

LIVRE DES RÉSUMÉS

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC 2021

Centre de
Congrès Prouvé
Nancy



SFGM
Société Francophone
de GREFFE DE WOELLE
et de Thérapie Cellulaire

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE STOMATOLOGIE

CELLULAIRE ET TISSULAIRE
Association Loi 1901

Congrès commun avec la SFBCT

Communications orales	2
CO-I-1 ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION (ALLO HSCT) IN PATIENTS WITH IPSS LOW OR INTERMEDIATE-1 MYELODYSPLASTIC SYNDROME (MDS): A PROSPECTIVE MULTICENTER PHASE II STUDY BASED ON DONOR AVAILABILITY BY THE GFM & SFGM-TC "MDS-ALLO-RISK".....	2
CO-I-2 ALLOGREFFE HLA IDENTIQUE CHEZ LES ADOLESCENTS ET ADULTES DRÉPANOCYTAIRES : COMPARAISON ENTRE CONDITIONNEMENT MYÉLOABLATIF ET NON MYELOABLATIF. RAPPORT DE LA SFGMTC.....	3
.....	5
CO-I-3 RECONSTITUTION IMMUNITAIRE PRECOCE APRES ALLOGREFFE CHEZ LES ADOLESCENTS ET ADULTES ATTEINTS DE DREPANOCYTOSE.....	5
CO-I-4 FIRST RESULTS OF DLBCL PATIENTS TREATED WITH CAR-T CELLS AND ENROLLED IN DESCAR-T REGISTRY, A FRENCH REAL-LIFE DATABASE FOR CAR-T CELLS IN HEMATOLOGIC MALIGNANCIES.....	7
CO-I-5 HIGHER GRADE CYTOKINE RELEASE SYNDROME IS A PREDICTIVE FACTOR FOR GVHD IN HAPLOIDENTICAL STEM CELL TRANSPLANTATION WITH PERIPHERAL BLOOD CELL.....	8
CO-II-1 IMMUNOGENETIC DRIVERS IN POST-TRANSPLANT ACUTE MYELOID LEUKEMIA RELAPSE: GENOMIC DYSFUNCTION OF HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN DIVERSITY.....	10
CO-II-2 CRYOPRÉSERVATION DES GREFFONS DE CSH ALLOGÉNINIQUES DURANT LA PANDÉMIE COVID-19 : SYNTHÈSE ET ANALYSE PRÉLIMINAIRE DES DONNÉES DE 17 CENTRES.....	11
CO-II-3 RÉPONSE SÉROLOGIQUE À 2 ET 3 DOSES DE VACCIN ARNM ANTI-SARS-COV-2 CHEZ LES ALLOGREFFES DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOIÉTIQUES. ÉTUDE DE COHORTE MULTICENTRIQUE DE LA SFGM-TC.....	13
.....	14
CO-II-4 SAFETY OF ANTI-NKG2A BLOCKING ANTIBODY MONALIZUMAB AS MAINTENANCE THERAPY AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: A PHASE I STUDY.....	14
.....	15
CO-II-5 CONDITIONNEMENT A BASE DE TREOSULFAN EN PEDIATRIE : L'EXPERIENCE FRANCAISE. ETUDE RETROSPECTIVE DU GROUPE PEDIATRIQUE DE LA SFGM-TC.....	15
CO-III-1 FINAL LONG-TERM RESULTS FROM THE DEFIFRANCE REGISTRY STUDY: EFFICACY AND SAFETY OF DEFIBROTIDE FOR THE TREATMENT OF SEVERE/VERY SEVERE VENO-OCCLUSIVE DISEASE/SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME (VOD/SOS) AFTER HAEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION (HCT).....	17
.....	18
CO-III-2 CREATION D'UN SUPPORT D'INFORMATION A DESTINATION DES ENFANTS DES PATIENTS ALLOGREFFES.....	18
.....	20
CO-III-3 IMPACT OF PRE-GRAFT RUXOLITINIB ON POST-TRANSPLANTATION OUTCOME IN MYELOFIBROSIS PATIENTS.....	21
.....	22
CO-III-4 PROPHYLACTIC DONOR LYMPHOCYTE INFUSION AFTER HAPLOIDENTICAL STEM CELL TRANSPLANTATION WITH POST TRANSPLANTATION CYCLOPHOSPHAMIDE.....	22
.....	23
CO-III-5 ETUDE DES MÉCANISMES DE PRÉVENTION DE LA MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE (GVHD) PAR LE CYCLOPHOSPHAMIDE DANS UN MODÈLE DE SOURIS HUMANISÉES.....	23
Posters	26
Allogreffe clinique adulte.....	26
Allogreffe clinique pédiatrie.....	53
Autogreffe.....	54
Thérapie cellulaire et médicaments de thérapie innovante dans le contexte de la greffe de CSH.....	61
CAR-T cells.....	77
Etudes translationnelles et expérimentales.....	86
Soins de support, sciences infirmières et paramédicales.....	91

CO-I-1

ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION (ALLO HSCT) IN PATIENTS WITH IPSS LOW OR INTERMEDIATE-1 MYELODYSPLASTIC SYNDROME (MDS): A PROSPECTIVE MULTICENTER PHASE II STUDY BASED ON DONOR AVAILABILITY BY THE GFM & SFGM-TC “MDS-ALLO-RISK”

SEBERT Marie (1), CHAFFAUT Cendrine (1), THEPOT Sylvain (2), CLUZEAU Thomas (3), ORVAIN Corentin (2), LOSCHI Mickael (3), PETERLIN Pierre (4), CHEVALLIER Patrice (4), D'AVENI Maud (5), RUBIO Marie-Thérèse (5), BENEY Odile (6), HUYNH Anne (6), CHARBONNIER Amandine (7), FEGUEUX Nathalie (8), FOSSARD (Gaëlle 11), N GUYEN Stéphanie (9), PARK Sophie (11), ADÈS Lionel (1), SAPENA Rosa (12), CHERMAT Fatiha (12), CHEVRET Sylvain (1), FENAUX Pierre (1), **ROBIN Marie (1)**

(1) Hôpital Saint-Louis, APHP, Université de Paris, PARIS, FRANCE ; (2) CHU Angers, Angers, FRANCE ; (3) CHU Nice, Nice, FRANCE ; (4) CHU Nantes, Nantes, FRANCE ; (5) CHU Nancy, Nancy, FRANCE ; (6) CHU Toulouse, Toulouse, FRANCE ; (7) CHU Amiens, Amiens, FRANCE ; (8) CHU Montpellier, Montpellier, FRANCE ; (9) Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP, Sorbonne université, Paris, FRANCE ; (10) Hôpital Saint-Louis, APHP, Université de Paris, Paris, FRANCE ; (11) CHU Lyon, Lyon, FRANCE ; (12) GFM, Paris, FRANCE

Introduction/Objectif

Allo HSCT is a potentially curative treatment in MDS which, but most retrospective studies suggest no OS advantage for allo HSCT in lower risk MDS (IPSS low and int 1). However, about 25% of lower risk MDS patients are reclassified as higher risk by the R-IPSS and a proportion of other lower risk MDS can also harbor some higher risk features that compromise their outcome. MDS-ALLO-RISK trial (clinicaltrials.gov NCT02757989), was designed to assess outcome of lower risk MDS patients with some high-risk features after HLA-matched donor HSCT.

Matériel & Méthode

The primary objective of this study was to demonstrate an OS improvement when lower risk MDS patients had a donor. Inclusion criteria were: IPSS low or int1 MDS with at least one of the following characteristics: 1) R-IPSS intermediate or higher 2) RBC transfusion dependent anemia and failure to two or more treatments (including EPO, Lenalidomide or HMA); 3) platelets < 20 G/L requiring transfusions 4) ANC < 0.5 G/L with severe infection 5) no contra indication to allo HSCT 6) age <70 years 7) HLA identical donor (sibling or 10/10 unrelated) 105 inclusions were planned: 62 in group with a donor (group A) and 43 in group without a donor (group B). The study stopped in March 2021 due to futility on the interim analysis. Median follow-up was 20 months.

Résultats

79 patients were included, 64 in group A and 15 in group B. Median age was 62.4 (IQR: 58-65) years in group A and 66 (IQR: 60.5-68) years in group B. Patients in group A were more frequently males (73 vs 40%, p=0.029), WHO was CMML in 8 (10%), MDS-SLD in 5 (8%), MDS-MLD in 9 (11%), MDS-EB1 in 41 (52%), MDS-RS in 12 (15%), unclassified in 4 (6%) without significant differences between the two groups. IPSS /IPSS-R was similar in both groups. Among the 64 patients with a donor, 58 (92%) received HSCT, 2 died before HSCT; 2 had progressive disease and 2 are planned for HSCT. Transplanted patients received reduced intensity conditioning regimen with busulfan 6.4mg/kg, fludarabine 150mg/m² and ATG (grafalon®) and cyclosporine-mycophenolate mofetil as GVHD prophylaxis. In group A, 21/64 died, 13 from a non-relapse cause. In group B, 4/15 patients died, 3 from MDS

progression and one from CNS bleeding. Three-year OS was 60% (95%CI: 46.9-76.8) in group A and 64.2% (41.3-99.6) in group B (p=NS). The cumulative incidence of relapse/progression was 27.4% (IC95%: 15;39.8) in group A and 41.7% (IC95%:9.2;74.2) in group B (p=0.71). Among the 58 transplanted patients, 11 (19%) died without disease progression, including one death from a solid tumor. 3-year non-relapse mortality in transplanted patients was 23.4% (IC95%:9.7;37). 3-year incidence of grade 2 to 4 acute GVHD was 40.8% and 3-year chronic GVHD was 24.9%.

Discussion/Conclusion

In this, to our knowledge, first prospective study in IPSS lower risk patients with some unfavorable clinical or biological features, donor group and no-donor have non significantly different survival. NRM was 23% after transplantation. Long-term follow-up is needed to better define subgroups of IPSS lower risk MDS that may benefit from allo HSCT.

CO-I-2

ALLOGREFFE HLA IDENTIQUE CHEZ LES ADOLESCENTS ET ADULTES DRÉPANOCYTAIRES : COMPARAISON ENTRE CONDITIONNEMENT MYÉLOABLATIF ET NON MYELOABLATIF. RAPPORT DE LA SFGMTC.

DHÉDIN Nathalie (2), CHEVILLON Florian (1), CASTELLE Martin (3), LAVOPIERRE Virginie (8), DALLE Jean Hugues (4), VASSEUR Loïc (2), JOSEPH Laure (3), BECKERICH Florence (5), BUCHBINDER Nimrod (7), COMAN Tereza (9), GARBAN Frédéric (10), FESTER Alina (11), BOISSEL Nicolas (2), NGUYEN QUOC Stéphanie (12), ARLET Jean Benoit (13), PONDARRÉ Corinne (6)

(1) Hôpital Percy, Clamart, FRANCE ; (2) Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE ; (3) Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, FRANCE ; (4) Hôpital Robert Debré, Paris, FRANCE ; (5) Hôpital Mondor, Créteil, FRANCE ; (6) Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, FRANCE ; (7) Hôpital Charles Nicolle, Rouen, FRANCE ; (8) Hôpitaux Universitaires Marseille Conception, Marseille, FRANCE ; (9) Institut Gustave Roussy, Villejuif, FRANCE ; (10) Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Grenoble, FRANCE ; (11) Hôpitaux Universitaires de la Reine Fabiola, Bruxelles, FRANCE ; (12) Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris, FRANCE ; (13) Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, FRANCE

Introduction/Objectif

La survie sans maladie chez les enfants drépanocytaires allogreffés avec un donneur familial HLA identique est estimée à plus de 95% (1). Chez l'adulte, les conditionnements myéloablatifs (MAC) sont associés à un excès de toxicité et de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) (2). L'utilisation d'un conditionnement non myeloablatif (NMA) semble moins toxique mais avec un risque plus élevé de rejet (3). Cette étude compare les résultats des greffes HLA identique après utilisation d'un MAC ou d'un NMA chez les patients drépanocytaires de plus de 15 ans.

Matériel & Méthode

Tous les patients de plus de 15 ans allogreffés de janvier 2015 à octobre 2020 pour une drépanocytose après un MAC à base de Busulfan ou un NMA avec un donneur familial HLA identique étaient éligibles. Le rejet était défini par un chimérisme inférieur à 5% donneur. La survie sans événement était définie comme la probabilité d'être vivant avec un chimérisme supérieur à 20% donneur, ce taux permettant l'absence de complication de la maladie.

Résultats

Les résultats sont résumés dans le tableau 1.

Trente-quatre patients ont été inclus : 20 dans le groupe MAC, 14 dans le groupe NMA. L'âge médian à la greffe était de 17 ans (15-46). 44% des patients présentaient un antécédent de vasculopathie cérébrale, 79% de crises vaso occlusives à répétitions et 76% de syndrome thoracique aigu. Il existait une incompatibilité ABO majeure chez 15% des patients. La seule différence entre les deux groupes était un antécédent de vasculopathie cérébrale plus fréquent dans le groupe MAC.

Dans le groupe MAC le conditionnement associait du Busulfan (12.8 mg/kg IV) à du cyclophosphamide ou de la fludarabine et à du sérum anti lymphocytaire. Le greffon était de la moelle et la prévention de la GVH reposait sur la ciclosporine et le mycophenolate ou le methotrexate. Dans le groupe NMA, le conditionnement associait une ICT 3gGy et l'alemtuzumab (1mg/kg). Le greffon était des cellules souches périphériques et la prévention de la GVH reposait sur du sirolimus.

Aucun rejet n'a été rapporté. Dans le groupe MAC un patient est décédé de GVH. Avec un suivi médian de 39 mois (8-63), la survie globale et sans événement était de 95% (CI 95%: 85.9%-100) dans le groupe MAC et 100% dans le groupe NMA (CI 95%: 100-100). Le taux de GVH aigue grade II-IV était de 0% dans le groupe NMA et 20% dans le groupe MAC ($p=0,12$). L'incidence de GVH chronique était de 0% dans le groupe NMA et 25% dans le groupe MAC ($p=0,06$). La reconstitution hématopoïétique était plus rapide dans le groupe NMA avec moins de besoin transfusionnel. Aucune différence n'était rapportée sur la survenue d'infection. Les patients du groupe MAC ont présenté plus d'hypertension artérielle, de mucite sévère et de complications neurologiques. La durée d'hospitalisation était plus longue dans le groupe MAC (54 versus 35 jours, $p<0,001$). Le taux d'hémoglobine des patients s'est normalisé dans les deux groupes et aucune complication liée à la drépanocytose n'est survenue en post greffe. Le chimérisme médian à 1 an était plus élevé dans le groupe MAC : 98% (69-100) versus 86% donneur (50-97) ($p=0,017$).

Table : résultats post greffe selon le conditionnement

	MAC groupe N=20 (% ou intervalle)	NMA groupe N=14 (% ou intervalle)	p
Reconstitution hématopoïétique			
Jours avec PNN<500/mm ³	22 (12-80)	9 (0-20)	<0.001
Jours avec plaquettes<50000/mm ³	54 (16-257)	0 (0-8)	<0.001
Nombres de CPA transfusés avant J100	19 (6-102)	0 (0-3)	<0.001
Nombre de culots globulaires transfusés avant J100	8 (2-29)	2 (0-9)	<0.001
GVH			
GVH aigue grade II-IV	4 (20%)	0	0.12
GVH chronique	5 (25%)	0	0.06
Infections			
Pneumopathie grade II-IV	6 (30%)	1 (7%)	0.19
Réplication virale nécessitant un traitement			
CMV	7 (35%)	6 (43%)	0.73
EBV	5 (25%)	1 (7%)	0.36
Nutrition entérale ou parentérale	18 (90%)	3 (21%)	<0.001
Mucite grade III-IV	16 (80%)	1 (7%)	<0.001
Cystite hémorragique grade II-IV	3 (15%)	0	0.25
Maladie veino occlusive	1 (5%)	0	1
Complications neurologiques (PRESS ou convulsions)	6 (30%)	0	0.03
Désordres métaboliques			
Hypertension grade II-IV	11 (55%)	2 (14%)	0.03
Diabète	0	2 (14%)	0.16
Créatinine > 1,5 fois la normale	8 (40%)	1 (7%)	0.05
Durée d'hospitalisation (jours)	54 (39-192)	35 (21-52)	<0.001

Discussion/Conclusion

Dans cette série la survie sans événement est excellente chez les adolescents et jeunes adultes avec moins de toxicité dans le groupe NMA. Un suivi plus long est nécessaire pour confirmer, après greffe NMA la stabilité du chimérisme mixte, suffisant pour guérir la maladie.

