thalidomide 50 mg/j pendant 12 mois) variable. Deux groupes de patients ont été identifiés selon la durée de la rechute, tardive>24 mois (G1) ou précoces≤24 mois (G2) et dans lesquels ont été calculés leurs PFS et SG respectives. Par ailleurs, des facteurs prédictifs de rechute précoce ont été recherchés pouvant être utilisés comme facteurs pronostics.

RESULTATS

Sur une période de 10 ans, 379 patients ont été colligés dont 118 (31%) ont présenté une rechute, parmi laquelle, 50 précoces (G1) et 68 tardives (G2). Dans G1, la médiane de suivi est de 70,5 mois (29-117 mois) et 31 mois (6-93 mois) dans G2. Les PFS sont de 65% à 117 mois (G1) et 15% à 24 mois avec une médiane de 18 mois (G2) (p=0.0001). Les SG sont respectivement de 74% à 117 mois et 34% à 93 mois avec une médiane de 35 mois, dans G1 et G2 (p=0.0001). En analyse uni variable, seuls, le stade ISS3 (p=0.002), l'échec de réponse en post autogreffe (p=0.018) et le traitement d'entretien (p=0.04) sont retrouvés comme facteurs prédictifs de rechute précoce, alors que, ni l'âge à l'autogreffe (p=°), ni le sexe (p=0.99), ni le type de composant monoclonal (p=0.86), ni le stade IIIA ou IIIB (p=0.94), ni le PS 0-1 versus >2 (p=0.08), ni le type de traitement d'induction (p=0.45), ni le délai de greffe < ou > 12 mois (p=0.36), ni le nombre de CD34+ (p=°), ni le type de conditionnement (p=0.14), n'ont aucun impact sur la durée de la rechute. En analyse multi variable, les facteurs prédictifs retrouvés sont :

DISCUSSION

Dans notre travail, l'ISS3, l'échec de réponse post autogreffe et le traitement d'entretien sont des facteurs prédictifs de rechutes précoces. L'ISS3 au diagnostic, permet d'agir en amont pour adapter le traitement d'induction et/ou l'intensification. La réponse en post autogreffe (échec) va dépendre du statut de la maladie au diagnostic (cytogénétique NF dans notre étude) et enfin l'entretien doit être appliqué à tous les patients.

CONCLUSION

Dans la vraie vie, comme dans les essais cliniques académiques (1-3), la rechute précoce impacte négativement la PFS et la SG dans le MM.

BIBLIOGRAPHIE

1. N. Majilthia, Leukemia, 2016
2. SH. Kumar, Leukemia, 2018
3. S. Helm-Petersen, Leukemia, 2018

P-19**APPORT DE LA CONSOLIDATION SUR LA SURVIE AU COURS DU MYÉLOME MULTIPLE : EXPÉRIENCE DE L'EHU ORAN.**

BEKADJA Mohamed⁽¹⁾, **MANSOUR Belkacem**⁽¹⁾, OULDJERIOUAT Hafida⁽¹⁾, ENTASOLTAN Badra⁽¹⁾, OSMANI Soufi⁽¹⁾, BOUCHAMA Samira⁽¹⁾, CHAREF Leila⁽¹⁾, AMANI Kamila⁽¹⁾, HAKIKI Nassima⁽¹⁾, SERRADJ Faiza⁽¹⁾, BOUAMAMA Farah⁽¹⁾, YAFOUR Nabil⁽¹⁾, ARABI Abdessamed⁽¹⁾, BOUHASS Rachid Amar⁽¹⁾

(1) ÉTABLISSEMENT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE 1er NOVEMBRE, ORAN, ORAN, ALGERIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le concept de la consolidation post induction a été appliqué initialement dans les leucémies aiguës afin d'améliorer la survie sans rechute et la survie globale.

Ce concept a été élargi par la suite aux autres hémopathies malignes et en particulier le myélome multiple (MM) afin d'en augmenter les taux de réponse et la profondeur de la maladie résiduelle (1).

Cependant, la consolidation a longtemps fait l'objet de controverses, jusqu'à ce que celle soit admise de façon définitive, actuellement dans la stratégie thérapeutique du MM.

L'objectif de ce travail est d'évaluer dans la vraie vie, l'apport de la consolidation, sur la rechute, la survie sans événement (SSE) et la survie globale (SG) dans le MM au niveau de l'EHU Oran.

MATERIEL & METHODE

Il s'agit d'un travail rétrospectif sur une période de 10 ans (2009-2018). Deux périodes ont été identifiées, la 1^{ère} de 2009 à 2013 au cours de laquelle, les patients n'ont pas reçu de consolidation et la seconde de fin 2013 à 2018 et où les patients ont reçu une consolidation. Le traitement d'induction a comporté les associations suivantes : VD (n=52), VCD (n=21), VTD (=30) et VRD (n=2) suivi d'une autogreffe de CSH, au cours de la 1^{ère} période, et VD (n=14), VCD (n=68), VTD (n=95) et VRD (n=4), -autogreffe- VD ou VCD ou VTD, deux cycles, au cours de la 2^{ème} période. L'évaluation a porté sur les taux de rechute, la SSE et la SG aux cours de ces deux périodes.

RESULTATS

Aux cours de cette période (2009-2018), 286 patients sont évaluables pour l'étude. Le taux global de rechute pour la cohorte entière est de 28% (n=81) avec une médiane de SSE de 61 mois et une SG de 79% à 71 mois. La 1^{ère} période (n=105 patients), sans consolidation, est caractérisée par un taux de rechute de 51% (n=54), une médiane de SSE de 36 mois (24,9-47,03) et une SG de 66% à 117 mois. La 2^{ème} période (n=181 patients) est caractérisée par un taux de rechute de 15% (n=27) ($p < 0.0000001$), une SSE de 72% à 61 mois ($p = 0.0001$) et une SG de 94% à 90 mois ($p = 0.0001$).

DISCUSSION

La valeur de ce travail, bien que rétrospectif, non contrôlé et non randomisé, montre un taux de rechute significativement faible après un traitement de consolidation ($p < 0.0001$), ainsi que des durées de SSE et de SG plus importantes ($p = 0.0001$). Par ailleurs, les résultats, du groupe de consolidation, sont obtenus malgré l'hétérogénéité du traitement d'induction (VD, VCD, VTD) et du traitement de consolidation (VD, VCD, VTD), ce qui dénote que la consolidation en elle-même est bénéfique sur la SSE et la SG. Nos résultats sont similaires à ceux des études académiques portant sur la consolidation avec respectivement des taux de rechutes de 45% (pas de consolidation) versus 21% (avec consolidation) ($p = 0.0001$) (1) ainsi qu'un taux de rechute de 53% et une médiane de PFS de 26 mois dans une étude sans consolidation (2).

CONCLUSION

Ainsi, nos résultats obtenus dans la vraie vie, montrent un intérêt indiscutable de la consolidation aussi bien en termes de rechute qu'en termes de survies, en post autogreffe au cours du MM.

BIBLIOGRAPHIE

- X. Leleu, Leukemia (2013)
P. Moreau, Blood (2011)

P-20

ÉTUDE DE LA RECHUTE PRÉCOCE À L'ÈRE DES NOUVEAUX AGENTS, SUR LA SURVIE EN POST AUTOGREFFE AU COURS DU MYÉLOME MULTIPLE (MM) DANS LA VRAIE VIE : EXPÉRIENCE DE L'EHU 1ER NOVEMBRE ORAN.

BEKADJA Mohamed⁽¹⁾, MANSOUR Belkacem⁽¹⁾, OULDJERIOUAT Hafida⁽¹⁾, BENZINEB Brahim⁽²⁾, OSMANI Soufi⁽¹⁾, BOUCHAMA Samira⁽¹⁾, CHAREF Leila⁽¹⁾, AMANI Kamila⁽¹⁾, HAKIKI Nassima⁽¹⁾, SERRADJ Faiza⁽¹⁾, BOUAMAMA Farah⁽¹⁾, YAFOUR Nabii⁽¹⁾, BRAHIMI Mohamed⁽¹⁾, ARABI Abdessamed⁽¹⁾, BOUHASS Rachid Amar⁽¹⁾

(1) ÉTABLISSEMENT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE 1er NOVEMBRE, ORAN, ORAN, ALGERIE ; (2) Université Aboubakr BELKAID, Tlemcen, ALGERIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Des progrès notables ont été réalisés en termes de réponse et de survie au cours du MM à l'ère des nouveaux agents associés à l'autogreffe, mais malheureusement, à ce jour, la rechute demeure inéluctable. Cependant, peu de travaux ont porté sur les rechutes et en particulier les rechutes précoces. L'objectif de ce travail est d'analyser la rechute précoce dans la vraie vie et d'évaluer son impact sur la survie globale (SG).

MATERIEL & METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur une période de 10 ans (2009-2018), chez des patients atteints de MM et ayant fait l'objet d'une rechute. Tous les patients ont reçu un traitement d'induction (VD=61 ; VCD=95 ; VTD=135 ; VRD=7, CTD=09) suivi d'une autogreffe de CSH (Melphalan 200 mg/m²) et un traitement d'entretien (Thalidomide 50 mg/j pendant 12 mois) variable. Deux groupes de patients ont été identifiés selon la durée de la rechute, ≤ 24 mois (précoce, G1) ou > 24 mois (tardive, G2) dans lesquels ont été calculées leurs SG respectives. Par ailleurs, des facteurs prédictifs de rechute précoce ont été recherchés pouvant être utilisés comme facteurs pronostics.

RESULTATS

Sur une période de 10 ans, 307 patients évaluables ont été colligés dont 93 (30%) ont présenté une rechute, parmi lesquels, 56 précoces (18%) (G1) et 37 tardives (12%) (G2). Les durées médiane de rechute sont respectivement de 12 mois (6-24) et 36 mois (25-116) dans G1 et G2. Dans G1, la médiane de suivi est de 30 mois (4-93 mois) et de 70 mois (29-117 mois) dans G2. La médiane de SG est de 31 mois dans G1 et n'est pas atteinte dans G2 avec une probabilité de survie de 82% à 117 mois ($p=0.001$). En analyse uni variée, l'âge ($p=0.003$), le $PS>1$ ($p=0.036$), le taux de $LDH>normale$ ($p=0.002$), l'ISS3 et l'entretien sont retrouvés comme facteurs prédictifs de rechute précoce. En analyse multi variée, seuls, le délai de greffe ≤ 12 mois ($p=0.02$) et l'absence de traitement d'entretien ($p=0.002$) sont retrouvés comme prédictif de rechute précoce.

DISCUSSION

Notre travail, bien que rétrospectif, montre un taux de rechute précoce similaire à celui retrouvé dans les essais cliniques, 18% versus 16% (1) ainsi qu'une même durée médiane de rechute 12 mois versus 8 mois (1) et des médianes de SG, également semblables, 31 mois versus 21 mois (1). Le facteur prédictif de rechute précoce commun, retrouvé en analyse multi variée, est l'absence de traitement d'entretien ($p=0.002$). Dans notre étude, la del 17p et la t (4 ;14) n'ont pas été recherchées de façon systématique, et donc n'ont pas été inclus dans les analyses.

CONCLUSION

Dans la vraie vie, comme dans les essais cliniques académiques (1-3), la rechute précoce impacte négativement la SG dans le MM. Les facteurs prédictifs retrouvés vont permettre d'adapter la stratégie thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. N. Majilthia, Leukemia, 2016
2. SH. Kumar, Leukemia, 2018
3. S. Helm-Petersen, Leukemia, 2018

P-21

ACTIVITÉ DE 14 ANNÉES (2004-2018) DE GREFFES DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOIÉTIQUES : SERVICE D'HÉMATOLOGIE ET D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE DE CASABLANCA, MAROC

MATRANE Wafaa⁽¹⁾, RACHID Mohamed⁽¹⁾, **LAAJOURI Siham⁽¹⁾**, MOUTIQUI Tarik⁽¹⁾, QACHOUH Meryem⁽¹⁾, LAMCHAHAB Mounia⁽¹⁾, KHOUBILA Nissrine⁽¹⁾, CHERKAOUI Siham⁽¹⁾, OUKKACHE Bouchra⁽²⁾, NOURICHAFI Nadia⁽³⁾, HARIF Mhamed⁽¹⁾, MADANI Abdellah⁽¹⁾, QUESSAR Asmaa⁽¹⁾

(1) Service d'Hématologie et d'oncologie pédiatrique-Hôpital 20 Août, Casablanca, MAROC ; (2) Laboratoire d'Hématologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, MAROC ; (3) Laboratoire de Cryobiologie, Centre régional de Transfusion sanguine, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est aujourd'hui un outil thérapeutique en pleine évolution qui offre des perspectives de guérison aux hémopathies malignes, à d'autres troubles hématologiques (aplasie médullaire, déficit immunitaire primitif, myélodysplasie) et à certaines tumeurs solides. L'objectif de ce travail est de présenter l'activité de l'unité de greffe des CSH du service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de l'Hôpital 20 Août.

MATERIEL & METHODE

Etude rétrospective descriptive étalée sur 8 ans, depuis la date du début de l'activité autogreffe de CSH en 2004 jusqu'au Décembre 2018. L'allogreffe apparentée a été ensuite initié en 2016 avec augmentation croissante et régulière de cette activité. Ont étaient inclus tous les patients ayant bénéficié de greffe, indépendamment de leur maladie ou du type de greffe réalisée, avec exclusion des patients présentant une contre-indication à la greffe ou décédés avant d'entamer la procédure.

RESULTATS

Nous avons colligé 338 patients durant la période d'étude, avec 314 autogreffes (AG) et 24 allogreffes génoidentiques dont 2 patients ont reçu une deuxième allogreffe à partir des CSP après rejet du greffon de moelle osseuse. La médiane d'âge était respectivement de 48 ans pour AG et 19,5 ans pour les patients allogreffés, avec une prédominance masculine dans les deux types de greffe. Dans la série d'autogreffe, 308 patients étaient suivis pour hémopathies malignes et 6 malades avaient une tumeur solide. Le groupe allogreffe incluait 12 patients suivis pour aplasie maladie, 7 patients pour LAL, 2 malades suivis pour LAM et un cas de déficit immunitaire primitif (SCID). La médiane de richesse du greffon était de 8×10^6 CD34+/Kg pour l'AG et de $3,34 \times 10^8$ /Kg pour les allogreffes. Au statut pré-AG, 34% des patients étaient en rémission complète, 38% en rémission partielle et 28%

des cas étaient en VGPR. Le conditionnement adopté pour AG était du Melphalan chez 61% des patients, BEAM chez 36,6% et autres protocoles dans 2,4% des cas. Les patients allogreffés, ont reçu un conditionnement à base de SAL+Endoxan dans 58,3% des cas, Busulfan+Fludarabine dans 33,3% des cas et TBF chez 2,4% des patient. 61,1% des AG étaient réalisées avec cryoconservation et 38,9% sans cryoconservation. Au statut final, 72,8% des patients allogreffés étaient en RC, 4,5% en échec avec 22,7% décès. Pour l'AG, une rémission complète a été obtenue chez 57,6% des patients, une RP chez 2,9%, échec chez 3,2%, rechute chez 11,8%, décès dans 10,8% des cas avec 13,7% PDV. La TRM à 100 jours était de l'ordre de 5,4% pour les AG et de 8,3% pour allogreffes. L'OS et EFS à 12 mois étaient de l'ordre de 75% pour allogreffe, et de l'ordre de 57,1% et 85,1% à 60 mois pour AG.

DISCUSSION

La greffe est une activité couteuse dans les pays en voie de développement. Malgré le nombre croissant des demandes de greffe qui dépassent largement l'offre et les longs délais d'attente, nous estimons qu'en globalité nos résultats sont satisfaisants, encourageants et en amélioration progressive et régulière, mais qui reste toutefois insuffisants.

CONCLUSION

Nous espérons dans un avenir très proche d'augmenter le nombre de prélèvements et d'allogreffes, et de réduire les délais d'attente pour la greffe afin d'optimiser nos résultats et de maintenir une rémission permanente chez nos patients d'où la nécessité de créer d'autres centres spécialisés en greffe de cellules souches hématopoïétiques.

P-23

LE NOMBRE ET LE RENDEMENT DES CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES CD34+ DÉCONGELÉES VIABLES SONT-ILS DES INDICATEURS VALIDÉS POUR ÉVALUER LA QUALITÉ D'UN PRODUIT DE THÉRAPIE CELLULAIRE ET PRÉVOIR LES DÉLAIS DE REPRISE DE L'HÉMATOPOÏÈSE D'UN PATIENT ?

PHILIP Patrick⁽¹⁾, MICHEA Anne Catherine⁽¹⁾, GASTAUD Lauris⁽²⁾, DELASSUS Laure⁽³⁾, SANDERSON Frederick⁽³⁾, POULLIN Pascale⁽³⁾, MANNONE Lionel⁽⁵⁾, CHAIB Abdelaziz⁽⁴⁾, ROHRLICH Pierre Simon⁽⁶⁾, COSTELLO Regis⁽³⁾

(1) EFS PACA Corse, Saint Laurent du Var, FRANCE ; (2) Centre Antoine Lacassagne, Nice, FRANCE ; (3) AP-HM, Marseille, FRANCE ; (4) CHIC, Aix en Provence, FRANCE ; (5) CHU, Nice, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a reçu une saisine de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES), en date du 8 janvier 2019, concernant la liste des indicateurs de suivi pluriannuel de résultats et d'impact de la Stratégie Nationale de Santé (SNS) 2018-2022. Sur un plan méthodologique, le HCSP a classé les indicateurs selon 4 critères : 1/ La pertinence, sa capacité à mesurer l'atteinte d'un objectif ; 2/ La cohérence ; 3/ Le caractère opérationnel, sa capacité à être produit facilement ; 4/ L'imputabilité, sa capacité à traduire l'effet d'une action donnée. Ces indicateurs de performance ont une double vocation : aider au pilotage des actions (indicateurs de processus) et mesurer la performance des actions entreprises ou des dispositifs (indicateurs de résultats ou de performance). Parmi l'ensemble des critères influant sur la qualité d'un prélèvement, la richesse des cellules CD34+ du prélèvement est présenté comme un critère pouvant avoir un impact clinique direct sur la greffe de CSH. JACIE a retenu ce critère pour évaluer la qualité du prélèvement des CSH issues du sang périphérique avant cryoconservation. Peu d'études dans la littérature ont cependant analysé la qualité et le nombre des cellules CD34 viables obtenues après cryoconservation sur le Délai de Prise de Greffe (DPG). L'objectif est d'analyser l'impact du nombre des CD34 viables transfusées après cryoconservation sur le DPG pour savoir si ce critère permet de qualifier un PTC et sécuriser une autogreffe sur la base des critères du HCSP.

MATERIEL & METHODE

L'impact de la viabilité des CD34+ ainsi que nombre et le rendement des CD34+ viables décongelées et transfusées sur le DPG, est analysé sur 810 autogreffes. L'impact du nombre des CD34+ viables du greffon sur le DPG est ensuite analysé selon le nombre de CD34+ x 10⁶/Kg transfusées au patient i.e Gr1=0,24<(n=26)< 0.7; Gr2=0.7<(n=71)< 1; Gr3 =1<(n=342)< 2; Gr4 =2< (n=189)<3; Gr5 =3<(n=97)<4; Gr6 =4<(n=46)<5; Gr7 =5<(n=22)< 6; Gr8 = 6<(n=10)<7. Le taux cumulatif des patients ayant atteint un taux de Polynucléaires Neutrophiles PN>0,5 G/L dans les 14 jours après autogreffe rapportés au nombre total d'autogreffes, est déterminé ensuite selon le nombre des CD34+ transfusées (Gr1-6).

RESULTATS

Aucune corrélation n'est détectable entre le DPG et le nombre de CD34+/Kg transfusées ($r^2=0.07$), le rendement ($r^2=0,13$) et la viabilité des CD34+ décongelées ($r^2=0,15$). Le pourcentage de patients avec un taux de PN>0.5 G/L

obtenu dans les 14 jours, augmente avec le nombre des CD34+ du greffon : Gr1=34,5%, Gr2=55% ; Gr3=73%; Gr4=84%; Gr5=84,5%; Gr6=84,8%; Gr7=95%; Gr8=90%.

DISCUSSION

La DPG apparaît plus lié à la composition des populations de cellules souches du greffon dépendant de la cinétique de mobilisation des cellules CD34+ qu'à leur nombre de CD34+. Les variations de la viabilité et du rendement des CD34+ semblent plus liées à la composition des populations CD34+ prélevées, lesquelles ne présentent pas toutes la même résistance à la cryopréservation.

CONCLUSION

Le nombre et le rendement des CD34 viables décongelées ne sont pas des indicateurs validés à la vue des critères du HCSP pour évaluer la qualité intrinsèque d'un PTC et déclarer un risque en termes de biovigilance. Ce ne sont que des indicateurs processus qui représente une aide au pilotage des actions liées au prélèvement et à la préparation d'un PTC dont les résultats sont dépendants de la composition des greffons et des thérapeutiques associées.