Bibliographie

1. Bernaudin et al. *Hematologica*, 2020
2. Cappelli et al. *Haematologica*, 2019
3. Hsieh et al. *JAMA*, 2014

CO-I-3

RECONSTITUTION IMMUNITAIRE PRECOCE APRES ALLOGREFFE CHEZ LES ADOLESCENTS ET ADULTES ATTEINTS DE DREPANOCYTOSE

VASSEUR Loïc (1), MORIN Florence (2), PONDARRE Corinne (3), CHEVILLON Florian (1), FOURMONT Aude-Marie (1), PEFFAULT DE LATOUR Régis (4), BOISSEL Nicolas (1), MOINS-TEISSERENC Hélène (5), CAILLAT-ZUCMAN Sophie (2), DHEDIN Nathalie (1)

(1) Hématologie Adolescents Jeunes Adultes, Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE ; (2) Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE ; (3) Centre de référence de la drépanocytose, Centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, FRANCE ; (4) Hématologie Greffe, Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE ; (5) Laboratoire d'Hématologie biologique, Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE

Introduction/Objectif

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only established curative therapy for patients (pts) with sickle cell disease (SCD). It is mostly performed in children¹, due to higher risk of mortality in adults. Different approaches have been developed to improve tolerance of transplant in adults: use of reduced intensity conditioning (RIC) regimens and intensive immunosuppression to avoid GVHD². We have studied the impact of such approaches on immune reconstitution in adolescents and adults transplanted for SCD.

Matériel & Méthode

We report 39 transplants in adolescents and adults, performed in Saint Louis hospital from 2008 to 2020: 25 were matched related transplants (MRT) and 14 haplo-identical related transplant (HRT). In MRT, conditioning was myeloablative (MAC) in 15 pts (busulfan, cyclophosphamide, rabbit anti-thymoglobulin (ATG) 20 mg/kg) and non myeloablative (NMA) in 10 pts (alemtuzumab 1 mg/kg, 3 Gy total body irradiation (TBI)). In MAC transplants, stem cell source was bone marrow and post-transplant immunosuppression was methotrexate and cyclosporine. In NMA transplants, stem cell source was peripheral blood cells with post-transplant immunosuppression by sirolimus. In the 14 HRT, the conditioning was reduced (cyclophosphamide, thiotepa, fludarabine, 2 Gy TBI, ATG 4.5 mg/kg), stem cell source was bone marrow and GVHD prophylaxis was ensured by post-transplant cyclophosphamide (100 mg/kg), sirolimus and mycophenolate mofetil.

Résultats

Median age at transplant was 17 years (y) old (range (r) 14-39). With a median follow-up of 3.6 y, the 2-y overall survival and survival without SCD were 97% (IC95%: 0.92-1) and 92% (IC95%: 0.83-1) respectively: no event after MRT, 1 death of GVHD and 2 graft rejections after HRT. The acute GVHD grade II-IV rate was 33%: 21% after HRT, 13% after MAC MRT and 0% after NMA MRT. Chronic GVHD occurred in 3 pts (8%): severe in 1 HRT and mild in

2 MAC MRT.

Total lymphocytes (TL) counts increased rapidly in HRT and MAC MRT with a normalization from 3 months post-transplant. In contrast, NMA MRT experienced a slower recovery: at 6 months, median count was 1039/mm³ (r 463-1767) compared to 2071/mm³ (r 882-5985, p = 0.002) after MAC MRT and 2382/mm³ (r 676-3978, p = 0.005) after HRT (Figure 1A).

HRT displayed a rapid normalization of CD4 counts with a 3-month median count of 645/mm³ (r 350-1076) higher than reported after MRT (p < 0.001). Evolution of CD4 counts was similar after NMA and MAC MRT. They were lower than normal values during the first 12 months: median 364/mm³ and 388/mm³ respectively at 12 months (p = 0.25) (Figure 1B).

From 3 months post-transplant, CD8 counts reached normal values after MAC MRT (314/mm³, r 108-2175) and were superior to normal after HRT (1335/mm³, r 66-4529), with a significant difference between HRT and MRT (p = 0.003). After NMA MRT, there was a trend for lower 3-month CD8 counts compared to MAC MRT (p = 0.08). CD8 counts remained under normal values after NMA MRT up to 12 months post-transplant (Figure 1C).

Twelve (31%) pts were treated for a CMV and 6 (15%) for an EBV reactivation. No patient had CMV or adenovirus disease, or post-transplant lymphoproliferative disorder (Figure 1D).

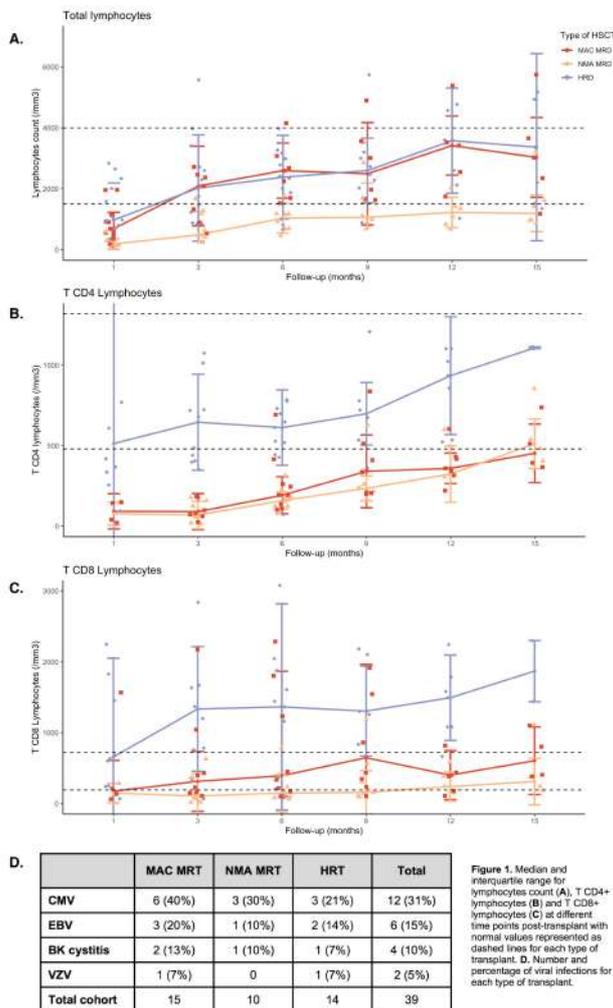


Figure 1. Median and interquartile range for lymphocytes count (A), T CD4+ lymphocytes (B) and T CD8+ lymphocytes (C) at different time points post-transplant with normal values represented as dashed lines for each type of transplant. D. Number and percentage of viral infections for each type of transplant.

Discussion/Conclusion

NMA MRT were associated with a delayed CD4 and CD8 recovery probably due to alemtuzumab. As previously reported³, HRT displayed a rapid immune reconstitution. Despite use of serotherapy in the three modalities of transplant, the rate of viral infections remained acceptable without severe episode.

Bibliographie

1. Bernaudin F, Dalle J-H, Bories D, et al. Long-term event-free survival, chimerism and fertility outcomes in 234 patients with sickle-cell anemia younger than 30 years after myeloablative conditioning and matched-sibling transplantation in France. *1. 2020;105(1):91–101.*
2. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, et al. Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. *JAMA. 2014;312(1):48–56.*
3. Patel DA, Dhedin N, Chen H, et al. Early viral reactivation despite excellent immune reconstitution following haploidentical Bone marrow transplant with post-transplant cytoxan for sickle cell disease. *Transpl Infect Dis. 2020;22(1):e13222.*

CO-I-4

FIRST RESULTS OF DLBCL PATIENTS TREATED WITH CAR-T CELLS AND ENROLLED IN DESCAR-T REGISTRY, A FRENCH REAL-LIFE DATABASE FOR CAR-T CELLS IN HEMATOLOGIC MALIGNANCIES.

LE GOUILL Steven (3), BACHY Emmanuel (9), DI BLASI Roberta (5), CARTRON Guillaume (10), BEAUVAIS David (2), LE BRAS Fabien (4), GROS François-Xavier (11), CHOQUET Sylvain (12), BORIES Pierre (13), RUBIO Marie-Thérèse (14), CASASNOVAS Olivier (6), BOUNAIX Laura (7), MOHTY Mohamad (15), JORIS Magalie (8), GASTINNE Thomas (3), SESQUES Pierre (9), TUDESQ Jean-Jacques (10), MORSCHHAUSER Franck (2), GAT Elodie (16), BROUSSAIS Florence (16), THIEBLEMONT Catherine (5), **HOUOT Roch (1)**

(1) CHU Rennes, RENNES, FRANCE ; (2) CHU Lille, Lille, FRANCE ; (3) CHU Nantes, Nantes, FRANCE ; (4) CHU Mondor, Créteil, FRANCE ; (5) Hôpital St Louis, Paris, FRANCE ; (6) CHU Dijon, Dijon, FRANCE ; (7) CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, FRANCE ; (8) CHU Amiens, Amiens, FRANCE ; (9) CHU Lyon-Sud, Lyon, FRANCE ; (10) CHU Montpellier, Montpellier, FRANCE ; (11) CHU Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (12) Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, FRANCE ; (13) CHU Toulouse, Toulouse, FRANCE ; (14) CHU Nancy, Nancy, FRANCE ; (15) Hôpital Saint Antoine, Paris, FRANCE ; (16) LYSARC, Lyon, FRANCE

Introduction/Objectif

DESCAR-T is the French national registry for patients treated with commercial CAR-T cells. DESCAR-T has been designed by LYSA/LYSARC and aims to collect real-life data. DESCAR-T was approved by the French authorities in 2019 and is the reference registry for CAR-T cells reimbursement by French health authorities. Data (patients' characteristics, safety, efficacy and long-term outcome...) from time of medical decision to treat with CART cells to up to 15 years after CAR-T cells infusion are registered in DESCAR-T. Several complementary registries are also linked to DESCAR-T database, such as an immune-monitoring database, a blood and tumor biobanking (so-called CeVi-CART) and an imagery platform.

Herein, we present the first analyses regarding patients' characteristics and outcome of DLBCL patients registered in DESCAR-T.

Matériel & Méthode

All patients with DLBCL registered in DESCAR-T were eligible for the present study. All patients gave informed consent before DESCAR-T registration.

Résultats

At the time of data cut-off (Jan 2021), 14 out of 24 CAR-T cells accredited French centers

have registered patients in DESCAR-T. Seven additional centers will be open for DESCAR-T in the coming months. The first patient was registered in December 2019. At the time of the current analysis, 537 DLBCL patients have been registered. CAR-T cells product has been ordered for 517 patients of whom 463 have been infused with CAR-T cells. At the time of registration in DESCAR-T, median age was 63.0 years (range, 53-70), 40.6% of patients were older than 65 years and 3.5% older than 75 years. Lymphoma subtypes were DLBCL (91%), PMBL (3%), and high-grade B-cell lymphoma (2%). Among patients for whom CAR-T cells have been ordered (n=517), 313 (60.5%) were male, 76 (14.7%) had a PS \geq 2, 377 (72.9%) had an advanced disease (stage III or IV), and 330 (63.8%) had elevated LDH. Median number of prior lines of treatment was 3 (range, 2 – 3) and 21% of patients have been previously transplanted. Median time from CAR-T cells order to infusion was 50 days [range, 43-60]. Median time from leukapheresis to CAR-T infusion was 41.1 days (range, 36-48). Overall, 65% of patients received Axi-cel and 35% received Tisa-acel. Response was available in 419 infused patients. Best ORR was 70.2% (65.5% - 74.5%). At D30 after CAR-T cell infusion, 157 (38%) patients achieved CR and 112 (27%) achieved PR. Among the 157 patients who achieved a CR at D30, 96 (61%) remained in CR at D90. The median follow-up calculated from CAR-T cells order was 7.4 months (range, 5.8-7.9) and 6m [range, 5.5-6.2] from CAR-T infusion. The median OS calculated from time of CAR-T infusion is 12.7m [range, 10.6-NA].

Discussion/Conclusion

This first analysis from DESCAR-T registry seems to confirm CAR-T cells efficacy in real life. And be in line with previously published data. Updated results will be presented at the meeting. Overall, 537 patients with relapsed DLBCL have already been registered in DESCAR-T in 13 months and about 50 new patients are registered each month. This demonstrates that CAR-T cells therapy has become a key treatment for R/R DLBCL. Recently, DESCAR-T has been extended to mantle cell lymphoma and multiple myeloma treated with CAR-T cells. DESCAR-T is a new CAR-T registry to investigate CAR-T cells products in real life across all hematological malignancies.

CO-I-5

HIGHER GRADE CYTOKINE RELEASE SYNDROME IS A PREDICTIVE FACTOR FOR GVHD IN HAPLOIDENTICAL STEM CELL TRANSPLANTATION WITH PERIPHERAL BLOOD CELL

BOUCHACOURT Benjamin (1), BENZAQUEN Ana (1), PAGLIARDINI Thomas (1), MAISANO Valerio (1), GRANATA Angela (1), FURST Sabine (1), LEGRAND Faezeh (1), LORON Sandrine (1), HARBI Samia (1), WEILLER Pierre Jean (1), MOZZICONACCI Marie Joëlle (1), MOKART Djamel (1), LEMARIE Claude (1), CALMELS Boris (1), CHABANNON Christian (1), VEY Norbert (1), BLAISE Didier (1), DEVILLIER Raynier (1)

(1) Paoli Calmettes Institut, Marseille, FRANCE

Introduction/Objectif

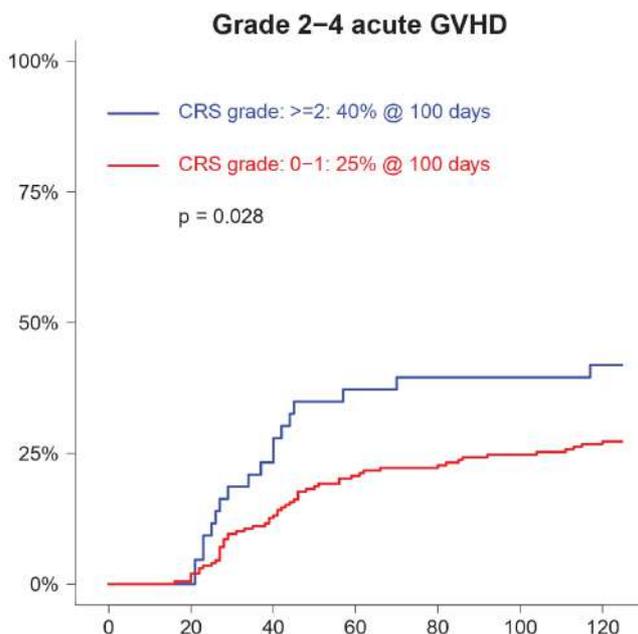
Early Cytokine Release Syndrome (CRS) is a common complication following haploidentical stem cell transplantation (Haplo-HSCT) induced by the proliferation of alloreactive T-Cells. CRS is occurring more frequently in patients receiving peripheral blood stem cells (PBSC) comparatively to bone marrow transplant, however its impact on outcome, notably graft versus host disease (GVHD) remain unclear. The main objective was to evaluate the impact of severity of CRS on the risk of GVHD.

Matériel & Méthode

This retrospective single-center study included patients who had received a first haplo-HSCT for hematological malignancies, with PBSC as graft source. All patients received either a reduced-intensity conditioning (RIC) based on thiotepa (5mg/kg), busulfan (260 mg/m²) and fludarabine (120 mg/m²) [TBF], or a non-myeloablative conditioning (NMAC) based on fludarabine (150 mg/m²), cyclophosphamide (29 mg/kg) and 2 Gy TBI [CyFluTBI]. GVHD prophylaxis was based on PT-Cy 50 mg/kg (day+3 and +4) and cyclosporine A plus mycophenolate mofetil starting at day+5. All patients were given GSCF from day+5 to neutrophil recovery.