P-24

ANALYSE D'IMPACT DES SOUS-POPULATIONS DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES CD45+CD34+CD38+7AAD- ET CD45+CD34+CD38-7AAD- SUR LA DURÉE DE PRISE DU GREFFON

PHILIP Patrick⁽¹⁾, MICHEA Anne Catherine⁽¹⁾, HERBULOT Laura⁽¹⁾

(1) EFS PACA Corse, Saint Laurent du Var, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'antigène CD34 a été l'un des tous premiers marqueurs membranaires caractérisant une population de Cellules Souches Hématopoïétique (CSH). C'est une glycoprotéine transmembranaire impliquée dans l'adhésion, la migration cellulaire et le homing. A l'inverse de l'antigène CD34, le CD38 n'apparaît que lors de la différenciation des CD34+. Le G-CSF permet de recueillir au cours de la mobilisation, un greffon constitué d'une double population cellulaire composée : 1/ de cellules progénitrices CD34+CD38+ à un stade de maturité avancé permettant une reconstitution hématopoïétique précoce et 2/ de cellules souches progénitrices hématopoïétiques multipotentes plus primitives CD34+CD38- capables d'initier l'hématopoïèse tardive et durable. Parmi l'ensemble des critères influant sur la qualité d'un prélèvement, le nombre et la composition des cellules CD34+ du prélèvement est présenté comme un critère pouvant avoir un impact clinique direct sur le Délai de Prise du Greffon (DPG). Les objectifs sont : 1/ analyser la distribution des sous-populations CD34+CD38[±] viables mobilisées dans le sang puis collectées par cytophérèse ; 2/ étudier l'impact de la concentration de chacune de ces sous-populations CD34+ transfusées sur le DPG.

MATERIEL & METHODE

L'analyse des sous-populations CD34+ de 47 autogreffes et de 15 allogreffes, est réalisée en cytométrie de flux sur la base du protocole de l'ISHAGE en associant "anti-CD45 FITC, anti-CD34 PE et 7AAD" (Stem-kitTM) (BCI) à un anti-CD38 ECD. Les sous-populations CD34+ sont analysées sur un FC500 (BCI). Des corrélations sont recherchées : 1/ entre le nombre total des cellules CD34+/kg viables collectées et celui de chaque sous-population CD34+CD38+ et CD34+CD38- ; 2/ entre le nombre de CFU-GM/kg et le nombre total des CD34+/kg ainsi que celui de chacune des sous-populations CD34+CD38+ et CD34+CD38- ; 3/ entre le nombre total des CD34+/kg décongelées, celui de chacune des sous populations CD34+ viables, et le DPG.

RESULTATS

Le nombre total des CD34+/kg collectées est corrélé avec le nombre des CD34+CD38+/kg tant pour les autogreffes ($r^2=0,98$) que les allogreffes ($r^2=0,99$), mais pas avec la fraction CD34+CD38- tant pour les autogreffes ($r^2=0,29$) que les allogreffes ($r^2=0,39$); 2/ Le nombre total des CD34+/kg collectées aussi bien que celui des CD34+CD38+/kg est corrélé au nombre de CFU/kg tant pour les autogreffes ($r^2=0,85$; $r^2=0,82$) que les allogreffes ($r^2=0,84$; $r^2=0,85$). Aucune corrélation significative n'est détectée entre le nombre des CD34+CD38+/kg et les CFU/kg tant pour les autogreffes ($r^2=0,38$) que les allogreffes ($r^2=0,39$) ; 3/ Aucune corrélation n'est trouvée respectivement entre le nombre total des CD34+/kg viables transfusées après cryoconservation, le nombre des sous-populations CD34+CD38+/kg et CD34+CD38-/kg et le DPG, tant pour les autogreffes ($r^2=0,03$; $r^2=0,05$; $r^2=0,05$) que les allogreffes ($r^2=0,005$; $r^2=0,003$; $r^2=0,031$).

DISCUSSION

Ces résultats montrent que la fraction des CSH mobilisées est constituée avant et après cryoconservation d'une composante majoritaire CD34+CD38+ et d'une fraction minoritaire plus immature CD34+CD38-. L'absence de corrélation du nombre de ces CSH avec le DPG démontrent que ces cellules participent mais ne sont pas

responsables du DPG, reflet des processus chrono biologiques multiples et complexes requis pour une reprise physiologique de l'hématopoïèse.

CONCLUSION

Le nombre des CSH CD34+ et des sous-populations constitutives ne peut donc représenter un indicateur qualité prédictif du DPG dans un contexte d'Assurance Qualité.

P-25

CONTRIBUTION OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA: EXPERIENCE OF HEMATOLOGY DEPARTMENT OF CASABLANCA

MATRANE Wafaa⁽¹⁾, RACHID Mohamed⁽¹⁾, **LAAJOURI Siham⁽¹⁾**, MOUTIQUI Tarik⁽¹⁾, QACHOUH Meryem⁽¹⁾, KHOUBILA Nissrine⁽¹⁾, CHERKAOUI Siham⁽¹⁾, LAMCHAHAB Mouna⁽¹⁾, NOURICHAFI Nadia⁽²⁾, HARIF Mhamed⁽¹⁾, MADANI Abdellah⁽¹⁾, QUESSAR Asmaa⁽¹⁾

(1) Hematology and Pediatric Oncology Department-20th August 1953 Hospital, Casablanca, MAROC; (2) Laboratory of Cryobiology, Regional Center for Blood Transfusion, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

Relapses and induction failures in aggressive non-Hodgkin's lymphomas (NHL) have very poor outcome, with less than 10% of prolonged disease-free interval using conventional salvage regimens. To improve these results, high-dose chemotherapy regimens with autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) have been introduced and survival advantage is proven. The aim of this work is to report and assess clinical outcomes of ASCT as a salvage treatment of patients with NHL.

MATERIEL & METHODE

Single center retrospective study from January 2005 to June 2018. Including patients aged >16 years, who underwent ASCT for refractory or relapsed NHL, or in first CR in Mantle cell lymphoma. Clinical and epidemiological data were collected from patients' medical records. Mobilization was carried out with G-CSF 15 mg/kg/day x5 days. Conditioning consisted of BEAM regimen.

RESULTATS

ASCT for NHL accounted for 13,3% of all transplant activity in our department with 40 patients included in the study. Median age was 48 years [16-67 years] with sex-ratio M/F at 2,6. 70% of patients had advanced stage of Ann Arbor (III-IV) and 27% of cases had an initial bulky. Diffuse large B-cell lymphoma was the most common sub-type (50% of patients), followed by MCL in 22,5%, lymphoblastic and Burkitt lymphoma in 7,5% of cases each one, then other sub-types in 12,5% of cases. 25% of patients with DLCL had IPI>2. The status of patients before ASCT was as follows: 15% patients were in CR1, 42.5% CR2, 12.5% in CR3, 22.5% in PR and 7.5% of cases were refractory. Median duration of aplasia was 13 days (5-47 days). ASCT complications were mainly infectious in 75,6% of cases. After ASCT, 62.5% of patients were in CR, 20% have relapsed, 15% were in partial remission and 1 (2.5%) patient died during autograft due to septic shock (*Acinetobacter baumannii*). The estimated 5-years OS and EFS was 85,9% and 68%.

DISCUSSION

The study results showed like other reports the benefits of ASCT for patients with relapsed aggressive NHL, who obtain at least a partial response after salvage chemotherapy. Results are much less favourable when a partial or complete response could not be achieved before ASCT. Thus, increasing early response rates appears fundamental for better outcome.

CONCLUSION

In our context larger multi-center study is needed for a better assessment of these results.

P-26

AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES DANS LE TRAITEMENT DU LYMPHOME DE HODGKIN : EXPERIENCE DU SERVICE D'HEMATOLOGIE DE CASABLANCA

LAAJOURI Siham⁽¹⁾, RACHID Mohamed⁽¹⁾, CARAMAR Meryame⁽¹⁾, MATRANE Wafaa⁽¹⁾, CHERKAOUI Sihame⁽¹⁾, KHOUBILA Nisserin⁽¹⁾, LAMCHAHAB Mouna⁽¹⁾, QACHOUH Meryame⁽¹⁾, MADANI Abdellah⁽¹⁾, QUESSAR Asmae⁽¹⁾

(1) Hôpital 20 aout 1953 CHU IBn roched, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le lymphome de Hodgkin (LH) fait partie des maladies curables avec un excellent pronostic mais 30% d'entre eux sont réfractaires ou en rechute après un traitement de première ligne. Le traitement standard chez ces patients est la chimiothérapie de rattrapage suivie d'une autogreffe des cellules souches (ACSH). Cette approche peut guérir 50 à 55% des patients en rechute. Le but de cette étude est d'analyser les résultats de l'ACSH dans le traitement du LH réfractaire.

MATERIEL & METHODE

Etude rétrospective monocentrique de janvier 2004-décembre 2018, incluant tous les patients ayant bénéficié d'une ASCH pour LH réfractaire ou en rechute dans le département d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Casablanca. Les données cliniques et épidémiologiques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients, la mobilisation a été réalisée avec du G-CSF à la dose de 10 µg/kg/jour pendant 5 jours et le régime de conditionnement était du type BEAM ou CBV.

RESULTATS

Durant la période d'étude 314 ACSH ont été réalisés, dont 23,9% (n=77) étaient des LH. L'âge médian au moment du diagnostic était de 24 ans [7-65 ans] avec une prédominance masculine sex ratio à 1,4. 80,5% des patients présentaient un stade avancé d'Ann arbor (III-IV), 32,4% avaient un bulky initialement. Concernant le statut avant l'autogreffe, 11,4% (n=9) des patients étaient en rémission complète (RC)1, 23,37%(n=18) en RC2, 6,4%(n=5) en RC3, 44%(n=34) en rémission partielle (RP) et 14,3%(n=11) des patients étaient réfractaires. L'ASCH a été réalisée avec cryoconservation dans 98,7% (n=76) des cas après conditionnement type BEAM et chez un patient sans cryoconservation avec conditionnement type CBV. La médian de richesse du greffon était de l'ordre de 5 ×10⁶ /Kg. La durée médiane de l'aplasie était de 12 jours [6-41]jours. Après une durée médiane de suivi de 352 jours, 40 patients (52%) étaient en RC, 2 en RP, 10 en échec, 11 décès, 14 ont été perdus de vue et un patient a rechuté. La TRM à j100 était de l'ordre de 10,3%. La survie globale (SG) estimée à 2 ans et à 5 ans était de 84% et 62%, et la survie sans progression (SSP) estimée à 2 ans et à 5 ans était de 72% et 54% respectivement.

DISCUSSION

Dans l'ensemble des études rétrospectives et prospectives, tous les groupes de patients confondus, la SSP et l'OS après l'ACSH varient respectivement de 25 à 50% et de 45 à 68%. Ces résultats globaux sont néanmoins nuancés par le statut de la maladie avant l'autogreffe, la chimio-sensibilité et le nombre de lignes de chimiothérapie reçu avant l'ASCH. De nombreux patients de notre cohorte présentaient des caractéristiques de risque élevé, une première rémission de courte durée, un traitement antérieur prolongé et la présence d'une maladie résiduelle au moment de la transplantation. Néanmoins, nos résultats restent encourageants en les comparant avec la littérature.

CONCLUSION

La chimiothérapie à haute dose suivie d'ASCH sont devenues la norme de traitement chez les patients présentant une première rechute ou une maladie de Hodgkin réfractaire. Le traitement des patients avec une rechute après ASCH est difficile et il est principalement palliatif dans notre contexte, d'où l'intérêt d'autogreffer cette catégorie de patient à la 1^{ère} RC. Avec l'avènement de la thérapie ciblée (Brentuximab Vedotin-les inhibiteurs de PD-1), ces dernières années, les résultats après la deuxième rechute se sont considérablement améliorés.