Résultats

241 consecutive patients were analyzed. One hundred patients (54%) had myeloid malignancies, and 111 (46%) had lymphoid malignancies. Most patients had intermediate or low risk DRI (n = 180, 75%) and HCT-CI was ≥ 3 for 159 patients (66%). Using ASTCT consensus criteria, 226 patients (94%) developed CRS, including 183 grade 1 and 43 grade ≥ 2 . Transplantation and patient characteristics were not significantly different between patients with CRS grade 0-1 vs. ≥ 2 , except for age. Indeed, patients with CRS grade ≥ 2 were significantly older than patients with CRS grade 0-1 (median 65 vs 60 yo respectively, p = 0.01). Patients with grade ≥ 2 CRS had significantly higher cumulative incidence of day-100 grade II-IV acute GVHD (grade 0-1 vs. ≥ 2 : 28% and 44%, p = 0.028) (Figure 1) and 4-year moderate to severe chronic GVHD (grade 0-1 vs. ≥ 2 : 16% and 30%, p = 0.024) compared to patients with grade 0-1 CRS (Figure 1). No difference in the cumulative incidence of relapse was observed between CRS groups (grade 0-1 vs. ≥ 2 : 22% and 21%, p = 0.802). By multivariate analysis, CRS grade ≥ 2 was the only factor associated with grade II-IV acute GVHD (HR = 1.99; 95%CI = [1.17–3.39], p = 0.011). CRS grade ≥ 2 was significantly associated with a higher risk of moderate to severe chronic GVHD (HR = 2.67; 95%CI = [1.36–5.21], p = 0.004) and poorer GVHD- and relapse-free survival (GRFS) (HR = 1.78 ; 95%CI = [1.19-2.67], p = 0.005). Progression free survival, overall survival and non-relapse mortality were not influenced by the severity of CRS.



Discussion/ Conclusion

In the context of PBSC haplo-HSCT, the occurrence of grade ≥ 2 CRS following graft infusion is significantly associated with an increased risk of both acute and chronic GVHD. This may improve the early identification of patients with high risk of GVHD for whom specific enhanced GVHD prophylaxis should be investigated.

CO-II-1

IMMUNOGENETIC DRIVERS IN POST-TRANSPLANT ACUTE MYELOID LEUKEMIA RELAPSE: GENOMIC DYSFUNCTION OF HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN DIVERSITY

PAGLIUCA Simona (1,2), GURNARI Carmelo (2), TERKAWI Laila (2), KEWAN Tariq (2), BAHAJ Waled (2), MORI Minako (2), CARRAWAY Hetty E. (2), MAJHAIL Navneet S. (2), HAMILTON Betty K. (2), VISCONTE Valeria (2), MACIEJEWSKI Jaroslaw P. (2)

(1) CHRU Nancy, Nancy, FRANCE ; (2) Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, ETATS-UNIS

Introduction/Objectif

Structural and functional variability of human leukocyte antigen (HLA) is the foundation for competent anti-tumor and anti-infectious adaptive immune responses. HLA genomic heterogeneity enables the presentation of a broad immune-peptidome, sustaining an efficient diversification of T cell receptor repertoires (TCR).^{1,2,3} Any perturbation impacting this diversity may be at the basis of pathological processes, hampering antigen presentation capabilities and T-cell reactivity. In allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) setting, graft versus leukemia (GvL) effect should ensure disease control enabling recognition of recipient neoantigen burden by alloreactive T-cell effectors. However, the molecular dissection of graft versus host (GvH) responses remains elusive.

Matériel & Méthode

Herein, by means of a broad immunogenomic study, combining NGS-based HLA and myeloid genotyping, TCR-beta sequencing and recently implemented bioinformatic platforms for the analysis of HLA region, we investigated how germline and somatic dysfunction of HLA variability could have an impact on alloreactive responses, ultimately hindering disease control, in a cohort of patients with myeloid malignancies receiving a matched-donor allo-HCT.

Résultats

Through a matched-pair analysis between first allo-HCT recipients relapsing after 3 months (median 6.2 mo, N=75) and patients without disease recurrence with a minimum follow-up of two years (N=193, matched for ethnicity, age, disease, graft source and conditioning regimens), we first analyzed the patterns of HLA evolutionary divergence (HED),¹ a metric recently conceived to quantitate the pairwise distance between the amino acids located within the peptide-binding groove of two homologous HLA alleles. Overall, the relapsed group was characterized by a global (class I/II) lower HED ($p=.0029$) compared to non-relapsed patients, with major differences seen for C ($p=.0041$), DQB1 ($p=.0291$), and DPB1 ($p=.0396$) loci. A subanalysis focused on post-transplant TCR reconstitution (+3 months) in 25 patients, showed an inverse correlation between TCR clonal expansion and global HED ($\text{AdjR}^2=0.04$, $p<2e-16$), accounting for a decreased TCR diversity in patients with less divergent HLA configurations. Although not different in number, the expansion of clonotypes with known anti-cancer specificity was higher in the non-relapsing group ($p=6.3e-08$), possibly underlying better tumor surveillance. Next, when investigating the patterns of somatic HLA dysfunction in relapsing patients (intended as allelic loss or mutations), we

observed somatic events encompassing both class I and II alleles in 23% (N=8/34 profiled patients). Interestingly none of the patients harboring HLA mutational events and receiving a donor lymphocyte infusion (DLI)-based regimen responded to this salvage strategy (N=4). It is noteworthy that in this last group, one patient relapsed with an extramedullary localization along with the acquisition of HLA mutations. Intriguingly, genomic analysis of myeloid somatic hits showed a trend for an increased mutational burden in patient subgroup harboring HLA mutations as compared to cases without HLA aberrations.

Discussion/Conclusion

Altogether these findings pinpoint the role of the dysfunction of the structural variability of HLA complexes as mechanisms hampering a successful neoantigen presentation and TCR recovery, ultimately conveying a higher risk of post-HCT disease recurrence or treatment resistance.

Bibliographie

1. Pierini F, Lenz TL. *Divergent Allele Advantage at Human MHC Genes: Signatures of Past and Ongoing Selection. Mol Biol Evol.* 2018;35(9):2145–2158.
2. Chowell D, Krishna C, Pierini F, et al. *Evolutionary divergence of HLA class I genotype impacts efficacy of cancer immunotherapy. Nature Medicine.* 2019;25(11):1715–1720.
3. Garcia KC. *Reconciling views on T cell receptor germline bias for MHC. Trends in Immunology.* 2012;33(9):429–436.

CO-II-2

CRYOPRÉSERVATION DES GREFFONS DE CSH ALLOGÉNIQUES DURANT LA PANDÉMIE COVID-19 : SYNTHÈSE ET ANALYSE PRÉLIMINAIRE DES DONNÉES DE 17 CENTRES

FORCADE Edouard (2), NASONE Justine (3), BALLOT Caroline (4), ALESSANDRA Magnani (5), MAMEZ Anne-Claire (6), CAPIN Lucille (7), GIRAUD Christine (8), GUEROUT Marie-Agnes (9), LETELLIER Catherine (10), BACQUET Solenn (11), SINAYOKO Mahamadou (12), GARNIER Federico (12), CALMELS Boris (1)

(1) Institut Paoli-Calmettes, MARSEILLE 08, FRANCE ; (2) CHU Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (3) APHP Saint-Louis, Paris, FRANCE ; (4) EFS, Lille, FRANCE ; (5) APHP Necker, Paris, FRANCE ; (6) CHU Genève, Genève, SUISSE ; (7) CHU La Réunion, Saint-Pierre, FRANCE ; (8) CHU Poitiers, Poitiers, FRANCE ; (9) EFS Rennes, Rennes, FRANCE ; (10) EFS Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (11) CHU Amiens, Amiens, FRANCE ; (12) Agence de la Biomédecine, Saint-Denis, FRANCE

Résumé

Historiquement, et malgré les risques et contraintes logistiques, les greffons de CSH allogéniques issues du sang périphérique et de la moelle osseuse sont, sauf circonstances particulières, injectés dans les heures suivant leur prélèvement, sans recours à la cryopréservation. La pandémie Covid-19 a largement bousculé ces pratiques en raison des restrictions de circulation affectant le transport des greffons de donneurs non apparentés, du risque lié à la potentielle transmission au receveur d'une infection à SARS-CoV2 développée par le donneur mobilisé, et du risque potentiel de forme grave chez un donneur infecté en cours de mobilisation par rh-G-CSF. Dès mars 2020, la SFGM-TC a en conséquence recommandé la cryopréservation des greffons allogéniques avant l'initiation du conditionnement du patient. Cette modification de pratique se doit d'être analysée quant à son impact sur la qualité du greffon et l'évolution clinique des patients, au vu notamment de l'hétérogénéité des rares études disponibles.

Les données des contrôles qualité effectués avant et après cryopréservation, la survenue d'effets indésirables au décours de l'injection et la sortie d'aplasie (PNN > 500) ont été collectés auprès de 17 centres (Amiens, Besançon, Bordeaux, Clermont-Ferrand, Grenoble, Liège, Lille, Limoges, Lyon, Marseille, Montpellier, Paris Necker, Paris Saint-Louis, Poitiers, Rennes, Strasbourg, Toulouse) dans le cadre des 12^{ème} ateliers d'harmonisation des pratiques de septembre 2021.

Entre mars 2020 et août 2021, 745 allogreffes ont été effectuées avec des greffons de CSH issues du sang périphérique préalablement cryopréservés (284 apparentés, 38%, et 461 non apparentés, 62%) ; 12 patients ont reçu des CSH de moelle osseuse. Le délai médian entre la collecte et la cryopréservation était de 24h (19h15 pour les apparentés, 28h30 pour les non apparentés). Les quantités médianes de progéniteurs CD34+ collectés puis injectés étaient de 8,3.10e6/kg et 5,9.10e6/kg respectivement, soit un rendement médian de 77% ; 89% des greffons ont fait l'objet d'un lavage après décongélation. A l'exception de l'hématocrite du prélèvement d'aphérèse et du nombre de greffons présentant une contamination microbiologique, les contrôles de qualité, synthétisés dans la table 1, sont comparables entre les greffons issus de donneurs apparentés et non apparentés. Le contrôle qualité sur le greffon injecté, effectué par la majorité des centres, montre que la récupération des progéniteurs CD34+ après décongélation et lavage est satisfaisante et ne semble pas affectée par le délai entre la fin de la collecte et la cryopréservation : ces données sont préliminaires et seront analysées de façon plus complète d'ici début novembre. Cependant, 3 greffons, tous prélevés chez des donneurs non apparentés (3/461, 0,6%) et ayant été cryopréservés plus de 48h après leur collecte, ont présenté un rendement en CD34+ <50% et une quantité de CD34+ <2.10e6/kg, sans qu'aucune étiologie n'ait pu être mise en évidence. Ces incidents appellent en conséquence à la prudence quant au recours à la cryopréservation, particulièrement en situation non apparentée. Cette analyse multicentrique préliminaire devra être a minima complétée par les données cliniques à J100 et comparée à une cohorte de patients appariés ayant reçu des greffons non cryopréservés, mais est d'ores et déjà informative quant à l'utilisation, jusqu'alors exceptionnelle hors USP, de greffons allogéniques cryopréservés.

		apparentés et non apparentés					apparentés					non apparentés				
		med	min	max	n	%	med	min	max	n	%	med	min	max	n	%
productivité d'aphérèse	CD34+ 10e6/kg	8,3	1,4	32,1	745	100%	8,4	1,4	28,5	284	100%	8,3	1,7	32,1	461	100%
	viabilité %	100%	89%	100%	412	55%	100%	95%	100%	150	53%	100%	89%	100%	262	57%
	CFU 10e4/kg	142	46	614	171	23%	142	56	374	63	22%	140	46	614	108	23%
	hématocrite %	2,1%	0,3%	15,2%	556	75%	1,4%	0,3%	12,0%	231	81%	2,9%	0,4%	15,2%	325	70%
délais	collecte / congélation heures	24:00	0:45	60:00	734	99%	19:17	0:45	47:30	281	99%	28:30	1:15	60:00	453	98%
	congélation / greffe jours	13	2	188	745	100%	15	2	188	284	100%	13	2	99	461	100%
	lavage post-décongélation	89%			745	100%	89%			284	100%	89%			461	100%
productivité cellulaire décongelé injecté	CD34+ 10e6/kg	5,9	0,5	26,3	744	100%	5,9	0,5	17,8	284	100%	5,8	0,7	26,3	460	100%
	rendement %	77%	14%	118%	715	96%	78%	36%	118%	271	95%	76%	14%	115%	444	96%
	viabilité %	91%	36%	100%	556	75%	91%	61%	100%	217	76%	91%	36%	100%	339	74%
	CFU 10e4/kg	81	1	638	274	37%	78	22	374	126	44%	85	1	638	148	32%
	CNT/CD45 viabilité %	79%	9%	98%	691	93%	82%	35%	98%	269	95%	76%	9%	98%	422	92%
contrôle microbiologique	0,4% pos 3 pos 734 neg	737	99%	0% pos 0 pos 284 neg	284	100%	0,7% pos 3 pos 450 neg	453	98%							
EI à l'injection	17,1% oui 85 oui 411 non	496	67%	18,2% oui 37 oui 166 non	203	71%	16,4% oui 48 oui 245 non	293	64%							
PN neutros > 500 jours	17 6 43	612	82%	18 9 37	239	84%	17 6 43	373	81%							

Synthèse des données des 17 centres

CO-II-3**RÉPONSE SÉROLOGIQUE À 2 ET 3 DOSES DE VACCIN ARNm ANTI-SARS-COV-2 CHEZ LES ALLOGREFFÉS DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES. ÉTUDE DE COHORTE MULTICENTRIQUE DE LA SFGM-TC.**

MAILLARD Alexis (1), REDJOUL Rabah (2), KLEMENCIE Marion (3), LABUSSIÈRE WALLEY Hélène (4), LE BOURGEOIS Amandine (6), D'AVENI Maud (7), HUYNH Anne (8), BERCEANU Ana (9), MARCHAND Tony (10), CHANTEPIE Sylvain (11), BOTELLA GARCIA Carmen (12), LOSCHI Michael (13), JORIS Magalie (5), CASTILLA-LLORENTE Cristina (14), THIEBAUT-BERTRAND Anne (15), FRANÇOIS Sylvie (3), LECLERC Mathieu (2), CHEVALLIER Patrice (6), NGUYEN Stéphanie (1)

(1) Pitie Salpêtrière, Paris, FRANCE ; (2) Henri Mondor, Créteil, FRANCE ; (3) CHU Angers, FRANCE ; (4) CHU Lyon, FRANCE ; (5) CHU Amiens, FRANCE ; (6) CHU Nantes, FRANCE ; (7) CHRU Nancy, FRANCE ; (8) Oncopole, Toulouse, FRANCE ; (9) CHU Besançon, FRANCE ; (10) CHU Rennes, FRANCE ; (11) CHU Caen, FRANCE ; (12) CHU Bordeaux, FRANCE ; (13) CHU Nice, FRANCE ; (14) IGR, Villejuif, FRANCE ; (15) CHU Grenoble, FRANCE

Introduction/Objectif

Évaluer la réponse sérologique à 2 doses de vaccins à ARN messagers (ARNm) anti-SARS-CoV-2 chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ; déterminer l'utilité d'une troisième dose chez les patients avec une réponse sérologique faible ou nulle.

Matériel & Méthode

Nous avons conduit une étude rétrospective multicentriques chez les patients allogreffés de CSH dans 15 centres appartenant à la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Pour être inclus les patients devaient avoir effectué un test sérologique anti-Spike semi-quantitatif après la seconde dose de vaccin à ARN messenger anti-SARS-CoV-2 (BNT162b2 ou mRNA-1273). Les patients avec un antécédent de COVID-19 confirmé par sérologie ou PCR ont été exclus. Les patients avec une troisième dose de vaccin suivie d'une sérologie semi-quantitative ont été inclus dans l'analyse de la troisième dose.

La réponse sérologique étaient classée en « Faible » ou « Bonne » selon un seuil de 250 BAU/mL, associé à une efficacité vaccinale estimée de près de 90% dans l'essai COVE pour le vaccin mRNA-1273.

Résultats

687 patients allogreffés de CSH (59% d'homme, âge médian de 59 ans) ayant reçus 2 doses de vaccin anti-SARS-CoV-2 à ARNm (BNT162b2 pour 96%) ont été inclus dans l'analyse. Parmi eux, 181 patients ont reçu une troisième dose et effectué une sérologie à la suite. La durée médiane entre la greffe et la vaccination était de 26 mois. La plupart des greffes avaient été réalisées dans le traitement d'une hémopathie maligne myéloïde (69%) ou lymphoïde (26%). 51% des donneurs étaient HLA-matchés non apparentés, 20% étaient haplo-identiques et 29% géno-identiques.

Après la seconde dose, 538 patients avaient une réponse sérologique détectable (78%, IC95 75 à 81%) avec un niveau médian d'anticorps anti-Spike de 749 BAU/mL (écart interquartile 250 à 2500). Cette réponse était considérée faible (< 250 BAU/mL) pour 118 patients (17%) et bonne (≥ 250 BAU/mL) pour 420 (61%). Les facteurs principaux associées à l'absence de réponse sérologiques détectables en analyse multivariée étaient un délais post-greffe < 12 mois, un taux de lymphocytes totaux <1G/L, la poursuite d'un traitement immunosuppresseur systémique et l'exposition au rituximab dans les 6 mois précédents.