P-27

EVOLUTION ET SURVIE DES PATIENTS SUIVIS POUR MYELOME MULTIPLE EN RECHUTE APRES AUTOGREFFE DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES (CSH)

CAMARA Marieme⁽¹⁾, LAAJOURI Siham⁽¹⁾, RACHID Mohamed⁽¹⁾, MOUTIQUI Tarik⁽¹⁾, OUKKACHE Bouchra⁽²⁾, LAMCHAHAB Mouna⁽¹⁾, CHERKAOUI Sihame⁽¹⁾, KHOUBILA Nisrine⁽¹⁾, QACHOUH Meryem⁽¹⁾, MADANI Abdellah⁽¹⁾, QUESSAR Asmaa⁽¹⁾

(1) Hôpital 20 Aout 1953 CHU Ibn Rochd Casablanca, Casablanca, MAROC ; (2) Laboratoire d'hématologie CHU Ibn Rochd de Casablanca, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

Au cours de la dernière décennie, des avancées significatives ont été faites dans le domaine du myélome multiple (MM) avec l'introduction des nouvelles molécules et l'amélioration de la survie par autogreffe des CSH. Le MM reste incurable pour la majorité des patients. Au plus 10% des patients ayant bénéficié de l'autogreffe des CSH obtiennent une survie de 10ans. La rechute après autogreffe des CSH des patients suivis pour MM pose un problème de recours thérapeutique dans les pays en voie de développement. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'évolution et la survie des patients atteints de MM ayant rechuté après autogreffe des CSH.

MATERIEL & METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, allant d'Avril 2014 à Septembre 2018. Ont été inclus tous les patients suivis pour myélome multiple ayant bénéficié d'une autogreffe des CSH sans congélation. La collecte des cellules souches s'est faite par cytophérèse après une mobilisation par G-CSF pendant 4 à 5 jours. Le conditionnement s'est fait par MELPHALAN à la dose 200mg/m² avec une réinjection du greffon faite 24 heures après. Le monitoring des complications toxiques et infectieuses post greffe se fait selon les Guidelines de notre service.

RESULTATS

Au cours de notre période d'étude 117 patients suivis pour MM ont bénéficié d'une autogreffe des CSH sans congélation avec une médiane de greffe annuelle à 23 autogreffes/an. L'âge médian des patients était de 56ans [34-67]. Le sexe ratio était à 0.5. Les patients avaient reçu en première ligne thérapeutique le protocole CTD dans 81% des cas avec une rémission complète obtenue dans 50% des cas et des patients en VGPR dans 33% des cas. L'évolution après greffe a été marquée par une rechute chez 21 patients soit 18%. Les patients ayant rechuté après autogreffe avaient un score pronostique ISS entre II et III dans 71% des cas. Ils ont été greffés en VGPR dans 66.6% des cas (n=14) et en rémission partielle dans 33.3% des cas (n=7). L'exploration cytogénétique était faite chez 6 patients dont un patient portait la délétion 17p et un patient avec un caryotype complexe. La médiane de rechute était de 13mois [3-29] avec un OS à 59% à 3ans. Les patients ont pu bénéficier d'un rattrapage dont un patient avec du Revlimid, 4 patients par du Velcade et le reste des patients avaient reçu du MP (Melphalan-Prednisone), du CTD ou Thalidomide seul. Le taux de décès chez les patients en rechute était de 57%.

DISCUSSION

La rechute après autogreffe des patients suivis pour myélome multiple pose un véritable problème dans notre contexte vu l'indisponibilité des nouveaux agents thérapeutiques pour les protocoles de rattrapage. Ce qui pourrait expliquer le court délai de rémission maintenue chez nos patients dont l'arsenal thérapeutique est restreint par rapport à la littérature.

CONCLUSION

Une réflexion serait nécessaire afin d'élaborer des stratégies pour améliorer la survie de ces patients dans notre contexte.

P-28**AUTOGREFFE DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES : EXPERIENCE DU SERVICE D'HEMATOLOGIE CLINIQUE ET ONCOLOGIE PEDIATRIQUE DE CASABLANCA**

CAMARA Marieme⁽¹⁾, LAAJOURI Siham⁽¹⁾, RACHID Mohamed⁽¹⁾, OUKKACHE Bouchra⁽²⁾, MOUTIQUI Tarik⁽¹⁾, NOUROUCHAFI Nadia⁽³⁾, LAMCHAHAB Mouna⁽¹⁾, CHERKAOUI Siham⁽¹⁾, KHOUBILA Nisrine⁽¹⁾, QACHOUH Meryem⁽¹⁾, MADANI Abdellah⁽¹⁾, QUESSAR Asmaa⁽¹⁾

(1) Hôpital 20 Aout 1953 CHU Ibn Rochd Casablanca, Casablanca, MAROC ; (2) Laboratoire d'hématologie CHU Ibn Rochd de Casablanca, Casablanca, MAROC ; (3) Laboratoire de cryobiologie, Centre Régional de Transfusion sanguine de Casablanca, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

La place de l'autogreffe dans les hémopathies malignes réfractaires ou en rechutes reste indiscutable avec une nette amélioration de la survie. Le développement de l'autogreffe au sein de l'unité d'Hématologie de Casablanca a démarré en 2004 avec une augmentation croissante et régulière de son activité. Vu le conditionnement myélo-ablatif, la mortalité liée à la toxicité est plus importante par rapport à la chimiothérapie conventionnelle nécessitant ainsi une bonne supportive care. Nous rapportons dans ce travail l'activité autogreffe de notre service.

MATERIEL & METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, allant de Juillet 2004 à Septembre 2018. Ont été inclus tous les patients ayant bénéficié d'une autogreffe au cours de la période de cette étude. La collecte des cellules souches s'est faite par cytophérèse après une mobilisation par G-CSF pendant 4 à 5 jours. La greffe a été faite avec ou sans cryoconservation des greffons. Ces derniers sont cryoconservés au CRTS dans l'unité de cryobiologie. Le

conditionnement se fait par BEAM dans les lymphomes ou MELPHALAN dans les myélomes. Le monitoring des complications toxiques et infectieuses post greffe se fait selon les Guidelines de notre service.

RESULTATS

Ont été colligés 305 patients au cours de notre période d'étude. La médiane de greffe annuelle est de 20 autogreffes/an. L'âge médian des patients est de 48ans [3-68 ans]. Le sexe ratio est à 1,6. Notre série retrouve 179 patients (58.6%) suivi pour myélomes multiples, 77 patients pour lymphome d'Hodgkin (25%) 42 patients pour lymphome non Hodgkinien (14%) et 6 patients (2%) pour tumeurs solides. En pré-greffe, 30% des patients étaient en rémission complète toutes pathologies confondues. Une rémission partielle était retrouvée chez 34% des patients lymphomes et 29,7% des myélomes multiples étaient en VGPR. L'Autogreffe s'est faite avec cryoconservation dans 60% et sans dans 40%. La médiane de la richesse du greffon est de 8.106 CD34+/Kg [2-14]. La médiane de la durée entre le prélèvement et la réinjection des cellules souches est de 30jours [1j-878j]. Le conditionnement s'est fait dans 59% par du Melphalan et 39.4% par du BEAM. La durée médiane de la neutropénie (PNN <5G/L) est de 9jours [3j-69j] et celle de la thrombopénie (Plaquettes <20G/L) de 13j [5j-26j]. Au cours de l'aplasie, 75% épisodes fébriles ont été notées avec des mucites dans 54,2%. La rémission complète post greffe était de 40% avec une TRM à J100 de 5.4%. A la sortie de la greffe et jusqu'à J100, 23% des patients ont gardé une toxicité persistante.

DISCUSSION

La greffe est une activité couteuse dans les pays en voie de développement. L'autogreffe dans notre unité est en augmentation croissante depuis le démarrage de la greffe sans cryoconservation en 2014. L'activité de notre service reste quand même faible par rapport aux données de la littérature d'où la nécessité de créer d'autres centres pour répondre aux besoins de la population.

CONCLUSION

Il est important de réduire le délai d'attente et de choisir les patients avec une réponse optimale pour la greffe afin d'optimiser nos résultats et de maintenir une rémission permanente chez nos patients.

P-29

L'AUTOGREFFE DANS LE MYELOME MULTIPLE : EXPERIENCE DE SERVICE D'HEMATOLOGIE DE CASABLANCA

WAFIK Hanane⁽¹⁾, RACHID Mohamed⁽¹⁾, CAMARA Mariem⁽¹⁾, MOUTIQUI Tarik⁽¹⁾, QACHOUH Meryem⁽¹⁾, LAMCHAHAB Mouna⁽¹⁾, KHOUBILA Nissrin⁽¹⁾, CHERKAOUI Siham⁽¹⁾, MADANI Adbellah⁽¹⁾, QUESSAR Asmaa⁽¹⁾

(1) Hôpital 20 aout CHU Casablanca, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le myélome multiple est une hémopathie qui jusqu'à présent reste incurable dont le pronostic s'est nettement amélioré par la chimiothérapie intensive suivie de l'autogreffe. Cette dernière fait systématiquement partie du traitement de première ligne chez les patients moins de 65 ans, elle permet d'augmenter les taux de réponse complète, et de prolonger la survie globale.

Notre objectif est de rapporter les résultats de l'autogreffe avec et sans cryoconservation des patients suivent pour myélome multiple dans notre unité.

MATERIEL & METHODE

L'étude s'est étalée sur une période de treize ans et dix mois (Janvier 2005 à Octobre 2018) au service d'hématologie et oncologie pédiatrique (SHOP) de Casablanca. Elle a inclus des myélomes multiples ayant reçu une à deux lignes de chimiothérapie d'induction et éligibles à l'autogreffe. Les CSH ont été mobilisées par G-CSF, collectées par cytophérèse. L'autogreffe a été faite avec et sans cryoconservation. Le conditionnement était à base de Melphalan haute dose. Tous les patients ont été monitorés après la réinjection des CSH afin de guetter les complications, selon les guidelines ainsi que l'écologie du service.

RESULTATS

Sur la période d'étude, 186 patients suivent pour myélome multiple étaient autogreffés. L'âge médian était de 48 ans [21-69], 93% des patients avaient moins de 65 ans. Le sexe-ratio M/F était de 1.5. Le myélome multiple était en prédominance de type IgG kappa (27%). Selon le score pronostic ISS, 62(33%) patients avaient un score à III, 40(22%) un score à II. Avant l'autogreffe, les patients étaient en rémission complète ou en très bonne réponse partielle (VGPR) dans 68% des cas. La durée de mobilisation était de 6 jours, et la médiane de richesse du greffon était de 11.5x106 CD34/Kg [1.3-57]. L'autogreffe était faite sans cryoconservation chez 118(64%) des patients, cette autogreffe était démarrée en 2014, et avec cryoconservation chez 68(36%) des patients. Dans 68% des cas, les patients ont présenté une infection avec une identification du site dans 18% des cas. La mucite tous grades

confondus a été observées chez 52% des patients. La médiane de sortie d'aplasie des polynucléaires était de 9 jours [4-95]. A j100, 50% des patients étaient en RC et 40% en VGPR. Et la mortalité liée au traitement (TRM) à J100 était de 3,7%.

DISCUSSION

Au cours des 30 dernières années, l'amélioration de la survie médiane des patients nouvellement diagnostiqués a été minime avec MM traités par chimiothérapie seule, d'où l'importance de l'autogreffe en première ligne. Dans notre série le taux de mortalité liée au traitement n'est pas élevé par rapport à la littérature

CONCLUSION

Les résultats restent encourageants.

P-30

TOXICITE LIEE A L'AUTOGREFFE DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES AU SERVICE D'HEMATOLOGIE CLINIQUE ET ONCOLOGIE PEDIATRIQUE DE CASABLANCA

CAMARA Marieme⁽¹⁾, LAAJOURI Siham⁽¹⁾, CHARKAOUI Meryem⁽¹⁾, RACHID Mohamed⁽¹⁾, MOUTIQUI Tarik⁽¹⁾, OUKKACHE BOUCHRA⁽²⁾, NOUROUCHAFI Nadia⁽³⁾, LAMCHAHAB Mouna⁽¹⁾, CHERKAOUI Siham⁽¹⁾, QACHOUH Meryem⁽¹⁾, MADANI Abdellah⁽¹⁾, QUESSAR Asmaa⁽¹⁾, KHOUBILA Nisrine⁽¹⁾

(1) Hôpital 20 Aout 1953 CHU Ibn Rochd Casablanca, Casablanca, MAROC ; (2) Laboratoire d'hématologie CHU Ibn Rochd de Casablanca, Casablanca, MAROC ; (3) Laboratoire de cryobiologie, Centre Régional de Transfusion sanguine de Casablanca, Casablanca, MAROC

INTRODUCTION/OBJECTIF

La chimiothérapie myélo-ablative au cours de l'autogreffe des CSH est à l'origine de plusieurs toxicités pouvant induire une morbi-mortalité assez importante. L'évaluation de la toxicité au cours de la greffe et en post greffe jusqu'à 100 jours est le pilier du supportive care des patients d'où le calcul de la TRM (toxicity related mortality). Dans les séries, la TRM est rapportée entre 7 et 8% avec une implication directe du type de conditionnement utilisé. L'objectif de notre travail est de rapporter les toxicités retrouvées chez nos patients autogreffés jusqu'à 100jours et d'en dresser le profil.

MATERIEL & METHODE

Il s'agit d'une étude descriptive et rétrospective mono-centrique allant de Juillet 2004 à Septembre 2018. Ont été inclus tous les patients ayant bénéficié d'une autogreffe au cours de la période d'étude et ayant développé une toxicité. Le conditionnement s'est fait par BEAM ou MELPHALAN selon la pathologie. Les facteurs de croissance (5µg/Kg/j) sont introduits à J+5 de la réinjection des CSH. La TRM était définie comme tout décès non lié à une rechute ou à la progression de la maladie au cours des 100 premiers jours suivant la greffe.

RESULTATS

Dans notre période d'étude, 305 patients ont bénéficié d'une autogreffe. L'âge médian des patients était de 48ans [3-68 ans]. Le sexe ratio était de 1,6. Notre série retrouve 179 patients (58.6%) suivi pour myélomes multiples, 77 patients (25%) pour lymphome d'Hodgkin, 42 patients (14%) pour lymphome non Hodgkinien et 6 patients (2%) pour tumeurs solides. En pré-greffe, 30% des patients étaient en rémission complète toutes pathologies confondues. Une rémission partielle était retrouvée chez 34% des patients Le conditionnement s'est fait dans 59% par du Melphalan et dans 38,3% par du BEAM. La durée médiane de la neutropénie (PNN <5G/L) est de 9 jours [3-69] et celle de la thrombopénie (Plaquettes <20G/L) de 13 jours [5-26]. Au cours de l'aplasie, des mucites ont été notées dans 54,2% dont 28,2% était classées grade III-IV. Des épisodes diarrhéiques étaient retrouvés chez 52% des patients au cours de l'aplasie. Nous avons noté 75% d'épisodes fébriles dont 13,2% étaient d'origine bactérienne et 27 patients (8,7%) ont développé des pneumopathies infectieuses. Trois patients ont développé une pneumopathie toxique avec décès des 2 patients et 2 patients une toxicité cardiaque. La médiane de séjour en hospitalisation était de 25 jours [10j-106j]. De la sortie jusqu'à J100, 70 patients (23%) avaient gardé une toxicité persistante dont 18% avaient des cytopénies dominées par la thrombopénie grade II. Le reste des toxicités étaient représentées par une toxicité hépatique chez quatre patients, neurologique à type de neuropathie des membres essentiellement chez cinq patients et une toxicité rénale chez un patient. La rémission complète post greffe était de 40% avec une TRM à J100 de 5.4%.

DISCUSSION

La TRM au cours de l'autogreffe reste non négligeable et son management dépend essentiellement d'une bonne évaluation des co-morbidités dont l'âge, l'existence d'une pathologie chronique sous-jacente pour adopter le conditionnement idéal. Par ailleurs nous notons dans notre série que la TRM rejoint les données de la littérature. La surveillance de ces toxicités à long terme pose un problème dans notre contexte et mérite une collaboration multidisciplinaire.

CONCLUSION

Des mesures préventives sont nécessaires pour limiter la mortalité d'où la nécessité d'une bonne formation du personnel soignant et de l'éducation thérapeutique des patients.

P-31**AUTOGREFFE SANS CONGELATION DES CELLULES SOUCHES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MYÉLOME MULTIPLE DE 65 ANS ET PLUS**

WAFIK Wafik⁽¹⁾, **CAMARA Mariem**⁽¹⁾, **RACHID Mohamed**⁽¹⁾, **QACHOUH Meryem**⁽¹⁾, **LAMCHAHAB Mouna**⁽¹⁾, **CHERKAOUI Siham**⁽¹⁾, **KHOUBILA Nissrin**⁽¹⁾, **MADANI Abdellah**⁽¹⁾, **QUESSAR Asmaa**⁽¹⁾

(1) *Hôpital 20 août CHU Casablanca, Casablanca, MAROC*

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'autogreffe des cellules souches fait partie du traitement de référence du myélome multiple du sujet jeune de moins de 65 ans. Elle est cependant de plus en plus utilisée chez le sujet âgé.

Plusieurs centres d'autogreffe ont signalé la faisabilité et la sécurité d'autogreffe chez les patients atteints de myélome multiple âgés de plus de 65 ans.

L'objectif de notre travail est de rapporter l'expérience casablancaise dans l'autogreffe des cellules souches chez les patients atteints de myélome multiple âgés de plus de 65 ans.

MATERIEL & METHODE

Nous avons inclus les patients suivis pour myélome multiple âgés de 65 ans et plus autogreffés sans congélation entre janvier 2014 et juin 2018.

RESULTATS

Durant la période d'étude, 118 patients suivis pour myélome multiple étaient autogreffés sans congélation. 10 patients (8, 4%) avaient un âge de 65 ans et plus, la médiane d'âge était de 65 ans (65-68), le sexe ratio M/F était à 0, 6. 9(90%) patients avaient un myélome multiple à chaînes légères kappa et un patient à chaînes légères lambda. 6(60%) patients avaient un score pronostic ISS à II, et 4(40%) un score à III. Le statut avant la greffe était, une bonne réponse chez 70% des patients, et une réponse partielle chez 30% des patients. Toutes les mobilisations étaient réalisées par lenograstim à raison de 10 ui/kg, le rendement médian des cellules CD34+ était de 13 106/kg, le temps médian entre la fin de traitement et la greffe était de 4,5 mois (1-24), tous les patients ont reçu un conditionnement avec melphalan dose pleine (200mg/m²). La médiane des cellules CD34 perfusée était de 14 106 CD34+ cell/kg (3, 34-3810 6/kg). Au cours de la greffe, 7(70%) des patients ont présenté une neutropénie fébrile mais sans documentation bactériologique. A J 100, 50% des patients étaient en bonne réponse partielle, 40% étaient en rémission partielle, et un patient était décédé. Après un recul de 30 mois (10-48), 7(70%) patients sont en rémission maintenu, 2(20%) patients ont rechuté et un patient était décédé.

DISCUSSION

Malgré l'absence de données randomisées sur l'autogreffe des CSH chez les patients âgés, son application chez les personnes âgées a augmenté en raison de l'expérience croissante des équipes d'autogreffe des CSH en général, et de l'amélioration des soins de support.

Les patients âgés sont plus susceptibles aux effets toxiques de la greffe, tandis que dans notre série les effets toxiques ont été comparable aux patients moins de 65 ans.

CONCLUSION

Le nombre des patients de plus de 65 ans atteints de myélome multiple autogreffés dans notre série est certes faible, mais cette arme thérapeutique nous semble très faisable pour cette tranche d'âge.

Thérapie cellulaire et médicaments de thérapie innovante dans le contexte de la greffe de CSH

P-32

TRANSFUSION DE CONCENTRES DE GLOBULES ROUGES (CGR) EN SOINS INTENSIFS D'HEMATOLOGIE : MISE EN PLACE D'UNE POLITIQUE TRANSFUSIONNELLE DE 1 CGR PAR EPISODE TRANSFUSIONNEL

CIVI Ianig⁽¹⁾, LE NIGER Catherine⁽¹⁾, GUILLERM Gaelle⁽¹⁾, COUTURIER Marie-Anne⁽¹⁾, SALIOU Philippe⁽¹⁾

(1) CHRU Morvan. 29669 Brest cedex, Brest cedex, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Les patients avec une hémopathie maligne traités en soins intensifs (SI) d'hématologie par chimiothérapie intensive et/ou greffe de cellules souches hématopoïétiques nécessitent des transfusions régulières en CGR. Les pratiques transfusionnelles ont privilégié la transfusion de 2 CGR par épisode transfusionnel pendant de nombreuses années. Cependant, des études notamment dans la période péri-opératoire semblent montrer un effet délétère de la transfusion sur la morbi-mortalité. Les risques de la transfusion persistent, en particulier les œdèmes de surcharge relativement fréquents. On assiste depuis ces dernières années à une évolution des pratiques vers la prescription d'1 CGR par épisode transfusionnel. Cette politique a été mise en place dans l'unité de SI d'hématologie du CHRU de Brest à partir d'octobre 2017. Nous avons souhaité évaluer son efficacité sur différents paramètres.

MATERIEL & METHODE

Une étude observationnelle rétrospective a été réalisée sur 2 périodes : première période d'octobre 2016 à septembre 2017 (= P1) avec une politique de 2 CGR par épisode transfusionnel et seconde période d'octobre 2017 à septembre 2018 (=P2) avec une politique transfusionnelle d'1 CGR par épisode transfusionnel.