Chez les 181 participants ayant reçu une troisième dose et ayant effectuée en sérologie par la suite, 70 avaient une sérologie négative après la seconde dose, parmi lesquels 29 (42%, IC95 30 à 54%) ont développé une réponse détectable après la troisième dose (niveau

médian 66 BAU/mL, écart interquartile 34 à 551). Parmi 46 sujets faiblement répondeurs (< 250 BAU/mL) après la seconde dose, 39 (85%) avaient une bonne réponse sérologique (≥ 250 BAU/mL) suivant la troisième dose.

Discussion/Conclusion

Contrairement aux patients transplantés d'organe solides, la majorité des patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques développe une réponse sérologique après 2 doses de vaccin anti-SARS-CoV-2. Chez les patients non ou faiblement répondeurs, une troisième dose améliore significativement la réponse sérologique.

CO-II-4

SAFETY OF ANTI-NKG2A BLOCKING ANTIBODY MONALIZUMAB AS MAINTENANCE THERAPY AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: A PHASE I STUDY

DEVILLIER Raynier (1,3,4), FÜRST Sabine (1), BOYER-CHAMMARD Agnès (2), PAGLIARDINI Thomas (1), HARBI Samia (1), MAISANO Valerio (1), GRANATA Angela (1), LEGRAND Faezeh (1), PAKRADOUNI Jihane (1), BOHER Jean Marie (1), FAURIAT Cyril (3), CHRETIEN Anne Sophie (1,3,4), CHABANNON Christian (1,3,4), VEY Norbert (1,3,4), VIVIER Eric (2,4), OLIVE Daniel (1,3,4), BLAISE Didier (1,3,4)

(1) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE ; (2) Innate Pharma, Marseille, FRANCE ; (3) Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Marseille, FRANCE ; (4) Aix Marseille Université, Marseille, FRANCE

Introduction/Objectif

Following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT), the phenotype and function of circulating NK Cells are altered; notably NK cells display an immature (CD56-bright/KIR-/CD57-/NKG2A+) phenotype and a low cytotoxic activity. Since NK cells have demonstrated anti-leukemic activity in the context of Allo-HCT while less prone to induce GVHD than T cells, we hypothesized that NKG2A inhibition using the checkpoint inhibitor monalizumab (humanized IgG4 blocking monoclonal antibody) could improve NK cell mediated graft-versus-tumor effect, without triggering graft-versus-host disease. We thus performed the first clinical trial evaluating the safety of monalizumab as a prophylactic treatment after Allo-HSCT (NCT02921685).

Matériel & Méthode

The objective was to determine the maximal tolerated dose (MTD) of a single infusion of monalizumab administered on day+75 following Allo-HSCT. Inclusion criteria were: adult patients who underwent first Allo-HSCT for hematological malignancy; no prior history of GVHD; and GVHD prophylaxis with cyclosporine A ongoing at the time of monalizumab infusion.

Four dose levels were investigated in this dose escalation study (0.04, 0.1, 0.3, and 1.0 mg/kg). Dose limiting toxicities (DLT) were defined by the occurrence of any grade 3 to 4 monalizumab-related adverse event within 28 days after infusion, including grade 3 to 4 acute GVHD and moderate to severe chronic GVHD. In case of DLT, a Bayesian continuous reassessment model was used to predict the MTD after each series of 3 patients. It was planned to treat 18 patients.

Résultats

Fifteen patients received monalizumab at a median time of 83 days (range: 75-103) after

Allo-HSCT (3 at 0.04 mg/kg, 3 at 0.1 mg/kg, 3 at 0.3 mg/kg, and 6 at 1 mg/kg). Patients were transplanted for hematological diseases (9 AML, 3 MDS, 1 lymphoma, 1 CLL and 1 myelofibrosis), from a matched sibling (n=8), matched unrelated (n=6) or haploidentical donor (n=1).

No DLT was observed during the dose escalation process or among the 6 patients treated at the highest dose level, justifying study early termination after 15 patients. Two patients developed transient low grade GVHD that spontaneously resolved without treatment (1 grade I acute GVHD on day+8 and 1 mild chronic GVHD on day+118). Systemic steroid requiring GVHD occurred in 3 patients (20%): 1 severe overlap GVHD (day+42, CR after treatment), 1 severe chronic GVHD (day+80, death from GVHD) and 1 late severe chronic GVHD after cyclosporine tapering for mixed chimerism (day+149, complete remission [CR] after treatment). No disease recurrence was observed, except for one patient with myelofibrosis who relapsed 3 years after monalizumab infusion. At a median follow up of 22 months (3-48) after monalizumab infusion, 13 out of 15 patients are in CR from their underlying malignancy without GVHD and immunosuppressive treatment at last contact.

Receptor saturation assays (RSA) showed persistent binding of monalizumab on peripheral blood NK cells. Indeed, more than 90% of NKG2A-positive NK cells were positive for monalizumab detection (Anti-IgG4-PE) until at least 14 weeks post treatment.

Discussion/Conclusion

Monalizumab can be safely administered after Allo-HSCT, with prolonged persistence on circulating NK cells. In the absence of DLT, MTD was not reached. Future trials will aim at measuring the clinical efficacy of monalizumab in this context, alone or in combination therapy

CO-II-5

CONDITIONNEMENT A BASE DE TREOSULFAN EN PEDIATRIE : L'EXPERIENCE FRANCAISE. ETUDE RETROSPECTIVE DU GROUPE PEDIATRIQUE DE LA SFGM-TC

CLARAZ Pauline (2), STORME Thomas (2), BRUNO Bénédicte (3), DALLE Jean-Hugues (2), JUBERT Charlotte (4), MICHEL Gérard (5), POCHON Cécile (6), SIRVENT Anne (7), SCHNEIDER Pascale (1), **BUCHBINDER Nimrod (1)**

(1) CHU Charles Nicolle, Rouen, FRANCE ; (2) Hôpital Robert-Debré, GHU Nord-Université de Paris, Paris, FRANCE ; (3) Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU, Lille, FRANCE ; (4) Hôpital des Enfants, CHU, Bordeaux, FRANCE ; (5) Hôpital Universitaire d'Enfants de la Timone, Marseille, FRANCE ; (6) CHU, Nancy, FRANCE ; (7) CHU, Montpellier, FRANCE

Introduction/Objectif

Les conditionnements à base de tréosulfan ont une action myéloablatrice, immunosuppressive et antinéoplasique avec de surcroît une faible mortalité sans rechute. Des recommandations posologiques existent pour tous les groupes d'âge pédiatriques. Actuellement, la substitution du busulfan par le tréosulfan est devenue le standard dans différents pays. En France en revanche le busulfan demeure le choix préférentiel en cas de conditionnement myéloablatif sans TBI. Le but de ce travail est de décrire les allogreffes pédiatriques réalisées en France après conditionnement incluant du tréosulfan.

Matériel & Méthode

Nous avons contacté les centres pédiatriques français d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques afin d'identifier les patients ayant reçu un conditionnement d'allogreffe comportant du tréosulfan.

Résultats

Depuis 2020, 25 enfants, d'âge moyen 8 ans [4,11] ont reçu un conditionnement myéloablatif comportant du tréosulfan (36 ou 42 g/m² dose totale), dont 16 pour des hémopathies malignes (HM: 15 LAM, 1 SMD) et 9 pour des hémopathies non malignes (HNM : 1 drépanocytose, 5 aplasies médullaires, 2 déficits immunitaires primitifs, 1 déficit en alpha mannosidase). Le choix du tréosulfan a été fait devant un risque élevé de toxicité aigüe, principalement hépatique ou pulmonaire (n=18, dont 15/16 du groupe HM), ou en application d'un référentiel (n=7). Les principaux facteurs de risque de toxicité étaient : seconde allogreffe (n=7) et gemtuzumab ozogamycin (mylotarg) pré-greffe (n=9). Le principal conditionnement était l'association tréosulfan thiotepa fludarabine (n=21). Aucun rejet de greffe ni aucun décès toxique n'a été rapporté. Deux patients ont présenté une maladie veino-occlusive modérée spontanément résolutive. Huit patients ont présenté une GVH aigüe de stade 2-4. Un patient a présenté une GVH chronique extensive. Au moment du recueil des données, le délai médian post-greffe était de 11 mois [7 ; 16]. Au moment des dernières nouvelles, tous les patients du groupe HNM étaient vivants sans récurrence de leur pathologie. Parmi les 16 patients du groupe HM, 4 avaient rechuté avec un délai post-greffe médian de 5 mois. Deux patients sont décédés 10 et 13 mois post-greffe suite à une rechute de LAM. A 12 mois, la survie globale et sans récurrence dans le groupe HM était de 90% et de 70% respectivement.

Discussion/Conclusion

Dans ce groupe hétérogène de patients, les conditionnements myéloablatifs incluant du tréosulfan ont été très bien tolérés, même par des patients ayant des facteurs de risque de toxicité, et ceci sans impact sur la prise de greffe et en conservant une efficacité anti leucémique. Le tréosulfan apparaît comme une alternative efficace et de toxicité moindre qui devrait être systématiquement envisagée en alternative au busulfan en cas de facteur de risque de toxicité.

Patient	Sexe	Age [a]	Pathologie	Statut greffe de la moelle	Facteur de risque de TRM	Greffe	Compatibilité à HLA	CR1	CR1a	CR1b	Rechute	Vivant
Hémopathies malignes												
1	M	14	LAM (non CD22)	RC1 avec MRD	Seconde greffe post-BMT2	LSF	CR1b	TR1	non	non	non	non
2	M	4	(MNI) (mutation somatique PTNLI)	Molécule active	Seconde greffe post-BMT1	MSF	MSD	TR1	grade 2	non	DR1/06	non
3	F	11	MNI recidivante	Molécule active	Seconde greffe post-BMT1	LSF	CR1a1	TR1	grade 0	non	non	non
4	F	12	UHM active (molécule somatique active)	RC2 avec MRD négative	Seconde greffe avec TR1/ab1	CSF	MSD	TR1	non	non	non	non
5	M	3	LAM2	RC avec MRD négative	Seconde greffe post-BMT	MSF	MSD	TR1	non	non	non	non
6	M	12	LAM recidivante	RC avec MRD négative	Autogreffe à l'induction	CSF	MSD	TR1	grade 1	non	non	non
7	F	4	LAM2 (J1111) (CD22)	RC1 avec MRD positive	Multigreffes cordons hépatique	MSF	MSD	TR1	non	non	non	non
8	M	12	LAM2 (J1111) (CD22)	RC2 avec MRD négative	Multigreffes cordons hépatique	CSF	MSD	TR1	grade 2	DR1/06	non	non
9	M	13	LAM2 (J1111) (CD22)	RC2 avec MRD négative	Seconde greffe post-BMT1	MSF	MSD	TR1	grade 1	non	non	non
10	M	13	LAM2 (J1111) (CD22)	RC1 (Fauve MRD)	Multigreffes à l'induction	MSF	MSD	TR1	grade 1	non	non	non
11	M	3	LAM2	RC2 avec MRD positive	Multigreffes cordons hépatique	MSF	MSD	TR1	grade 2	non	non	non
12	M	5	LAM2	RC2 avec MRD négative	Multigreffes cordons hépatique	MSF	MSD	TR1	non	non	non	non
13	F	6	LAM2 (J1111) (CD22)	RC1 avec MRD positive	Multigreffes cordons hépatique	MSF	MSD/CR1a1	TR1	grade 0	non	non	non
14	F	6	SMD (monoclonale I)	Molécule active	Seconde greffe post-BMT	MSF	MSD	TR1	non	non	non	non
15	F	3	LAM2	RC1 (Fauve MRD)	Multigreffes cordons hépatique	MSF	MSD/CR1a1	TR1	non	non	non	non
16	M	3	LAM2 (J1111) (CD22)	RC2 avec MRD positive	Seconde greffe post-BMT1	MSF	MSD	TR1	grade 2	non	non	non
Hémopathies non malignes												
17	M	3	LAM2	RC1 (Fauve MRD)	Seconde greffe post-BMT	CSF	MSD	TR1	non	non	non	non
18	F	4	Drépanocytose	Molécule active	Seconde greffe post-BMT	MSF	MSD	TR1	grade 1	non	non	non
19	M	4	Déficit en alpha mannosidase	Molécule active	Seconde greffe post-BMT	LSF	CR1b	TR1	non	non	non	non
20	F	9	Drépanocytose homozygote	Molécule active	Seconde greffe post-BMT	MSF	MSD	TR1	non	non	non	non
21	F	9	Drépanocytose homozygote	Molécule active	Seconde greffe post-BMT	MSF	MSD	TR1	non	non	non	non
22	F	9	Drépanocytose homozygote	Molécule active	Seconde greffe post-BMT	MSF	MSD	TR1	non	non	non	non
23	F	9	Drépanocytose homozygote	Molécule active	Seconde greffe post-BMT	MSF	MSD	TR1	non	non	non	non
24	M	3	Drépanocytose homozygote	Molécule active	Seconde greffe post-BMT	MSF	MSD	TR1	non	non	non	non
25	M	3	Drépanocytose homozygote	Molécule active	Seconde greffe post-BMT	MSF	MSD	TR1	non	non	non	non
26	F	9	Drépanocytose homozygote	Molécule active	Seconde greffe post-BMT	MSF	MSD	TR1	non	non	non	non
27	F	9	Drépanocytose homozygote	Molécule active	Seconde greffe post-BMT	MSF	MSD	TR1	non	non	non	non
28	F	9	Drépanocytose homozygote	Molécule active	Seconde greffe post-BMT	MSF	MSD	TR1	non	non	non	non

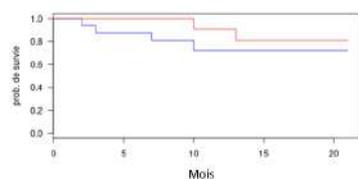


Fig1. Survie des patients du groupe HM OS: Survie globale/ LFS: Survie sans leucémie

CO-III-1**FINAL LONG-TERM RESULTS FROM THE DEFIFRANCE REGISTRY STUDY: EFFICACY AND SAFETY OF DEFIBROTIDE FOR THE TREATMENT OF SEVERE/VERY SEVERE VENO-OCCLUSIVE DISEASE/SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME (VOD/SOS) AFTER HAEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION (HCT)**

MOHTY Mohamad (1), BLAISE Didier (2), PEFFAULT DE LATOUR Régis (3), DETRAIT Marie (4), GIRAULT Stéphane (5), HUYNH Anne (6), LABUSSIÈRE-WALLET Hélène (7), LEBON Delphine (8), MAURY Sébastien (9), ASUBONTENG Kobby (10), DELAVAL Floriane (11), YAKOUB-AGHA Ibrahim (12), DALLE Jean-Hugues (13)

(1) Hôpital St Antoine, Université de la Sorbonne, INSERM UMRs 938, Paris, FRANCE ; (2) Institut Paoli-Calmettes, Université d'Aix Marseille, CNRS, INSERM, CRCM, Marseille, FRANCE ; (3) Hôpital Saint-Louis, Paris, FRANCE ; (4) Service d'Hématologie, CHU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Nancy, FRANCE ; (5) Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire, CHU Limoges, Limoges, FRANCE ; (6) Département d'Hématologie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – Oncopole, Toulouse, FRANCE ; (7) Service d'Hématologie, Hôpital Lyon Sud, Pierre Bénite, FRANCE ; (8) CHU Amiens Picardie Hôpital, Amiens, FRANCE ; (9) Hôpital Henri Mondor, Université Paris-Est Créteil Val de Marne (UPEC), Créteil, FRANCE ; (10) Jazz Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, ETATS-UNIS ; (11) Jazz Pharmaceuticals, Lyon, FRANCE ; (12) CHU de Lille, Université de Lille, INSERM U1286, Infnite, Lille, FRANCE ; (13) Hôpital Robert-Debré, GHU APHP Nord and Université of Paris, Paris, FRANCE

Introduction/Objectif

VOD/SOS is a potentially fatal complication of HCT. Defibrotide is approved for the treatment of severe hepatic VOD/SOS post-HCT in patients (pts) aged >1 month (mo) in the EU. This analysis presents final, long-term data on the primary DEFIFrance study population: pts who received defibrotide for severe/very severe VOD/SOS post-HCT.

Matériel & Méthode

This post-marketing registry study collected retrospective and prospective real-world data on pts receiving defibrotide at 53 HCT centres in France. Diagnosis of VOD/SOS was at the investigator's discretion using standard criteria, per typical clinical practice. Disease severity was categorised using adult EBMT severity criteria in pts aged ≥18 years (y); pts aged <18 y were retrospectively/prospectively categorised using paediatric EBMT severity criteria. The primary endpoints were Day 100 post-HCT survival and complete response (CR; total serum bilirubin <2 mg/dL and resolution of multiorgan failure per investigators' assessment) in pts with severe/very severe VOD/SOS. A secondary endpoint was the evaluation of treatment-emergent serious adverse events (SAEs) of interest: haemorrhage, coagulopathy, injection-site reactions, infections, and thromboembolic events, irrespective of relationship to treatment.