Une grille de recueil a été élaborée afin d'analyser les caractéristiques des patients, les modalités transfusionnelles et les complications transfusionnelles. Le critère de jugement principal était le nombre de CGR par séjour.

RESULTATS

136 séjours (96 patients) ont été analysés pour P1 et 145 séjours (102 patients) pour P2. Les 2 groupes étaient comparables concernant l'âge, le sexe et la pathologie. Le nombre d'épisodes transfusionnels était de 441 pour P1 et 777 pour P2. L'Hémoglobine pré-transfusionnelle était plus basse pour P2 que pour P1 (en moyenne 7,55 vs 7,64, $p = 0,001$). Le nombre de CGR transfusés par séjour n'était pas significativement différent dans les deux groupes (en moyenne 5,63 vs 6, $p = 0,69$). Au total, 765 CGR ont été transfusés dans le 1^{er} groupe contre 846 dans le 2^{ème} groupe. Concernant les complications transfusionnelles, seul un œdème de surcharge a été déclaré à l'hémovigilance dans chaque groupe. Il n'a pas été observé de différence significative entre les 2 groupes concernant la durée de séjour, le statut du patient (vivant ou décédé) et le statut de l'hémopathie (rémission complète ou non).

DISCUSSION

Peu d'études ont été réalisées sur le sujet. 1 étude retrouve l'absence de différence significative dans le nombre de CGR transfusés après mise en place d'une politique de 1 CGR, alors que 2 études retrouvent une diminution de 25% et 39% sans effets néfastes pour les patients. Cette politique est à intégrer dans un programme plus général d'amélioration de la qualité et de la pertinence des soins qu'est le « patient blood management » initialement développé pour la chirurgie, mais qui peut s'appliquer au domaine de l'hématologie.

CONCLUSION

Notre étude n'a pas retrouvé de différence sur le nombre de CGR transfusés avec la politique transfusionnelle mise en place. Le nombre d'épisodes transfusionnels était 1,8 fois supérieur en P2 par rapport à P1. La politique transfusionnelle de 1 CGR par épisode transfusionnel semble sécuritaire et doit être poursuivie permettant une évaluation clinique et biologique après chaque épisode transfusionnel et pour les médecins de poser une nouvelle indication transfusionnelle à bon escient.

P-33

IMPACT DE LA LYMPHOCYTOSE SUR LE PRÉLÈVEMENT AUTOLOGUE DE CELLULES MONONUCLÉÉES POUR LA PRODUCTION DE CAR T CELLSTHEVENOT Florian⁽¹⁾, CABANTOUS Txomin⁽¹⁾, LAFARGE Xavier⁽¹⁾, VLASKI Marija⁽¹⁾, MILPIED Noel⁽¹⁾, COLOMBAT Marie⁽¹⁾*(1) Etablissement Français du Sang Nouvelle-Aquitaine, Bordeaux, FRANCE***INTRODUCTION/OBJECTIF**

Le prélèvement de cellules mononucléées autologues (CMN) par cytophérèse est la première étape qui permet la production de médicaments de thérapie innovante (MTI) que sont les Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T)-Cells. Les paramètres du patient posent question sur la possibilité de recueillir une richesse cellulaire suffisante autorisant le procédé de production du MTI. La lymphocytose doit influencer la richesse, mais il est difficile d'établir a priori une valeur seuil permettant de prévoir le succès du prélèvement.

MATERIEL & METHODE

L'Etablissement Français du Sang Nouvelle-Aquitaine, impliqué dans les essais cliniques bénéficiant aux patients du CHU de Bordeaux, a effectué 10 aphérèses de CMN autologues (1/patient) réalisés sur séparateur Spectra Optia TerumoBCT® logiciel CMNc® kit 10325®, selon les exigences du promoteur (12-15L de sang traité pour un objectif de collecte de 5-10.109 CMN) (n= 6 Lymphomes Malins Non Hodgkiniens, n = 2 Leucémies Aigues Lymphoblastiques, n = 2 Lymphomes du manteau) en 2018 et 2019. Les paramètres pouvant influencer l'atteinte de l'objectif ont été analysés rétrospectivement : Volume Sanguin Total du patient, Numération Formule Sanguine pré et post cytophérèse, Volume Sanguin Traité, Volume d'ACD-A utilisé, Durée de la procédure, Numération Formule leucocytaire du produit de cytophérèse, rendement de collecte (CE2) [1]. Les numérations cellulaires sont réalisées sur Cell-Dyn Sapphire Abbott® ; les corrélations entre chaque paramètre et le nombre de CMN collectées sont testées par le test de Spearman.

RESULTATS

Les valeurs médianes (moyenne, +/- SD) pour les paramètres sont les suivantes : Données patients : hémoglobine 11,1g/dL (11,5 +/- 1,1), taux de plaquettes 228G/L (206 +/- 105) et de leucocytes 4,7G/L (4,7 +/-1,9), numération lymphocytaire 0,7.10³/μL (1,0 +/- 0,4), volume sanguin total 4,7L (4,9 +/- 0,6). Données procédure : durée 235min (235 +/- 12), volume sanguin traité 13,1L (12,9 +/-1,2), rendement de collecte CE2 84% (81,2 +/- 9). Données produit : quantité de CMN collectées 7,3.10⁹ (10,8 +/- 6), hématocrite 4,6% (4,9 +/- 1,6). Parmi les paramètres testés, seule la numération lymphocytaire pré-cytophérèse est corrélée au taux de CMN du produit d'aphérèse (rs : 0,6848 p=0,03). L'objectif de collecte de 5.10⁹ CMN n'a pas été atteint pour seulement 2 patients sur 10, présentant avant aphérèse une lymphopénie <800/mm³ (731 et 623).

DISCUSSION

Les deux patients n'ayant pas atteints l'objectif présentaient une lymphopénie <800/mm³ mais la quantité de CMN collectée n'est pas très éloignée de l'objectif et a permis la constitution des MTI. Pour l'un d'eux le volume sanguin traité était inférieur aux normes du promoteur du fait du faible poids du patient. Un second prélèvement de CMN autologues n'est à ce jour pas envisagé comme complément de collecte lorsque l'objectif n'est pas atteint au terme de la cytophérèse. Une analyse des cellules circulantes et collectées sur le plan phénotypique (richesse en CD3+) permettrait d'affiner cette démarche, mais les valeurs sanguines sont rarement déterminées et disponibles.

CONCLUSION

Les prélèvements de CMN autologues réalisés à l'EFS sur séparateur Spectra Optia® sont majoritairement conformes aux objectifs fixés en respectant 12 à 15L de sang traité. Les rendements sont conformes aux données du constructeur. Les normes de volume sanguin traité fixées par le promoteur doivent donc être respectées, notamment chez les patients très lymphopéniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pierelli L, Maresca M, Piccirillo N et al. (2006) Accurate prediction of autologous stem cell apheresis yields using a double variable-dependent method assures systematic efficiency control of continuous flow procedures. Vox Sanguinis 2006; 91:126–134

P-34

A POOLED ANALYSIS OF SURVIVAL BY DEFIBROTIDE TIMING OF INITIATION IN ADULTS WITH VENO-OCCLUSIVE DISEASE/SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME (VOD/SOS) FOLLOWING HAEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION (HCT)

MOHTY Mohamad⁽¹⁾, RICHARDSON Paul G.⁽²⁾, CARRERAS Enric⁽³⁾, PAGLIUCA Antonio⁽⁴⁾, RYAN Robert J.⁽⁵⁾, TAPPE William⁽⁶⁾

(1) Hôpital Saint-Antoine, Sorbonne University, Paris, FRANCE; (2) Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, ETATS-UNIS; (3) Spanish Bone Marrow Donor Program, Josep Carreras Leukemia Foundation and Leukemia Research Institute, Barcelona, ESPAGNE; (4) King's College Hospital, London, ROYAUME-UNI; (5) Jazz Pharmaceuticals, Philadelphia, ETATS-UNIS; (6) Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, ETATS-UNIS

INTRODUCTION/OBJECTIF

Hepatic VOD/SOS is a potentially life-threatening complication of HCT or non-transplant chemotherapy. The most severe form of VOD/SOS is often accompanied by multi-organ dysfunction (MOD) and is associated with a mortality of >80% when managed with supportive care alone. Defibrotide is approved to treat severe hepatic VOD/SOS post-HCT in patients aged >1 month in the European Union and hepatic VOD/SOS with renal or pulmonary dysfunction post-HCT in the United States and Canada. Prior to United States approval, defibrotide was available through an international compassionate-use program (CUP; 1998–2009) and an expanded-access study (T-IND; 2007–2016; NCT00628498). The European Society for Blood and Marrow Transplantation advises prompt diagnosis of VOD/SOS, when it may be the most amenable to defibrotide treatment. Studies have reported that early defibrotide intervention after VOD/SOS diagnosis leads to improved outcomes.

MATÉRIEL & MÉTHODE

In this post hoc analysis, data from adults (≥18 years) with VOD/SOS post-HCT (with/without MOD) receiving defibrotide (25 mg/kg/day) were pooled from the CUP (n=125) and T-IND (n=412) to investigate the impact of time to defibrotide treatment initiation after VOD/SOS diagnosis on Day 100 survival. VOD/SOS was diagnosed by Baltimore or modified Seattle criteria or biopsy (CUP also included haemodynamic or ultrasound evidence). Pooled analyses examined Day 100 survival by (1) defibrotide initiation before/after Days 1, 2, 3, 4, 7, and 14 post-diagnosis (Fisher's exact test), and (2) starting defibrotide on a specific day post-diagnosis (Cochran-Armitage test for trend). All reported P values are nominal. Adverse events (AEs) were not pooled because CUP AEs were not consistently reported. Causes of treatment delay were not assessed.

RÉSULTATS

Of the 534 pooled adults receiving 25 mg/kg/day with timing data (3 patients did not have time to dosing), MOD was present in 300 (56%) patients. Defibrotide was initiated by Day 1 in 273 of 534 (51%) patients. In the analysis of defibrotide initiation before/after Days 1, 2, 3, 4, 7, and 14, earlier treatment initiation showed numerically higher survival rates for all time points (nominal $P < 0.01$ for Days 1 and 2, $P < 0.1$ for Day 3, and $P > 0.1$ for other days). Day 100 survival in the overall group (n=534) was higher with earlier treatment initiation post-diagnosis (Table). Treatment-related AEs in ≥2% of patients in T-IND were gastrointestinal haemorrhage, 3.6%; epistaxis, 3.4%; and haematuria, pulmonary haemorrhage, and hypotension, 2.2% each, and in the CUP, gastrointestinal haemorrhage, 2.4%.

Table. Survival at Day 100 post-HCT by days to initiation of defibrotide.		
Days	All adults (n=534) ^a	
	Total starting defibrotide, n (%)	Day 100 survival rate, n (%)
0	146 (27.3)	79 (54.1)
1	127 (23.8)	64 (50.4)
2	70 (13.1)	35 (50.0)
3	44 (8.2)	12 (27.3)
4	32 (6.0)	13 (40.6)
5	27 (5.1)	13 (48.1)
6	15 (2.8)	6 (40.0)
7	10 (1.9)	3 (30.0)
8–14	38 (7.1)	16 (42.1)
≥15	25 (4.7)	9 (36.0)
Nominal P	0.011 ^b	

^a14 patients with negative time to dosing adjusted to 0.
^bCochran-Armitage test for trend.

DISCUSSION

In this pooled post hoc analysis, earlier initiation with defibrotide resulted in improved Day 100 survival. The results are consistent with studies showing better outcomes with earlier defibrotide treatment. Defibrotide safety was consistent with other defibrotide VOD/SOS studies.

CONCLUSION

These results in post-HCT adults highlight the importance of prompt initiation of treatment after diagnosis of VOD/SOS.

P-35

SAFETY AND EFFICACY OF MODIFIED RACVBP FOR THE TREATMENT OF HIGH-GRADE B CELL LYMPHOMA: EXPERIENCE OF A TERTIARY CENTER IN LEBANON

EL CHEIKH Jean⁽¹⁾, BAZARBACHI Ali⁽¹⁾, SAYYED Rola⁽¹⁾, AL DARSA Haidar⁽¹⁾, KORT Jerios⁽¹⁾

(1) American University of Beirut Medical Center, Beirut, LIBAN

INTRODUCTION/OBJECTIF

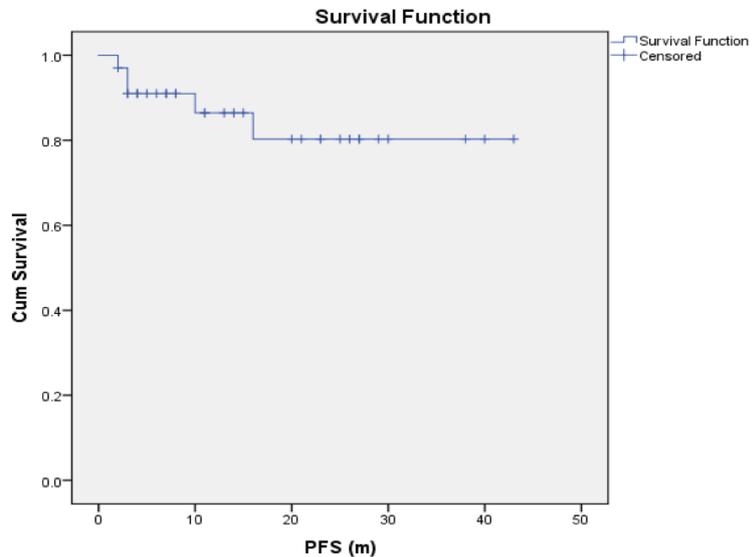
Intensified immunochemotherapy with rituximab(R), doxorubicin, cyclophosphamide, vindesine, bleomycin, and prednisone (R-ACVBP) has been shown to improve outcomes in high grade B-cell lymphomas (hg-BCL) when compared to standard therapy with R-CHOP(Cyclophosphamide-Adriamycin-Vincristine-Prednisone). Many centers still prefer using R-CHOP for safety concerns.

MATÉRIEL & MÉTHODE

This is a retrospective observational study performed at the American University of Beirut Medical Center (AUBMC). We included all consecutive adult patients with hg-BCL who received mRACVBP as first line chemotherapy from April 2015 to May 2019. Patients either continued the full mRACVBP protocol including mRACVBP x4 followed by 2 cycles of high-dose methotrexate (HDMTX) then 4 cycles of Rituximab-lfosfamide-Etoposide (RIE) then low-dose cytarabine x2, or stopped the protocol following 2 doses of HDMTX and underwent consolidative autologous stem cell transplantation (ASCT).

RÉSULTATS

We identified 34 patients with hg-BCL, 20 had DLBCL, 14 had Activated B-cell, and 6 of Germinal Center phenotype. 8 had Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. Median age was 39.5 years (21-61). 77% of patients had advanced stage (III/IV). 71% of patients had an AAPI score above 1. The overall response rate after 4 cycles was 97% (complete response (CR) in 88%, partial response (PR) in 9%). 13 patients (38%) underwent ASCT as consolidation therapy while 2 as salvage therapy. 56% of patients continued consolidation chemotherapy.

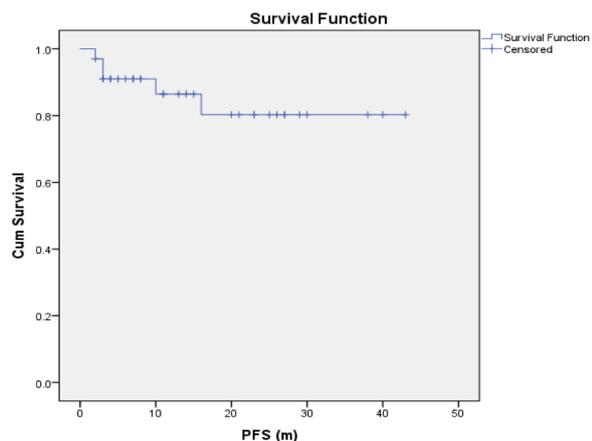


DISCUSSION

After a median follow up of 15 months [2-48], 3 patients progressed while on treatment and 2 relapsed after completion of treatment. Median PFS and OS were not reached. At last follow up, 91% were in CR, 3% in PR and 6% had progressive disease. The most common side effect reported was febrile neutropenia (47%). No peripheral neuropathy was reported.

CONCLUSION

mRACVBP with vincristine seems to be safe and effective treatment in hg-BCL; however, our findings need to be confirmed with larger comparative prospective studies.



Etudes translationnelles et expérimentales

P-36

IMPACTS BIOLOGIQUE DE LA CRYOCONSERVATION DES CELLULES MONONUCLÉÉES DANS LE TRAITEMENT PAR PHOTOCHEMIOTHÉRAPIE EXTRACORPORELLE.

HALLE Pascale⁽¹⁾, BONNET Joris⁽¹⁾

(1) CHU ESTAING CLERMONT-FERRAND, Clermont-Ferrand, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La Photochimiothérapie Extracorporelle (PCE) est recommandée dans le traitement de différentes pathologies ayant comme dénominateur commun les lymphocytes T (LT) comme acteurs pathogènes. Cette technique débute par le recueil de cellules mononucléées (CMN) puis leur irradiation par des Ultra-Violet A après ajout d'un agent photosensibilisant, le 8-méthoxypsoralène. Les CMN sont ensuite réinjectées au patient pour créer une réponse tolérogène médiée par l'induction de l'apoptose, la maturation des cellules dendritiques et la différenciation des LT régulateurs. La PCE est reconnue dans le traitement des lymphomes cutanés, des maladies du greffon contre l'hôte et des rejets d'organes solides principalement. Pour améliorer le vécu des patients, l'équipe clermontoise a développé une technique de cryoconservation des CMN et a démontré par plusieurs études que la réponse clinique était non significativement différente avec ou sans cryoconservation. L'objectif est d'étudier l'impact du protocole cryo sur les procédés cellulaires et immunologiques connus de la PCE.

MATERIEL & METHODE

Nous avons récolté les CMN par aphérèse et étudié l'impact de la cryoconservation en comparant pour chaque patient les cellules fraîches versus les cellules cryoconservées, avant et après irradiation. Des analyses par cytométrie en flux ont été réalisées pour étudier les sous-populations cellulaires mais également l'apoptose des CMN. Une étude de l'expression des cytokines par l'analyse des ARNm a également été réalisée à chaque étape.

RESULTATS

Nous avons inclus 5 patients avec différentes pathologies. Chaque patient était son propre témoin. Ces analyses n'ont pas mis en évidence de différence significative concernant l'apoptose des CMN et la différenciation des sous-populations lymphocytaires et monocytaires. L'analyse préliminaire des ARNm de protéines de surface n'a pas retrouvé de différence significative sur leur expression.

DISCUSSION

Très peu de données sont disponibles à ce jour sur l'impact de la cryoconservation des CMN obtenues par cytophérèse.

Cliniquement, il est démontré qu'il n'y a pas de différence significative entre les patients traités par PCE conventionnelle et ceux ayant bénéficiés du protocole « cryo-PCE », même en population pédiatrique.

L'apoptose, ainsi que l'inhibition de la prolifération lymphocytaire, déclenchées par la PCE n'est pas négativement affectée par la cryoconservation préalable des cellules traitées. Notre étude confirme que la cryoconservation n'impact pas négativement sur l'apoptose déclenchée par la PCE mais met cependant en avant un impact sur l'expression des lymphocytes Th1 au profit des Th2.

Les lymphocytes Treg ont un rôle primordial dans le contrôle des clones T pathogènes (alloréactifs ou tumoraux). Ils augmentent pendant la phase active de la pathologie puis une régularisation de leur taux est proportionnellement corrélée à la réponse clinique. Notre étude met en avant que la cryoconservation n'altère pas la synthèse des lymphocytes Treg ni l'expression de FoxP3 après cryoconservation.

CONCLUSION

Il s'agit d'une étude préliminaire avec un effectif faible permettant d'affirmer que la PCE est une technique sûre avec peu d'effets indésirables, effets non majorés par la cryoconservation. La cryoconservation n'a cliniquement et biologiquement pas d'impact sur l'efficacité de la technique. L'étude des cytokines et gènes d'intérêts confirmera nos observations.

P-37

POOLED CLINICAL SAFETY ANALYSIS OF CPX-351 VERSUS CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED OR RELAPSED/REFRACTORY ACUTE MYELOID LEUKAEMIA (AML)

GUINDEUIL Gwennaelle⁽¹⁾, CORTES Jorge E.⁽²⁾, RYAN Robert J.⁽³⁾, FADERL Stefan⁽⁴⁾

(1) Jazz Pharmaceuticals, Lyon, FRANCE; (2) University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, ETATS-UNIS; (3) Jazz Pharmaceuticals, Philadelphia, ETATS-UNIS; (4) Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, ETATS-UNIS

INTRODUCTION/OBJECTIF

CPX-351 (Vyxeos[®]; daunorubicin and cytarabine powder for concentrate for infusion solution), a dual-drug liposomal encapsulation of cytarabine and daunorubicin at a synergistic 5:1 molar ratio, is approved by the EMA and FDA for the treatment of adults with newly diagnosed, AML-related therapy or AML with myelodysplasia-related changes. This analysis compares the safety profile of CPX-351 vs standard-of-care chemotherapy across 5 studies in the CPX-351 clinical development program.

MATÉRIEL & MÉTHODE

Safety data were pooled from 5 studies of CPX-351 (Studies 101, 204, 205, 206, and 301) in adults aged 18–75 years with newly diagnosed or relapsed/refractory AML. CPX-351 induction ratio of 100 units/m² (cytarabine 100 mg/m² + daunorubicin 44 mg/m²) as a 90-minute infusion on Days 1, 3, and 5 (2nd induction: Days 1 and 3). CPX-351 consolidation of 65 or 100 units/m² (varying by study) on Days 1 and 3. CPX-351 was evaluated against standard-of-care controls.