Résultats

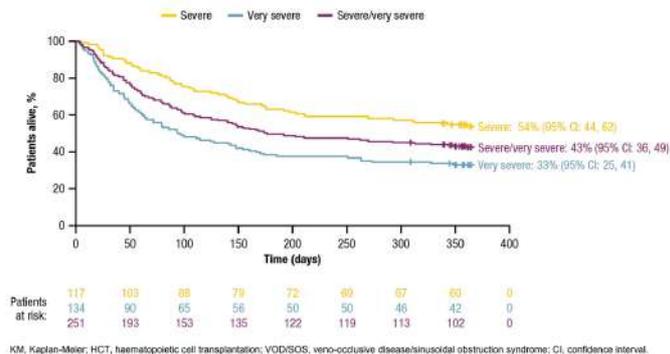
Of 798 enrolled defibrotide-treated pts, 251 received defibrotide for the treatment of severe/very severe VOD/SOS post-HCT (severe: 117 [47%]; very severe: 134 [53%]). Median age was 45 y (range: 0, 74) and 58 (23%) pts were <18 y of age. The most common primary diagnoses were AML (68 [27%]) and ALL (49 [20%]). Common (>50%) risk factors included prior treatment with hepatotoxic drugs (150 [60%]), iron overload (133 [58%]), and relapsed/refractory disease (137 [55%]). Other risk factors included prior HCT (29/239 [12%]) and prior treatment with gemtuzumab ozogamicin (17/251 [7%]). At diagnosis, 55/250 (22%) pts had anicteric VOD/SOS (bilirubin levels ≤2 mg/dL).

The Kaplan-Meier (KM)–estimated Day 100 post-HCT survival rate was 61% (95% confidence interval [CI]: 55%, 67%) in pts with severe/very severe VOD/SOS. The post-HCT

survival rate in pts with severe/very severe VOD/SOS was 50% at 6 mo and 43% at 12 mo (Figure). KM-estimated survival rates at Day 100, 6 mo, and 12 mo were higher for those with severe versus very severe disease. The KM-estimated CR rate by Day 100 among pts with severe/very severe VOD/SOS post-HCT was 74% (95% CI: 66%, 81%); at Day 100, 137/251 (55%) pts were alive and in CR. A higher CR rate was also observed by Day 100 in pts with severe (84% [95% CI: 74%, 92%]) versus very severe (63% [95% CI: 52%, 74%]) VOD/SOS.

Treatment-emergent SAEs of interest occurred in 29% of pts with severe/very severe VOD/SOS post-HCT; the most common ($\geq 2\%$) treatment-emergent SAE categories were infection (17%), haemorrhage (16%), and hypotension (2%). Mortality due to VOD/SOS at 12 mo was 15%.

Figure. KM-estimated 12-month post-HCT survival rate by VOD/SOS severity



Discussion/ Conclusion

The DEFIFrance study represents the largest collection of real-world data on post-registration use of defibrotide. The efficacy and safety observed in this study support the utility of defibrotide for treating pts with severe/very severe VOD/SOS post-HCT in a real-world setting.

Among pts receiving defibrotide for VOD/SOS post-HCT, outcomes were better in pts with severe versus very severe VOD/SOS, highlighting the importance of prompt VOD/SOS diagnosis and treatment, before pts reach the most severe stage of VOD/SOS.

CO-III-2

CREATION D'UN SUPPORT D'INFORMATION A DESTINATION DES ENFANTS DES PATIENTS ALLOGREFFES

CHARBONNIER Amandine (1), BEAUMONT Marie (1), FOURNIER Isabelle (1), LEMAIRE Delphine (1), HECQUET Maryse (1), LEGENDRE Frédérique (1)

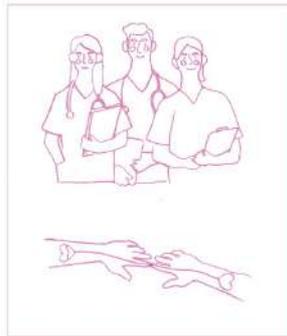
(1) Hématologie clinique CHU Amiens, FRANCE

Introduction/Objectif

Un des axes de l'accompagnement psychologique du patient en projet d'allogreffe est souvent le travail autour de l'explication de la maladie aux enfants : comment dire, avec quels mots, à quel moment ? A ce jour, il existe peu de support imagé spécifique aux cancers hématologiques, et aucun concernant l'allogreffe. De ce fait, nous utilisons surtout des supports visuels non spécifiques à la maladie hématologique, pour raconter une histoire, aider l'enfant à se représenter l'hôpital, les soins, l'environnement.



5 JUILLET
TOUT COMME AVEC LE CANCER DU SANG DE MAMAN. POUR LA SOIGNER, ELLE A DÉJÀ REÇU PLUSIEURS TRAITEMENTS. ON APPELLE ÇA LA CHIMIOTHÉRAPIE.



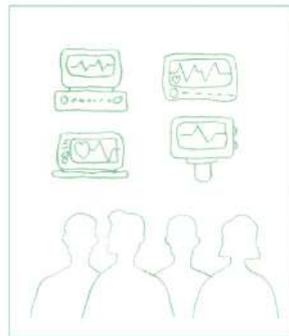
MAINTENANT LES MÉDECINS MARCHENT QU'ELLE DOIT REÇOIR UNE ALLOGREFFE. ÇA VEUT DIRE QU'ON LA DONNE DE NOUVELLES CELLULES QUI VONT L'AIDER À COMBATTRE LA MALADIE. LES CELLULES ON LES PRÉLÈVE SUR UNE AUTRE PERSONNE. LE DONNEUR.

Matériel & Méthode

Cependant, force est de constater que les patients rencontrent des difficultés à expliquer à leurs enfants et petits-enfants, comment se passe une allogreffe, pourquoi ils doivent rester très longtemps hospitalisés et sont fragilisés physiquement et psychologiquement pendant l'hospitalisation et au retour au domicile, avec un quotidien très impacté par le rythme des rendez-vous à l'hôpital et des mesures hygiéno-diététiques notamment. Nous avons donc réfléchi à créer un support spécifique représentant et éclairant ces différents points. L'originalité et la richesse de ce travail est le fruit de la collaboration pluridisciplinaire et le partage de compétences entre les psychologues, un hématologue greffeur, l'hématologue référent du DISSPO (Département Interdisciplinaire en Soins de Support pour le Patient en Oncologie) et l'infirmière coordonnatrice des greffes pour la rédaction du déroulé des différentes étapes de l'allogreffe et avec deux étudiants de 4^{ème} année de l'ESAD (Ecole Supérieure d'Art et Design) d'Amiens pour la réalisation graphique. Ces deux étudiants ont travaillé de manière complémentaire : l'un sur les illustrations, l'autre en s'attachant davantage aux textes et aux capacités compréhensives de l'enfant en fonction de son âge.



30 AOÛT
MAMAN A BEAUCOUP DE FIÈVRE ET RESPIRE TRÈS MAL. LES MÉDECINS SONT INQUIETS. ILS ONT DÉCIDÉ DE LA CONFIER AU SERVICE DE RÉANIMATION.



C'EST UN SERVICE OÙ ILY A BEAUCOUP DE MACHINES ET BEAUCOUP DE MONDE. C'EST IMPRESSIONNANT ET ÇA PEUT MÊME FAIRE PEUR PARFOIS, MAIS ON M'A EXPLIQUÉ QUE MAMAN SERAIT TRÈS BIEN SURVEILLÉE.

Résultats

Plusieurs réunions entre soignants ont été nécessaires pour préciser nos attentes et le public cible. Nous avons ainsi écrit une histoire sur le parcours de la greffe où le narrateur serait l'enfant. Les étudiants de l'ESAD ont eu la possibilité de visiter les services d'hématologie et de réanimation pour se familiariser avec l'hôpital. Plusieurs rencontres ont été nécessaires pour se coordonner sur l'histoire tout en conservant une liberté de création. Nous avons cherché à rendre ce document original et ludique. Il se présente à l'enfant sous forme d'une pochette cartonnée, contenant différents supports, rappelant le classeur du suivi du parent allogreffé. L'enfant y découvrira 3 livrets correspondant aux différentes phases de

la greffe (pré-greffe, greffe, post-greffe), un glossaire et différentes feuilles d'activité. Les livrets sont conçus pour permettre à l'enfant d'interagir, de s'exprimer de différentes façons (coloriage, dessin, écriture...).



Discussion/Conclusion

Le support finalisé est désormais imprimé et nous allons commencer à l'utiliser et à l'évaluer. L'objectif de faire évoluer ce travail si nécessaire, avant une utilisation plus large.

L'aboutissement de ce projet serait de le partager avec les autres centres de greffe pour accompagner le maximum de patients et de familles.

Après de multiples séances de travail, un support original, interactif et ludique est né, à destination des enfants et des petits enfants des patients en projet d'allogreffe. Le but est de favoriser l'échange autour de cette procédure complexe et d'en améliorer la compréhension.



CO-III-3**IMPACT OF PRE-GRAFT RUXOLITINIB ON POST-TRANSPLANTATION OUTCOME IN MYELOFIBROSIS PATIENTS**

VILLAR Sarra (1), CHEVRET Sylvie (1), POIRE Xavier (2), CHARBONNIER Amandine (3), CHEVALLIER Patrice (4), JEAN HENRI Bourhis (5), FORCADE Edouard (6), SYLVAIN Chantepie (7), BEAUVAIS David (8), RAUS Nicole (9), BAY Jacques Olivier (10), LOSCHI Michael (11), RAYNIER Devillier (12), DULERY Remy (13), CEBALLOS Patrice (14), RUBIO Marie Thérèse (15), BEGUIN Yves (16), N GUYEN Stéphanie (17), **ROBIN Marie (1)**

(1) Hôpital Saint-Louis, APHP, Université de Paris, PARIS, FRANCE ; (2) Cliniques Universitaires St-Luc, Bruxelles, BELGIQUE ; (3) CHU Amiens, Amiens, FRANCE ; (4) CHU Nantes, Nantes, FRANCE ; (5) IGR, Villejuif, FRANCE ; (6) CHU Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (7) CHU Caen, Caen, FRANCE ; (8) CHRU Lille, Lille, FRANCE ; (9) SFGM-TC, Lyon, FRANCE ; (10) CHU Clermont, Clermont Ferrand, FRANCE ; (11) CHU Nice, Nice, FRANCE ; (12) IPC, Marseille, FRANCE ; (13) Hôpital Saint-Antoine, Paris, FRANCE ; (14) CHU Montpellier, Montpellier, FRANCE ; (15) CHRU Nancy, Nancy, FRANCE ; (16) CHU Liege, University of Liege, Liège, BELGIQUE ; (17) Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP, Sorbonne Université, Paris, FRANCE

Résumé

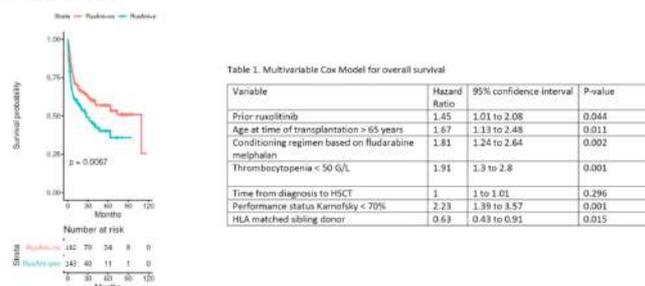
Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains the only curative therapy in patients with primary or secondary myelofibrosis. Ruxolitinib, a JAK-inhibitor, has been approved in myelofibrosis patients and is effective to alleviate symptoms of the disease in a substantial proportion of patients. The aim of the current study is to compare post-transplantation outcomes between patients who received ruxolitinib before HSCT and those who did not.

This retrospective SFGM-TC study includes patients with primary or secondary myelofibrosis transplanted 2010 and 2019. The impact of ruxolitinib was analyzed by multivariable Cox regression and a propensity score.

305 patients were included, of whom 143 received ruxolitinib prior to HSCT (RuxoG). All patient characteristics are given in RuxoG followed by no ruxolitinib group (noRuxo). The diagnosis before HSCT was primary myelofibrosis (83% vs 75%), secondary myelofibrosis (13% vs 19%) or transformed into AML (4% vs 6%). Karnofsky score at transplant was < 70% in 9% and 11%. In RuxoG, median age was older (60.29 vs. 58.75, p=0.069) and delay from diagnosis longer (20.42 vs 13.26 months, p=0.040). RuxoG patients had less frequently anemia < 10 g/dl (84% vs 98%, p=0.027) or thrombocytopenia < 50 G/L (22% vs 32%, p=0.066) and presented more frequently splenomegaly or pre-graft splenectomy (83% vs 63%, p=0.0007). DIPSS score was well balanced in both groups, being high or intermediate-2 in 100/235 patients (79% vs 86%, p=0.23). Myeloablative conditioning regimen was used in 16% vs 26% (p=0.049), and conditioning regimen consisted of on fludarabine-busulfan in 33% vs 61%, fludarabine-melphalan in 47% vs 22% or other in 20% vs 16% (p<0.0001). The donor was HLA-matched in 93% and 85%, with 31% vs 35% being matched sibling donor. Partial response or any other response before HSCT was reported in 41% (RuxoG) and 29% (noRuxo). Regarding post-transplant outcomes, cumulative incidence of grade 2-4 or 3-4 acute GVHD at day 100 was 46.5% and 32.2% in RuxoG and 40.4% and 20.7% in noRuxo group (p=0.11 and p=0.023, respectively). Chronic GVHD incidence at 24 months was 33.2% in RuxoG and 43.3% in noRuxo group (p=0.15). Overall survival was improved for noRuxo versus RuxoG, with 60 month OS at 40.3% and 57.0% (p=0.0067) (Figure 1). Causes of death were: HSCT related in 35 and 41 patients, related to GVHD in 65% and 43%, respectively. A multivariate Cox full model after selection and imputation showed that prior ruxolitinib significantly increased the risk of mortality (Table 1). Age, conditioning regimen, thrombocytopenia, performance status and type of donor were also prognostic. The propensity score confirmed that prior ruxolitinib was associated with higher risk of mortality (HR: 1.60, [95%CI:1.06 to 2.42]; p=0.024) including after adjustment for the delay from

diagnosis to transplantation (HR: 1.59 [95%CI: 1.05 to 2.42], p=0.028). Of note, in patients responding to prior ruxolitinib, this deleterious effect was not observed. Patients who received ruxolitinib before HSCT were at higher risk of acute GVHD and post-transplant mortality except if ruxolitinib responders. This study suggests that myelofibrosis patients responding to ruxolitinib should have the transplant without waiting disease progression.

Figure 1. Overall survival with or without ruxolitinib before HSCT



CO-III-4

PROPHYLACTIC DONOR LYMPHOCYTE INFUSION AFTER HAPLOIDENTICAL STEM CELL TRANSPLANTATION WITH POST TRANSPLANTATION CYCLOPHOSPHAMIDE

LORON Sandrine (1), CALMELS Boris (1), PAGLIARDINI Thomas (1), LEMARIE Claude (1), FÜRST Sabine (1), GRANATA Angela (1), MFARREJ Bechara (1), HARBI Samia (1), BOUCHACOURT benjamin (1), LEGRAND Faezeh (1), MAISANO Valerio (1), SIMON Charlotte (1), WEILLER pierre-jean (1), NORBERT Vey (1), CHABANNON Christian (1), BLAISE Didier (1), **DEVILLIER Raynier (1)**

(1) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE

Introduction/Objectif

Donor lymphocyte infusion (DLI) is an option to treat hematological relapse after allogeneic transplantation (Allo-HSCT), with limited efficacy. However, DLI is more effective when used to treat incomplete donor chimerism and/or measurable residual disease (MRD) in a preemptive way. By extension, this encourages the use of DLI as a prophylactic treatment for patients with high risk of relapse after Allo-HSCT, even in case of full donor chimerism and negative MRD. Previous reports showed that prophylactic DLI (pDLI) can frequently induce GVHD, but GVHD-related death is very rare. However, most of published experiences comes from the context of HLA matched donor Allo-HSCT. Here we report the largest series of pDLI after Haplo-SCT and evaluated the incidence of GVHD, relapse and survival.

Matériel & Méthode

This is a retrospective single center analysis of patients who had following selection criteria: 1) pDLI after Haplo-SCT between 2015 and 2020; 2) no evidence of hematological or molecular relapse; and 3) full donor chimerism. Patients were planned to receive 3 pDLI in a CD3+ escalated-dose fashion (dose 1: $1 \times 10^5/\text{kg}$; dose 2: $5 \times 10^5/\text{kg}$; dose 3: $2.5 \times 10^6/\text{kg}$). First pDLI was planned to be given as early as possible after day+60 post Haplo-SCT, concomitantly to cyclosporine A tapering. Subsequent pDLIs were given after a time interval of 6 to 8 weeks.

Résultats

We analyzed 75 patients with a median age of 61 years (range: 20-76) who received at least one pDLI after Hplo-SCT. Most of them had acute leukemia (n=49) or myelodysplastic syndrome (n=16). All patients were given PBSC as graft source of Haplo-SCT. 57 patients (76%) were in complete remission at the time of Haplo-SCT. Among the 75 patients, 29 and 11 patients received a second and a third pDLI, respectively. Major causes for not receiving subsequent pDLI was GVHD. Cumulative incidence of grade II-IV and III-IV acute GVHD was 5% and 3%, respectively. Cumulative incidence of all grade chronic and systemic steroid treatment requiring chronic GVHD (i.e. moderate to severe forms) were 47% and 21%, respectively. Four patients died from NRM: 1 GVHD related death, 2 secondary cancer more than 2 years after Haplo-SCT and off immunosuppression), and 1 septic shock in a patient who never developed GVHD. This leads to a cumulative incidence of NRM of 3% at 2 years, considering the competing event. At last follow up, all patients who were treated for GVHD were in complete remission of the GVHD and without immunosuppressive treatment, except the 2 patients (the one who died from GVHD and a second patient still receiving extracorporeal photopheresis). Considering as a time-dependent variable, the occurrence of GVHD after pDLI did not significantly influence 2-year PFS (GVHD vs. no GVHD: 79% vs. 88%, p=0.941) and OS (GVHD vs. no GVHD: 86% vs. 88%, p=0.826). In the whole cohort, PFS and OS were 86% and 81% at 2 years, respectively.

Discussion/ Conclusion

As it was previously shown in the context of HLA matched donor Allo-HSCT, GVHD is frequent after pDLI (25% of patients had treatment requiring GVHD) but GVHD-related death is rare. In addition, GVHD did not significantly decreased survivals after pDLI. Promising survivals and the observation that most patients are finally free from GVHD and immunosuppressive treatment support the feasibility of this approach. However, the magnitude of the potential clinical benefit needs to be addressed in comparative trials (national randomized trial: ELIT-AML1 NCT03597321).

CO-III-5

ETUDE DES MÉCANISMES DE PRÉVENTION DE LA MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE (GVHD) PAR LE CYCLOPHOSPHAMIDE DANS UN MODÈLE DE SOURIS HUMANISÉES

RITACCO Caroline (1), COURTOIS Justine (1), CANTI Lorenzo (1), DUBOIS Sophie (1), SERVAIS Sophie (2), HUMBLET-BARON Stéphanie (3), BEGUIN Yves (1,2), EHX Gregory (1), BARON Frédéric (1,2)

(1) GIGA-I3 Hématologie, Université de Liège, Liège, BELGIQUE ; (2) CHU de Liège, Hématologie, Liège, BELGIQUE ; (3) VIB Center for Brain & Disease Research, Louvain, BELGIQUE

Introduction/Objectif

Nous étudions l'impact de l'administration de cyclophosphamide (PTCy) sur la GVHD xénogénique (xGVHD) et sur l'effet du greffon contre la leucémie (GVL) dans un modèle de

souris humanisé (NSG).

Figure 1: PTCy mitigate xGVHD

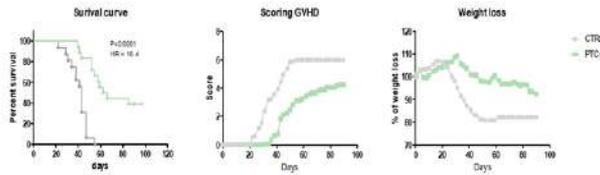


Figure 2 : PTCy impact proliferative Treg but not resting Treg

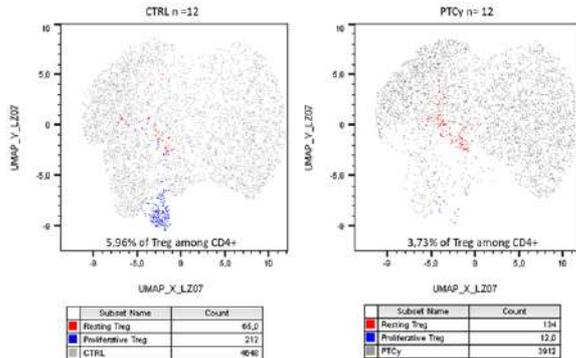
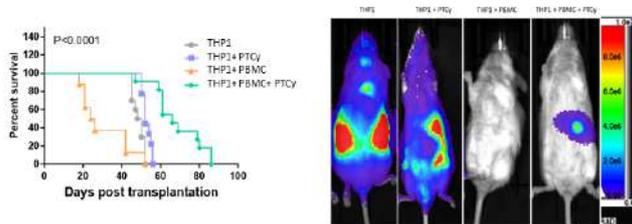


Figure 3 : PTCy don't abrogate GVL effect



Matériel & Méthode

Des souris NSG ont été transplantées avec 2×10^7 PBMC humains et ont reçu 3 jours après la transplantation une injection en i.p. de PTCy (100 mg/kg). La survie et le scoring des souris a été suivie, des analyses ont été effectuées sur les cellules immunitaires du sang et de différents organes cibles.

Des souris ont également reçu une injection en i.p. d'IL-2 du jour 2 au jour 15 (25 000 U/jour/souris) en association ou non avec le PTCy. Pour évaluer l'impact du PTCy sur l'effet GVL, des souris NSG-HLA-A2/HHD ont été injectées au jours 0 et 5 avec des THP-1 transfectée avec le gène de la luciférase avec ou sans PBMC humains. Deux groupes ont reçu le PTCy (100 mg/kg) au jour 3. La survie des souris et la bioluminescence des tumeurs ont été observées. In vitro, des cellules T marqué au CFSE ont été activées avec des billes CD3/CD28 48h puis mis en présence de Mafofasimide (analogue actif du PTCy) et marqué pour observer la prolifération des Tregs et des T conventionnels (Tconv).

Résultats

Le PTCy atténue la xGVHD dans notre modèle de NSG (Fig.1). Les analyses au jour 7 ont révélé une forte diminution des cellules T CD4⁺ et CD8⁺ prolifératives, une augmentation de l'expression de BCL-2 et des cellules naïves (CD45RA⁺ CD27⁺) dans les cellules T

restantes des souris traitées avec le PTCy. Les Tregs semblent être impactés par le PTCy avec une diminution de la fréquence et de l'expression de FOXP3 et CD25. D'autres analyses ont démontré que les Tregs prolifératifs sont impactés par le PTCy tandis que les Tregs au repos semblent être résistants (Fig.2). Au jour 21, les souris traitées au PTCy ont une baisse des niveaux de chimérisme humain et une augmentation de la fréquence des Tregs. Une augmentation des CD4⁺ centraux mémoires (CD45RA-CD62L⁺), une diminution de CD4⁺ effecteurs mémoires (CD45RA⁺ CD62L⁻) et une légère augmentation de la concentration d'IL-2 sont également observées dans le sang périphérique. L'injection d'IL-2 n'empêche pas le PTCy de détruire les Tregs au jour 7 mais conduit à une augmentation de la proportion de Tregs par rapport aux souris traitées uniquement avec le PTCy au jour 14 et 21. Enfin, nous avons observé que le PTCy conserve l'effet GVL même s'il y a une légère diminution de cet effet par rapport aux souris non traité avec le PTCy mais mourant de GVHD (Fig.3). Les résultats *in vitro*, montrent une disparition des cellules les plus prolifératives aussi bien chez les T conventionnels que chez les Tregs avec le mafosfamide .

Discussion/Conclusion

Le PTCy atténue la xGVHD en tuant juste après l'injection les cellules T allo-réactives (activées et prolifératives) responsables de la maladie et en modulant la reconstitution immunitaire avec un meilleur maintien des Tregs parmi les cellules T CD4⁺. À première vue, les Tregs ne semblent pas résistants au PTCy et leur meilleure conservation au jour 21 chez les souris traitées peut s'expliquer par l'augmentation des T centraux mémoires, population produisant plus d'IL-2 dont les Tregs sont fortement dépendant. De plus, le PTCy n'abroge pas entièrement l'effet GVL même s'il le diminue.

Ces résultats suggèrent que la PTCy prévient la xGVHD en épuisant les cellules T prolifératives et en favorisant la récupération des Tregs. De plus, les effets GvL n'ont pas été abrogés, bien qu'un peu diminués par le PTCy.

Allogreffe clinique adulte

P-01

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS LES LEUCÉMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES (LAL); EXPÉRIENCE ALGÉRIENNE.

BENAKLI Malek (1), BAAZIZI Mounira (1), MEHDID Farih (1), RAHMOUNE Nadia (1), AIT OUALI Dina (1), AKHROUF Sabrina (1), BOUARAB Hanane (1), ZERKOUT Sara (1), LOUAR Fouzia (1), BELHADJ Rachida (1), TALBI Amina (1), BOUAMAMA Farah (2), HAKIKI Nassima (2), SERRADJ Faiza (2), YAFOUR Nabil (2), BEKADJA Mohamed-Amine (2), HAMLADJI Rose-Marie (1), AHMED NACER Redhouane (1)

(1) Centre Pierre et Marie Curie, Alger, ALGERIE ; (2) Etablissement Hospitalier Universitaire, Oran, ALGERIE

Introduction/Objectif

Les patients atteints de LAL en première rémission complète (RC) difficile ou en 2ème RC et les LAL ph1+ sont à risque car la chimiothérapie seule ne permet pas de longues survies. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) offre, dans ces cas, une alternative thérapeutique curatrice. Nous rapportons les résultats de cette procédure sur une série de 251 patients (pts) pris en charge au niveau des 2 centres d'allogreffes algériens.

Matériel & Méthode

De février 1999 à juin 2019, 251 allogreffes de CSH ont été réalisées (241 au CPMC et 10 à l'EHU Oran) dont 211 génoidentiques, 39 haplo-identiques et 1 mismatch (3/6) non apparenté à partir d'un sang cordon). Le statut à la greffe était : 1ère RC (76 pts), 2ème RC (150 pts), 3ème RC (8 pts), 4ème RC (1 pt), en poussée blastique (16 pts). L'âge médian est de 18 ans (4-61) dont 122 pts (48,6%) ont moins de 18 ans. Le sex ratio (M/F) : 2. Le délai diagnostic-greffe est en moyenne de 18 mois (3-144). La recherche du transcrit BCR/ABL faite chez 76 pts retrouve 48 pts ph1+ (19%). Différents conditionnements, sans TBI, ont été utilisés associant Busilvex-Aracytine (12g/m²) et Melphalan (140mg/m²) chez 158 pts, Busilvex-Endoxan (200 mg/kg) chez 18 pts, Busilvex-EDX-VP16 chez 26 pts, Fludarabine-Busilvex-SAL chez 3pts, Busilvex-Melphalan-SAL chez 5 pts. Pour les greffes haplo-identiques, association Aracytine 8 g/m², Busilvex 9.6mg/kg, EDX 3.6g/m² et thymoglobuline 10mg/kg chez 21 pts et Busilvex-Thiotepa-Fludarabine chez 20 pts dont 18pts pour Haplo. La prophylaxie de la GVHD a associé ciclosporine-Méthotrexate pour les greffes génoidentiques; ciclosporine-MMF-MTX (protocole haplo-chinois) ou ciclosporine-MMF et Endoxan post-greffe (haplo-TBF) et ciclosporine seule pour la greffe avec sang de cordon. Deux cent quatorze pts (85,2%) ont reçu un greffon à partir de cellules souches périphériques (CSP), 14 pts (5,5%) un greffon médullaire, 2 pts un greffon sang cordon et 21 pts un greffon associant MO et CSP (greffe haplo-chinois). Au 30/06/2021, le recul minimum est de 24 mois et le recul maximum de 268 mois.

Résultats

La durée d'aplasie moyenne est de 15 jours (6-66). La médiane de sortie d'aplasie est observée à J15 jours (10-67). Un rejet a été noté chez 2 pts. Le MVO est survenue chez 13 pts (5,1%) dont 8 sévères. Une GVHD aiguë a été observée chez 105 pts (45%) dont 39 de grade IV (37,1%); une GVHD chronique chez 73 pts (45,3%) dont 52 extensives (71,2 %). Une réactivation CMV est vue chez 53 pts (21,1%). Trente-trois pts ont bénéficié d'une prévention de la rechute par ITK post-greffe. La rechute de la maladie est survenue chez 78 pts (31%) après un délai médian de 11 mois (1-60) dont 14pts ph 1+ sous ITK. Après un

suivi médian de 69 mois (17-268), 72 pts sont vivants (28,6%) en RC et 179 pts (71,3 %) sont décédés dont 109 (41,4%) de TRM (infection précoce : 12, GVHD aiguë : 45, GVHD chronique : 6, MVO : 8, hémorragie viscérale : 7, infection tardive : 15 autres :16) et 70 pts après rechute de la maladie. Les survies actuarielles globales et sans événements, à 22 ans, sont de 25,7% et 25,9% respectivement. La SG et SSE pour les patients moins de 18 ans (n :122) et plus de 18 ans (n :129) sont de 29,8%, 22 ,4% ; 30,8%, 21,3% respectivement

Discussion/Conclusion

L'allogreffe de CSH avec un conditionnement sans TBI dans les LAL à risque, permet à environ un quart des pts d'espérer une guérison à long terme comme le montre notre série avec, néanmoins, des taux relativement élevés de TRM et de rechutes.

P-02

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (ALLO-CSH) HAPLO-IDENTIQUE DANS LA LEUCÉMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE (LAL)

BENAKLI Malek (1), AIT OUALI Dina (1), MEHDID Farih (1), RAHMOUNE Nadia (1), BAAZIZI Mounira (1), AKHROUF Sabrina (1), BOUARAB Hanane (1), ZERKOUT Sara (1), ABDERRAHIM Imane (1), LOUAR Fouzia (1), BELHADJ Rachida (1), HARIECHE Farida (1), HAMLADJI Rose-Marie (1), AHMED NACER Redhouane (1)

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

Introduction/Objectif

L'allo-CSH haplo-identique est actuellement une procédure validée chez les patients (pts) atteints d'hémopathies malignes et qui ne disposent pas de donneur HLA identique. Nous exposons notre expérience à propos de 38 pts atteints de LAL de haut risque ayant bénéficié de cette procédure.

Matériel & Méthode

De mai 2013 à mai 2019, 38 pts atteints de LAL (7 de type T et 31 de type B dont 12 Ph+) ont bénéficié d'une allo-CSH haplo-identique à partir d'un donneur intrafamilial (1^{ère} RC : 11, 2^{ème} RC :25 et en poussée : 2). La médiane d'âge est de 19 ans (5-61) et un sex ratio (H/F) de 2,1. Le délai diagnostic greffe est de 26 mois (5-78). Le donneur utilisé était un ascendant dans 21 cas, un membre de la fratrie dans 15 cas ou un descendant dans 2 cas avec un degré de compatibilité HLA (A, B, DR) de 3/6 (30 cas), 4/6 (6 cas) et 5/6 (2 cas). Le statut CMV entre donneur/receveur était à haut risque dans 37 cas (97%). L'incompatibilité ABO était majeure dans 9 cas et mineure dans 3 cas. Deux conditionnements successifs ont été utilisés, le premier inspiré de Pékin (Haplo-Pekin) a associé : Fludarabine (9,6 mg/kg), Aracytine (8g/m²) et Endoxan (3,6g /m²) chez 20 pts avec une prophylaxie GVHD associant ciclosporine-méthotrexate-MMF et SAL avec un greffon double moelle-CSP (primé par G-CSF). Le deuxième (haplo-TBF) a comporté l'association de Fludarabine (150mg/m²), Thiotepa (10 mg/kg) et Busilvex (9,6mg/kg) chez 18 patients avec une prophylaxie GVHD associant ciclosporine-MMF-PTCy et un greffon de CSP. Le taux moyen de CD34 (CSP) est de 8,46 x10⁶/kg (3,89-18,25) et le taux moyen de cellules nucléées : 4,46 x 10⁸/kg (2,59-7,34). A la date du 30/09/2019 le recul minimum est de 25 mois et maximum de 92 mois.