RÉSULTATS

Baseline characteristics were generally balanced between CPX-351 (n=375) and controls (n=236). The majority of patients were aged ≥60 years (CPX-351: 78%; controls: 87%) and had secondary AML (55%; 72%). Induction control regimens included 7+3 (n=192) and salvage therapy with mitoxantrone+etoposide±cytarabine (n=24), idarubicin+cytarabine (n=8), and other cytarabine-based chemotherapy (n=12). The treatment-emergent adverse event (TEAE) profile of CPX-351 100 units/m² was comparable to induction controls, but associated with a greater proportion of patients with TEAEs, grade ≥3 TEAEs, and serious TEAEs during consolidation with 100 units/m² (Table). Therefore, CPX-351 consolidation was reduced to 65 units/m² in later studies; this dose demonstrated a safety profile comparable to consolidation controls. The most frequent system organ class was gastrointestinal disorders (CPX-351: 90%; controls: 95%); a lower incidence of diarrhoea was reported for CPX-351 (46%) vs controls (66%), with other gastrointestinal TEAEs reported at a similar frequency between treatment groups. Cardiac TEAEs were reported in 50% (grade ≥3: 11%) of patients in the CPX-351 group versus 42% (grade ≥3: 14%) of patients in the control group. The most frequently reported grade ≥3 TEAEs overall were febrile neutropenia, pneumonia, hypoxia, and bacteraemia (Table). In patients achieving remission, median time to recovery of neutrophil and platelet counts was longer with CPX-351 vs controls (Table). There were numerically fewer deaths after the first treatment dose with CPX-351 vs controls within 30 days (CPX-351: 6%; controls: 9%) and 60 days (13%; 19%); most early deaths were attributable to TEAEs.

Safety parameter, n (%)	Induction period		Consolidation period			Overall treatment period	
	100 units/m ² CPX-351 (n=375)	All controls (n=236)	65 units/m ² CPX-351 (n=52)	100 units/m ² CPX-351 (n=63)	All controls (n=55)	CPX-351 (n=375)	All controls (n=236)
Any TEAE	375 (100)	236 (100)	44 (85)	61 (97)	49 (89)	375 (100)	236 (100)
Treatment-related TEAE	362 (97)	220 (93)	36 (69)	49 (78)	39 (71)	363 (97)	220 (93)
Grade ≥3 TEAE	342 (91)	211 (89)	28 (54)	46 (73)	30 (55)	346 (92)	212 (90)
Grade ≥3 TEAEs in ≥10% of patients in any treatment group during any treatment period							
Febrile neutropenia	224 (60)	134 (57)	15 (29)	20 (32)	15 (27)	233 (62)	140 (59)
Pneumonia	55 (15)	27 (11)	4 (8)	2 (3)	3 (5)	60 (16)	30 (13)
Hypoxia	34 (9)	25 (11)	1 (2)	1 (2)	0	36 (10)	25 (11)
Bacteraemia	33 (9)	7 (3)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	36 (10)	8 (3)
Serious TEAE	145 (39)	76 (32)	25 (48)	33 (52)	24 (44)	189 (50)	91 (39)
TEAE leading to discontinuation	7 (2)	3 (1)	0	0	0	7 (2)	3 (1)
TEAE leading to death	28 (7)	25 (11)	1 (2)	5 (8)	4 (7)	34 (9)	29 (12)
Deaths within 30 days after first dose of induction period	–	–	–	–	–	21 (6)	21 (9)
Deaths within 60 days after first dose of induction period	–	–	–	–	–	47 (13)	45 (19)
Median time to neutrophils ≥1000/μL, days (range) ^a	–	–	–	–	–	35 (21–63)	28 (20–51)
Median time to platelets ≥100 000/μL, days (range) ^a	–	–	–	–	–	39 (21–71)	30 (21–49)

^aIn patients who achieved complete remission.

DISCUSSION

In general, CPX-351 100 units/m² induction followed by 65 units/m² consolidation resulted in a rate of TEAEs, grade ≥3 TEAEs, and serious TEAEs that was similar to conventional chemotherapy control regimens. In patients achieving remission, neutrophil and platelet count recovery was longer with CPX-351 vs controls.

CONCLUSION

Across studies comprising the CPX-351 clinical development programme, the safety profile of CPX-351 was generally comparable to conventional chemotherapy in adults with newly diagnosed or relapsed/refractory AML. Importantly, early mortality rates were lower with CPX-351 vs controls. Findings of this pooled analysis confirm the safety profile of CPX-351 previously reported for individual studies.

Soins de support, sciences infirmières et paramédicales

P-38

PHOTOCHEMIOTHÉRAPIE EXTRACORPORELLE DES ENFANTS DE MOINS DE 25KG AU CHU CLERMONT-FERRAND

BONNET Joris⁽¹⁾, HALLE Pascale⁽¹⁾

(1) CHU ESTAING CLERMONT-FERRAND, Clermont-Ferrand, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Les procédures d'aphérese chez les patients pédiatriques sont souvent un véritable challenge du fait de leur poids et de leur masse sanguine. Les données concernant la photochimiothérapie extracorporelle (PCE) sont particulièrement limitées pour la pédiatrie, essentiellement du fait des difficultés techniques liées à cette population spécifique. L'objectif était d'étudier l'aspect technique des séances d'aphérese pédiatriques dans le cadre du traitement par PCE.

MATERIEL & METHODE

Notre étude rétrospective monocentrique a inclus sur une durée de 21 ans tous les enfants de poids inférieur ou égal à 25 kg lors de séance de PCE pris en charge au CHU de Clermont-Ferrand en les classant selon 3 catégories de poids et en recensant des données biologiques et techniques.

RESULTATS

Au total, 315 séances réalisées chez 19 patients ont été analysées. Il existe une différence significative concernant le choix de la voie d'abord en fonction de la catégorie de poids. Nous retrouvons une corrélation négative entre la perte d'hémoglobine pendant la PCE et l'année de prise en charge ainsi qu'une différence significative de rendement lymphocytaire en fonction de la catégorie de poids. Nous n'avons pas observé d'événement indésirable majeur.

DISCUSSION

Il s'agit de la première étude décrivant l'expérience d'un centre dans la PCE exclusivement chez les enfants de moins de 25 kg sur une période aussi longue. La voie d'abord reste un enjeu technique majeur dans la prise en charge par PCE en pédiatrie. Notre étude est l'une des seules études qui met en avant l'efficacité des séparateurs en calculant le rendement lymphocytaire dans une cohorte pédiatrique. Notre étude met en avant que la perte en hémoglobine en cours de séance de PCE diminue avec le temps, laissant penser que l'évolution technique et le perfectionnement des équipes permettent de réaliser une procédure plus sécurisée pour le patient.

CONCLUSION

Pour être optimale, la prise en charge de cette population très spécifique doit être réalisée dans un environnement dédié avec une équipe pédiatrique spécialisée et expérimentée.

P-39

MULTIDISCIPLINARY TEAM MEETINGS: DO SUBJECTIVE FACTORS INFLUENCE INDICATIONS FOR HCT?

POLOMENI Alice⁽¹⁾, MALAK Sandra⁽²⁾, MOREAU Stéphane⁽³⁾, BORDESSOULE Dominique⁽⁴⁾

(1) Service d'Hématologie et thérapie cellulaire- Hôpital Saint Antoine - Assistance Publique- Hôpitaux de Paris, Paris, FRANCE ; (2) Institut Curie, Paris, FRANCE ; (3) Service Hématologie Centre Hospitalo-Universitaire Dupuytren, Limoges, FRANCE ; (4) Commission Ethique Société Française d'Hématologie, Paris, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Multidisciplinary team meetings (MDM) are an international current practice in the care for cancer patients. Its' main objective is to standardize the management of cancer patients, consistent with Evidence Based Medicine (EBM). MDM have shown to improve the adherence to reference guidelines, the sensitization to clinical trials, the elaboration of the personalized plan of care and the transparency of the therapeutic choices Besides, these meetings have a pivotal role in medical training and knowledge update.

Nevertheless, evidence shows variability in MDM performance regarding the decision-making process and the implementation of its' recommendations.

Understanding MDM process in different medical specialties may contribute to identify core factors for effective MDM work.

Our mixed-method study explores French Hematology MDM participants' perceptions of these meetings. Quantitative data were accessed by a web survey sent to the members of the French Society of Hematology and of the French Association of Hematologists Residents. The qualitative section explores the respondents' opinions about the discussion dynamics and both the benefits and the inconveniences of the MDM, notably regarding HCT indications.

MATÉRIEL & MÉTHODE

An interview guide has been built based on the data provided by the web survey, which respondents were asked to participate to thirty minutes telephone interview. These interviews were recorded and fully transcript.

A computer-assisted qualitative data analysis software, NVIVO 8, has been used to assist in the handling, storage and management of data. Two investigators independently coded the data, a third investigator reviewed the coding process and participated in the thematic analysis. The interpretations given by the three investigators were then validated by other co-authors (consensual validity).

Sample

Twenty-two of the survey's respondents (N= 154) agreed to participate to the qualitative study. Their professional profile and participation rate in MDM are describes table 1.

Table 1- Sample description

Sex	N= %	Age	N= %	Professional Status	N= %	MDM/ month	N= %
Female	9 = 41%	28-40	9 = 41%	MR	3 = 13%	4	9 = 42,5%
Male	13 = 59%	41-50	7 = 32%	MD	2 = 9%	5	2 = 9%
		51-60	2 = 9%	PH	12 = 54,5%	6	2 = 9%
		>60	4 = 18%	HD	3 = 13,5%	7	1 = 4,5%
				PU-PH	1 = 4,5%	13	3 = 13%
				Pharmacist	1 = 4,5%	16	3 = 13%

Medical status.:

Residents: MR

Hematologist: MD

Hematologist (Hospital practitioner): PH

Department Head: DH

Hospital practitioner/University Professor: PU-PH

Table 1- Sample description

RÉSULTATS

In respondents' opinion, the current regulatory status of the MDM, requiring the presence of the various specialists and assuring the collective character of the decisions, is as a guarantee against unilateral decisions.

The qualitative analysis shows the following main themes: MDM's dynamics (both organizational and "subjective" aspects), "complex files" discussion (notably indications for HCT), the non-implementation of MDM's decisions, and the MDM's benefits and inconveniences. Illustrative quotations will describe participants' viewpoints.

DISCUSSION

Although MDM are recognized as a precious setting for clinical decision-making, some organizational and interpersonal issues may interfere on its performance, including HCT indications. Organizational obstacles are mainly related to the lack of institutional recognition of this medical activity (time pressure, workload) and to the compulsory registration of all files. Interpersonal problems, notably poor team ambience, negatively influence the MDM discussions and the implementation of its' recommendations.

CONCLUSION

Our qualitative study reveals the influence of subjective factors on clinical decisions, which are expected to adhere to scientific data and EBM. HCT indications are cited as examples of complex and difficult decisions. More research is needed to explore subjective interference on clinical decisions and the means to improve the quality of the decision-making process.