Résultats

L'aplasie a été constatée chez tous les pts de durée moyenne de 18j (11-38) et la sortie d'aplasie est observée en moyenne à j15 (11-23). Un cas de rejet précoce et un autre cas de MVO ont été observés dans le bras haplo-TBF. Deux pts (1 cas dans chaque bras) ont présenté une micro-angiopathie thrombotique (MAT). Une GVHD aiguë est survenue chez

26 pts (74%) dont 25 (71%) de grade II et IV et une GVHD chronique chez 11 pts (42%) dont 2 sévères (18%). Seize cas (45%) de réactivation CMV ont été observés ainsi que 10 cas (28%) de cystite hémorragique (CH) (haplo-Pekin : 7, haplo-TBF : 3). Huit Pts (22%) ont présenté une rechute dont 2 étaient en progression au moment de la greffe. Après un suivi médian de 19 mois (1- 62), 14 pts sont vivants (36%) et 24 pts sont décédés (63%) dont 16 pts (42%) de TRM (GVHD :7, infection sévère :3, MVO : 1, rejet :1, syndrome hémorragique :1, CH :1, TRALI syndrome :1 COVID 19 :1) et 8 pts (21%) de rechute. On ne note aucune différence significative entre les deux conditionnements (haplo-pékin Vs haplo-TBF) en terme de GVHD aiguë (70% Vs 66%, p :0,78), GVHD chronique (35% Vs 22%, p :0,36), CMV (45% Vs 38%, p:0,04) et rechute (30% Vs 11%, p : 0,11) hormis pour la CH (35% Vs 16%, p :0,03) et TRM (27% Vs 64%, p :0,03). Les survies actuarielles globale et sans événements² à 92 mois sont de 47,1% et 44,13% respectivement.

Discussion/Conclusion

L'allo-CSH haplo-identique semble être une alternative thérapeutique de sauvetage chez des pts atteints de LAL de haut risque et ne disposant pas de donneurs HLA identique. On note, néanmoins, une TRM relativement élevée essentiellement dans la procédure haplo-TBF.

P-03

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES (ALLO-CSH) CHEZ DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DE LYMPHOMES B PRIMITIFS DU MEDIASTIN (LBPM) : UNE ETUDE RETROSPECTIVE DE LA SFGM-TC ET DU GROUPE LYSA

LE CALVEZ Baptiste (1), TESSOULLIN Benoit (1), RENAUD Loïc (2), BOTELLA-GARCIA Carmen (3,4), SROUR Micha (4), LE GOUILL Steven (1), GUILLERM Gaëlle (5), BAY Jacques-Olivier (6), GRESSIN Rémy (7), NGUYEN Stéphanie (8), FURST Sabine (9), CHAUCHET Adrien (10), SIBON David (11), LEWALLE Philippe (12), POIRÉ Xavier (13), MAILLARD Natacha (14), VILATE Alban (15), LOSCHI Michael (16), HUNAULT Mathilde (17), BEGUIN Yves (18), DULERY Remy (19), TUDESQ Jean Jacques (20), CAMUS Vincent (21), CHEVALLIER Patrice (1), LE BOURGEOIS Amandine (1)

(1) Hématologie clinique, CHU Nantes, Nantes, FRANCE ; (2) Hématologie Clinique, Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE ; (3) Hématologie Clinique, CHU, Bordeaux, FRANCE ; (4) Hématologie Clinique, CHU, Lille, FRANCE ; (5) Hématologie Clinique, CHU, Brest, FRANCE ; (6) Hématologie Clinique, CHU, Clermont Ferrand, FRANCE ; (7) Hématologie Clinique, CHU, Grenoble, FRANCE ; (8) Hématologie Clinique, Pitié Salpêtrière Hospital, AP-HP, Paris, FRANCE ; (9) Hématologie Clinique, Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE ; (10) Hématologie Clinique, CHU, Besançon, FRANCE ; (11) Hématologie Clinique, Necker, Paris, FRANCE ; (12) Hématologie Clinique, Institut Jules Bordet, Bruxelles, BELGIQUE ; (13) Hématologie Clinique, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, BELGIQUE ; (14) Hématologie Clinique, CHU, Poitiers, FRANCE ; (15) Hématologie Clinique, CHU, Tours, FRANCE ; (16) Hématologie Clinique, CHU, Nice, FRANCE ; (17) Hématologie Clinique, CHU, Angers, FRANCE ; (18) Hématologie Clinique, CHU Sart-Tilman, Liège, BELGIQUE ; (19) Hématologie Clinique, Saint Antoine, Paris, FRANCE ; (20) Hématologie Clinique, Saint Louis, Paris, FRANCE ; (21) Hématologie clinique, CHU Henri Becquerel, Amiens, FRANCE

Introduction/Objectif

Le lymphome B primitif du médiastin (LBPM) est un sous type rare de lymphome malin non Hodgkinien (LMNH). Malgré d'importants progrès thérapeutiques, 10 à 30% des patients présentant un LBPM sont réfractaires primaires ou rechutent précocement (R/R). Ces patients présentent un pronostic sombre en dépit des stratégies de rattrapage classiques

(autogreffe) ou de l'apparition d'immunothérapies innovantes (inhibiteurs de checkpoints, CAR-T cells). Pour ces patients, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) est une stratégie potentiellement curative. Cependant, les données concernant les résultats de l'allo-CSH chez ces patients sont limitées (Herrera A. F, BBMT 2019).

Matériel & Méthode

Cette étude rétrospective multicentrique a inclus tous les adultes présentant des LBPM R/R allogreffés entre 1999 et 2018 rapportés à la SFGM-TC. Les données ont été recueillies à partir de la base ProMISe et complétées par la consultation des dossiers médicaux des centres du groupe LYSA.

Résultats

Trente-trois patients présentant des LBPM R/R allogreffés dans 19 centres français (n=29) et 3 centres belges (n=4) ont été inclus. L'âge médian à la greffe était de 33 ans. La cohorte comprenait une majorité de femme (58%). La majorité des patients présentaient des scores de comorbidités spécifiques à l'allo-CSH (HCT-CI) faibles [0 = 9/17 (53%)].

Les patients avaient reçu, en médiane, 3 lignes de traitement (1 à 6) avant allo-CSH. Tous les patients avaient reçu des anthracyclines et un anti-CD20 en première ligne. Quarante et un pourcents des patients étaient réfractaires primaires. Soixante et un pourcents des patients avaient déjà reçu une autogreffe et un patient avait déjà été traité CAR-T cells. A la greffe, 50% des patients étaient en réponse complète (RC), 40% des patients étaient en réponse partielle (RP) et 10% avaient une maladie progressive (MP).

Le conditionnement était d'intensité réduite dans 63% des cas. Quatre-vingts pourcents des patients ont reçu une allo-CSH. Les donneurs étaient géno-identiques dans 42% des cas et phéno-identiques dans 39% des cas. La prophylaxie de la GVH comprenait du sérum anti-lymphocytaire dans 61% des cas, et des anti-calcineurines dans 97% des cas.

Le suivi médian était de 78 mois (3.5-157). Pour cette cohorte, à 2 ans, la survie globale, la survie sans maladie, la mortalité non liée à la rechute, et l'incidence cumulée de la rechute étaient de 48% (95%CI: 33-70), 60% (95%CI: 44-82), 18% (95%CI: 7-34), et 34% (95%CI: 18-50) respectivement. Les incidences cumulées à J100 de GVH aiguë de grade 1 à 2 et de grade 3 à 4 étaient respectivement de 36 et 0%. L'incidence à 2 ans de GVH chronique était de 32%. Les patients présentant une maladie progressive à la greffe avaient des survies sans progression et des survies globales à 2 ans significativement inférieures (PFS: HR: 6.12, 95%CI: 1.32-28.31, p=0.02, OS: HR: 7.04, 95%CI: 1.52-32.75, p=0.013).

Discussion/Conclusion

Cette étude rapporte la plus grande cohorte publiée évaluant les résultats de l'allo-CSH pour les patients présentant des LBPM R/R. Malgré le caractère rétrospectif et l'effectif limité de la cohorte, ces résultats sont encourageants.

L'allo-CSH est une option thérapeutique intéressante pour les patients présentant des LBPM R/R, permettant l'obtention de rémissions durables, au prix d'une toxicité liée à la greffe raisonnable chez ces patients généralement jeunes.

P-04

RÉACTIVATION DU CYTOMÉGALOVIRUS APRÈS ALLOGREFFE DE CSH GÉNÉOIDENTIQUE ET UN CONDITIONNEMENT MYÉLOABLATIF À TOXICITÉ RÉDUITE DE TYPE FB4+SAL

YAFOUR NABIL (1), FAIZA SERRADJ (1), OSMANI SOUFI (1), BOUAMAMA FARAH (1), HAKIKI NASSIMA (1), DALI-YAHIA RADIA (2), CHAREF LEILA (1), BOUCHAMA SAMIRA (1), ENTA SOLTANE BADRA (1), BOUHASS RACHID (1), CHEKKAL MOHAMED (3), MANSOUR BELKACEM (1), BRAHIMI MOHAMED (1), BEKADJA MOHAMED AMINE (1),

ARABI ABDESSAMAD (1)

(1) Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire. EHU 1er Novembre 1954 d'Oran. Algérie, ORAN, ALGERIE; (2) Service De Bactériologie et Virologie. EHU 1er Novembre 1954 d'Oran. Algérie, Oran, ALGERIE; (3) Service d'Hémobiologie et Transfusion Sanguine. EHU 1er Novembre 1954 d'Oran. Algérie, Oran, ALGERIE

Introduction/Objectif

L'infection à CMV est une cause majeure de morbidité et de mortalité après allogreffe de CSH. Le monitoring viral par la PCR-TR en post greffe permet un diagnostic précoce, afin d'instaurer un traitement préemptif et d'éviter le développement de maladie à CMV. En parallèle, l'incorporation du sérum anti lymphocytaire (SAL) avant la greffe pour réduire l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), peut augmenter le risque des infections virales potentiellement mortelles telles que la réactivation du cytomégalovirus (CMV).

L'objectif de notre travail est d'étudier la réactivation du CMV après allo-CSH génoidentique et un conditionnement de type busulfan/fludarabine et sérum antilymphocytaire FB4+SAL chez les patients atteints de leucémie aigüe myéloïdes (LAM).

Matériel & Méthode

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective monocentrique durant la période allant de février 2013 à Janvier 2018. Tous les patients ont reçu un conditionnement de type FB4, une prophylaxie de la GVHD incluant le SAL (5mg/kg) et un greffon de CSP provient d'un donneur génoidentique. Le monitoring du CMV a été effectué par méthode de PCR-RT. Un traitement préemptif par ganciclovir a été instauré en post greffe chez tous les patients à un seuil viral de 1000 copies / ml.

Résultats

Au total, 40 patients ont été inclus dans cette étude, dont 26 hommes et 14 femmes. L'âge médian à la greffe était de 37 ans (15-65 ans). Tous les patients étaient à risque de réactivation du CMV avant la greffe. La réactivation du CMV est survenue chez 21% des patients, avec une durée médiane de 41 jours. Un seul patient a présenté une 2eme réactivation. Après traitement par ganciclovir, l'évolution était favorable chez 97.5% des patients. Le taux de mortalité liée au CMV était de 2.5 %.

Discussion/Conclusion

Dans notre série malgré l'utilisation du SAL dans un contexte d'allo-CSH génoidentique, la mortalité liée au CMV est faible. Le monitoring du CMV par PCR-RT après allo-CSH, et l'initiation d'un traitement préemptif à un seuil viral de 1000 copies nous ont permis de diagnostiquer et traiter précocement la réactivation du CMV dans une population de patients présentant une prévalence élevée de statut séropositif au CMV.

P-05

ETUDE PROSPECTIVE ET RETROSPECTIVE DE LA TOLERANCE DE LA NUTRITION ENTERALE CHEZ LES PATIENTS ALLOGREFFES

BLAL Marine (1), MÉDIAVILLA Clémence (1), DAVID Sébastien (1), BOTELLA GARCIA Carmen (1), CLÉMENT Laurence (1), DUMAS Pierre-Yves (1), FORCADE Edouard (1), PIGNEUX Arnaud (1)

(1) CHU de Bordeaux, service d'hématologie et thérapie cellulaire, Pessac, FRANCE

Introduction/Objectif

L'allogreffe est une procédure lourde qui peut entraîner une dénutrition ayant elle-même un impact péjoratif sur la survie globale. Aujourd'hui la nutrition entérale est proposée en première intention lors des allogreffes car elle a de nombreux avantages dont une meilleure survie globale mais peu de d'études se sont intéressées à sa tolérance. Nous avons donc décidé de réaliser une étude sur la tolérance de la nutrition entérale avec le protocole mis en place au CHU de Bordeaux qui prend le parti d'une alimentation entérale prophylactique précoce.

Matériel & Méthode

Notre étude est divisée en deux parties. Une première rétrospective intéressant les patients majeurs allogreffés de Janvier à Novembre 2020 (54 patients). Nous avons exclu les patients ayant eu des hospitalisations > 75 jours. Puis une deuxième partie prospective intéressant les patients majeurs allogreffés de Décembre 2020 à Février 2021 (12 patients). Tous les patients ont accepté de répondre à un questionnaire de tolérance. Excepté le refus de participation il n'y avait pas de critères d'exclusion.

Résultats

Concernant la partie prospective, la tolérance globale de l'alimentation entérale et de la sonde naso-gastrique entérale sont excellentes avec une médiane de 9,5/10. De plus, 83% des patients disent en tirer un bénéfice.

Concernant la partie rétrospective, 73% des patients tolèrent bien la nutrition entérale. 39% des patients arrêtent la nutrition suite au vomissement de la sonde pourtant on ne retrouve pas de différence significative sur le taux d'effets secondaires digestifs chez les patients ayant eu une nutrition entérale ou non.

On ne retrouve pas non plus de différence significative sur les marqueurs nutritionnels (poids, albumine, IMC) ou le taux d'infections chez les patients ayant reçu une nutrition entérale ou non. Malgré tout, on constate un taux d'infections significativement plus important chez les patients ayant reçu une nutrition parentérale (73% contre 43% avec $p=0,03$) et une probabilité moindre de recevoir une nutrition parentérale en cas d'acceptation de la nutrition entérale ($p=0,06$). On pourrait donc conclure à un bénéfice indirect de la nutrition entérale sur le taux d'infections via un moindre recours à la nutrition parentérale. Pour finir, la perte de poids est significativement plus importante (-4kg contre -2kg avec $p=0,02$) chez les patients ayant reçu de l'Endoxan post-greffe et surtout chez ceux n'ayant pas reçu de nutrition entérale (-8kg contre -4kg avec $p=0,02$), il en est de même pour le taux d'infections (100% contre 18% avec $p=0,01$).

Discussion/Conclusion

Au total, cette étude a permis de mettre en évidence une bonne tolérance de la nutrition entérale. Malheureusement, aucun bénéfice et aucune caractéristique impactant sa tolérance n'ont été clairement identifiés.

Par ailleurs, plus d'un tiers des arrêts de la nutrition entérale sont dus à des vomissements sans pour autant constater plus d'effets secondaires digestifs chez les patients ayant une nutrition entérale. Ceux-ci semblent donc plutôt être secondaires au conditionnement. En parallèle, on note une variation de poids significativement plus importantes dans le sous-groupe de patients ayant reçu un conditionnement « agressif » surtout en l'absence de nutrition entérale. On aurait donc tendance à encourager la nutrition entérale chez ce sous-groupe de patients.

P-06**EVALUATION SUR LE PLAN NUTRITIONNEL DES PATIENTS HOSPITALISÉS POUR ALLOGREFFE DE CSH**

RIDA Fatima Ezzahra (1), QUESSAR Asmaa (1), SRAIDI sofia (1), MOHAMED Rachid (1), KHOUBILA Nissrine (1), CHERKAOUI Siham (1), LAMCHAHAB Mouna (1), QACHOUH Meryem (1), MADANI Abdellah (1)

(1) Centre hospitalier universitaire IBN Rochd, Hopital 20 Aout 1953, Casablanca, MAROC

Introduction/Objectif

La prise en charge diététique des patients admis pour greffe de CSH est une composante essentielle de soins de support. Les complications digestives et infectieuses sont fréquentes et réduisent les apports alimentaires oraux. Dans ces conditions, une dénutrition protéino-énergétique peut s'installer rapidement, ce qui rend indispensable l'évaluation de l'état nutritionnel des patients et de proposer un support nutritionnel. Ce travail a pour objectif de comparer l'état nutritionnel du patient de l'admission à la sortie de l'unité de greffe.

Matériel & Méthode

Une étude descriptive et analytique sur des patients ayant bénéficié d'une allogreffe génodentique sur une période allant de mai 2016 à Aout 2020 au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Casablanca. L'évaluation de l'état nutritionnel était basée sur l'examen clinique : Poids, IMC, pourcentage de perte de poids (%PP = Kilos perdus / poids à l'admission) x 100 qui définit la dénutrition en modérée (%PP < 5%), moyenne (5% < %PP < 10%), importante (%PP > 10%) et en sévère (%PP > 15%).

Résultats

47 patients ont été colligés, la médiane d'âge était de 27ans, le sex ratio H/F est de 1,6, tous les patients ont bénéficié d'une éducation nutritionnelle à l'admission. Une dénutrition a été retrouvée chez 3 patients (6%), 7 patients (15%) ont été en surpoids et 37 patients (79%) avaient une corpulence normale. Une hypo albuminémie initiale a été notée chez 2 patients, 18 patients avaient une mucite de grade supérieur ou égal à 2, une patiente avait présenté une GVH digestive, 9 patients avaient présenté des diarrhées grade 2, 30 patients souffraient d'une anorexie, la sonde nasogastrique a été mise en place chez 83% des patients, tolérée seulement chez 27% des malades, la nutrition parentérale a été proposée pour 3 patients. À la sortie de l'unité allogreffe 52% des patients présentaient une dénutrition modérée, 27% une dénutrition moyenne, 17% une dénutrition importante et 4% une dénutrition sévère.

Discussion/Conclusion

La réduction des apports nutritionnels, l'augmentation des besoins métaboliques et la malabsorption/augmentation des pertes digestives sont des facteurs qui provoquent la dénutrition chez les patients allogreffés. Dans ce contexte, la prise en charge nutritionnelle de cette population doit être systématique. Les données actuelles de la littérature semblent orienter également vers une nutrition entérale sachant qu'un protocole de phase III évaluant nutrition entérale versus parentérale est en cours.

Dans notre série, malgré la difficulté de l'alimentation entérale vu la mauvaise tolérance de la sonde nasogastrique très peu de patient sont sorti dans un tableau de dénutrition importante à sévère.

P-07**INFECTION RISK IN PATIENTS TREATED WITH EXTRACORPOREAL PHOTOPHERESIS FOR GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY****THEVENET Ugo (1)**

(1) CHU Saint Etienne, Roanne, FRANCE

Introduction/Objectif

Infections are common and significant causes of mortality and morbidity in patients with graft-versus-host disease (GvHD). Extracorporeal photopheresis (ECP) is an advantageous treatment option for patient with GvHD because it is not immunosuppressive. The objective of this study was to assess the rate of infection and risk factors in patients with GvHD as this is understudied.

Matériel & Méthode

Using a single-center cohort, we retrospectively collected data on infectious episodes by evaluating the clinical records of patients with GvHD treated by ECP since 2011.

Résultats

A total of 47 patients were included in this study. At ECP initiation, there were 10 patients with acute GvHD, and 37 with chronic GvHD. At the final follow-up, 200 infectious episodes were diagnosed in 91.5% of patients; average follow-up of 25.9 months (i.e, 1.97 infections per patient per year). Most episodes produced positive outcomes: There were no deaths, and only six infections required long-term treatment. Higher dose of corticosteroids at the initiation of ECP was significantly associated with a shorter onset of the first infection, HR=2.05 IC 95% (1.17, 3.57), p= 0.013. Unrelated donors transplants were significantly associated with a lower rate of infection HR, HR= 0.61 IC 95% (0.39-0.95), p= 0.028

Discussion/Conclusion

The results of our study suggest a low infection rate with optimal clinical efficacy; thus, ECP is still a suitable treatment for GvHD. A future study with a larger cohort will improve risk factor identifications.

P-08**LES INFECTIONS EN PHASE PRÉCOCE APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUE AU SERVICE D'HEMATOLOGIE ET ONCOLOGIE PEDIATRIQUE DE CASABLANCA**

SRAIDI Sofia (1), QUESSAR ASMAE (1), **RIDA Fatima Zahra (1)**, ZEROUALI KHALID (2), HARIF MOHAMED (1), RACHID MOHAMED (1), LAMCHAHAB MOUNA (1), CHERKAOUI SIHAM (1), KHOUBILA NISSRINE (1), QACHOUH MERYEM (1), MADANI ABDELLAH (1)

(1) service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique Hopital 20 Aout 1953, Casablanca, MAROC ; (2) Laboratoire de biologie médicale, Service de Bactériologie CHU Ibn Rochd, Casablanca, MAROC

Introduction/Objectif

L'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques (Allo-CSH) est devenue un moyen incontournable pour la curabilité de nombreuses hémopathies. Cependant, malgré tous les progrès, les infections restent une cause de morbi-mortalité.

L'objectif de cette étude est d'analyser les facteurs de risques, la prévalence et les particularités clinico-biologiques et thérapeutiques des infections survenant au cours du processus de l'allo-CSH.

Matériel & Méthode

Entre mai 2016 et juillet 2020, ont été inclus tous les patients, ayant bénéficié d'une Allo-CSH géno-identique, toutes pathologies confondues. Le conditionnement variait en fonction de la pathologie sous-jacente. La source de CSH était plutôt la moelle que les CSP, la prophylaxie contre la GVH par ciclosporine et méthotrexate et sans décontamination digestive. Tous les malades ont été admis dans l'unité greffe à chambres individuelles, protégées laminaire avec une prophylaxie anti-virale et fongique par aciclovir et fluconazole, TMT-SMZ et un Kt central. En cas d'épisodes fébriles, la recherche du foyer infectieux reposait sur la réalisation d'un bilan infectieux complet, comportant des bilans biologiques ainsi que des bilans radiologiques le plus souvent guidés par des signes cliniques. Lors d'un épisode fébrile, une antibiothérapie empirique (ceftazidime 6g/j+/-aminoside) était démarrée d'emblée avec une évaluation thérapeutique et instauration d'une escalade thérapeutique en cas de persistance de la symptomatologie. La prise en charge en pré-greffe, en per et en post-allogreffe s'est faite selon le référentiel du CHU de lille adapté aux conditions locales. Tous les patients signaient un consentement éclairé.

Résultats

Sur cette période, 45 patients ont bénéficié d'une allogreffe de CSH avec un total de 47 allogreffe, dont deux doubles allogreffes. L'âge médian des patients était de 24 ans, avec un sex-ratio H/F de 1.45. L'allogreffe de CSH était indiquée pour une aplasie médullaire idiopathique ou congénitale dans 47% des cas et pour une leucémie aiguë dans 45% des cas. La durée moyenne de l'aplasie était de 22 jours pour une durée moyenne d'hospitalisation de 32 jours. Au cours de l'hospitalisation, 43 patients avaient présenté un ou plusieurs épisodes fébriles, soit 88% des cas avec une identification du foyer infectieux dans 74% des cas. On a identifié 34 cas de bactériémies (79%) et 5 cas d'infection fongique (17%). Les pneumopathies représentaient 19% des cas, suivis des infections urinaires et digestives dans 10% des cas pour chacun d'eux et de l'infection sur cathéter dans 8.5% des cas. Les hémocultures ont permis de déterminer 21 bacille gram négatif (62%) dont sept *Klebsiella pneumoniae* (33%), et 13 cocci gram positif (38%) dont 10 staphylocoque coagulase négative (80%). Le traitement empirique était suffisant dans 5 cas (13%) avec nécessité d'escalade thérapeutique chez le reste des patients et ajout d'antifongique dans 22 cas. L'évolution au cours de l'hospitalisation était favorable dans 93% des cas avec deux décès pas septicémie fongique.

Discussion/Conclusion

La prévalence de l'infection durant la phase précoce après Allo-CSH d'origine bactérienne dans notre série reste élevée comparativement à ce qui est rapporté dans la littérature. Le risque infectieux au cours de l'allogreffe est déterminé par plusieurs facteurs de risque dont la maladie sous-jacente, l'intensité des traitements antérieurs et le type de conditionnement mais également par l'écologie du service et l'éducation du patient qui nécessite attention particulière.

P-09**ETAT DES LIEUX DES PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES AYANT BÉNÉFICIÉ D'UNE ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES AU CHU D'AMIENS-PICARDIE**

DUMEIGNIL Louis-Nicolas (1), JORIS Magalie (1), MOREL Pierre (1), MAROLLEAU Jean-Pierre (1), CHARBONNIER Amandine (1)

(1) Hématologie clinique CHU Amiens, Amiens, FRANCE

Introduction/Objectif

Actuellement, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reste le seul traitement curatif des patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD). Autrefois limitée à un petit nombre de patients, en raison de l'âge ou des comorbidités, cette indication s'est développée depuis l'avènement des conditionnements atténués, puis des donneurs non apparentés et alternatifs. L'objectif principal de notre étude était de réaliser l'état des lieux des allogreffes pour SMD dans notre centre depuis le début de notre activité en 2012 et de comparer nos résultats à ceux de la littérature.

	N	%
Âge		
< 50 ans	7	25
50-60 ans	9	32,1
≥ 60 ans	12	42,9
Sexe		
Masculin	20	71,4
Féminin	8	28,6
HCT-CI		
0	9	32,1
1-2	14	50
≥3	5	17,9
Sous-type de SMD		
Dysplasie multi-lignée	10	35,7
AREB 1	4	14,3
AREB 2	7	25
Forme frontière SMD/SMP	5	17,9
Autre	2	7,1
IPSS		
Bas risque / Intermédiaire 1	11	39,2
Intermédiaire 2 / Haut risque	16	57,1
Non renseigné	1	3,6
IPSS-R		
Très bas risque - Bas risque	8	28,6
Intermédiaire	5	17,9
Haut risque / Très haut risque	14	50
Non renseigné	1	3,5
Cytogénétique		
Favorable	10	35,7
Intermédiaire	4	14,3
Défavorable	13	46,4
Non renseigné	1	3,6
NGS		
TP53	4	14,3
ASXL1	6	21,4
RUNX1	2	7,1
DNMT3A	2	7,1
Autre	7	25
Non réalisé	14	50

Caractéristiques des patients

Matériel & Méthode

Dans cette étude monocentrique, rétrospective, nous avons analysé le devenir des patients adultes atteints de SMD et formes frontières qui ont bénéficié d'une allogreffe de CSH au CHU Amiens-Picardie entre juillet 2012 et décembre 2019.

	N	%
Blastose médullaire pré-greffe		
< 5%	19	67,9
≥ 5%	9	32,1
Statut à la greffe		
Rémission complète	6	21,4
Maladie stable	13	46,4
Progression	9	32,1
Type de donneur		
Génoidentique	9	32,1
Phénoïdentique 10/10	12	42,9
Haploïdentique	7	25
Greffon		
CSP	25	89,3
Moelle osseuse	3	10,7
Conditionnement		
MAC	3	10,7
RIC	13	46,4
RTC	4	14,3
Séquentiel	8	28,6
Compatibilité ABO		
Oui	23	82,1
Non	5	17,9
Myélofibrose		
Présence	6	21,4
Absence	4	14,3
BOM non réalisée	18	64,3
Traitement pré-greffe		
Oui	16	57,1
Non	12	42,9

Caractéristiques des hémopathies

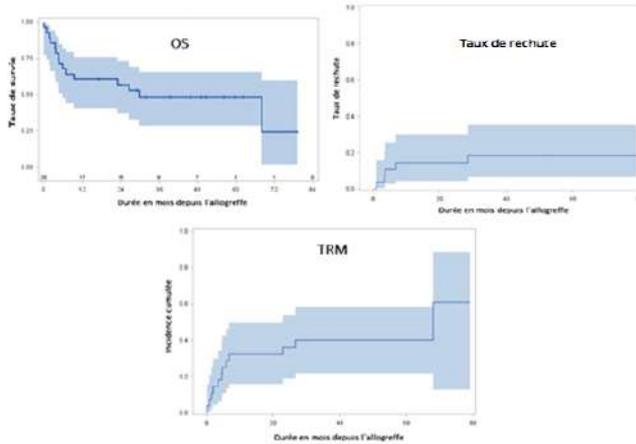
Résultats

28 patients adultes ont été allogreffés pour SMD ou forme frontière dans cette période, avec un âge médian de 58.7 ans [25.6-71.9]. Le suivi médian était de 24.95 mois [0.07-66.23]. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1. Il s'agissait majoritairement de patients âgés, masculins et comorbides. Les caractéristiques pré-greffe sont présentées dans le tableau 2.

Dans cette population, la survie globale (OS) était de 60 % à 1 an et de 51% à 2 ans. La mortalité liée à la transplantation (TRM) était de 32 % à 1 an et 36 % à 2 ans. Le taux non ajusté de rechute était de 14% à 1et 2 ans. Ces éléments sont représentés sur la figure 1. 80 % des patients en rechute ont reçu de la chimiothérapie type agents hypométhylants. 40% des patients ont reçu des DLI.

L'incidence cumulative de la GVHD aiguë était de 50 % à 100 jours et à 1 an dont 71.4 % de grades I-II, et 28,6% de grades III-IV. L'incidence cumulative sur 1 an et 2 ans de GVHD

chronique était respectivement de 42,9 % et 54,3 % avec une nette prédominance de formes modérées (66.7%). Ces résultats sont représentés sur la figure 2.

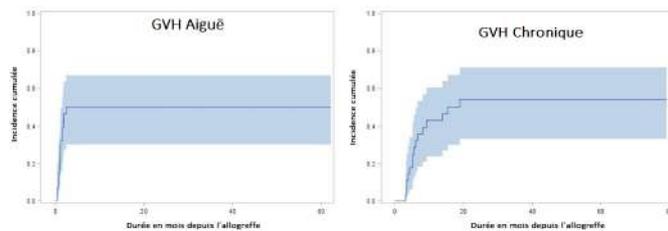


Discussion/Conclusion

Notre étude montre donc des résultats similaires à ceux attendus dans cette population de patients allogreffés pour un SMD.

Par ailleurs, l'utilisation de conditionnements séquentiels a montré sur notre centre de bons résultats chez des patients présentant une blastose élevée ou un SMD à haut risque en pré-greffe. En effet, malgré un pronostic attendu plus défavorable, ces derniers patients présentent une TRM plus faible que les autres avec une tendance ($p = 0.08$) à une survie globale meilleure dans notre étude (tableau 3). En outre, le taux de rechute peu élevé dans cette population, peut s'expliquer par l'utilisation de traitements d'entretien post-greffe associant agents hypométhylants et DLI.

En comparaison avec d'autres, le taux de GVH chronique paraît assez élevé dans notre étude. Cela peut s'expliquer en partie par la décroissance rapide des immunosuppresseurs mais également du fait des traitements d'entretiens décrits ci-dessus. Les principales limites de cette étude reposent son caractère rétrospectif et la petite taille de l'échantillon.



GVH aiguë et chronique

Cette étude confirme la faisabilité de l'allogreffe chez les patients souffrant de SMD, malgré un âge parfois avancé et des comorbidités, avec des résultats sur notre centre similaires à ceux déjà connus. En outre, des résultats intéressants ont été obtenus grâce à l'utilisation des conditionnements séquentiels et des traitements d'entretien, dans la population à haut risque (blastose élevée, IPSS défavorable).

P-10**L'APLASIE B EST UN FACTEUR PREDICTIF MAJEUR DE L'ABSENCE DE REPONSE HUMORALE AU VACCIN ARNm BNT162B2 ANTI SARS-COV-2 CHEZ LES RECEVEURS D'UNE ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES**

JULLIEN Maxime (1), LE BOURGEOIS Amandine (1), COSTE BUREL Marianne (1), PETERLIN Pierre (1), GARNIER Alice (1), AUDRAIN Marie (1), RIMBERT Marie (1), IMBERT Berthe Marie (1), DRUMEL Thomas (1), LE GOUILL Steven (1), MOREAU Philippe (1), MAHE Beatrice (1), DUBRUILLE Viviane (1), BLIN Nicolas (1), LOK Anne (1), TOUZEAU Cyrille (1), GASTINNE Thomas (1), TESSOULIN Benoit (1), VANTYGHEM Sophie (1), BENE Marie C (1), GUILLAUME Thierry (1), **CHEVALLIER Patrice (1)**

(1) CHU Hôtel Dieu, Nantes, FRANCE

Introduction/Objectif

Les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) sont à haut risque d'infection grave à SARS-CoV-2, et l'efficacité des vaccins ARNm semble plus faible chez ces patients. Dans cette population, les facteurs prédictifs de la réponse aux vaccins ARNm sont peu connus.

Matériel & Méthode

Cette étude rétrospective visait à déterminer quels facteurs pouvaient influencer la réponse humorale après deux injections (V1 et V2) du vaccin BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) dans une cohorte de patients allogreffés sans antécédent d'infection par COVID-19. Une éventuelle infection asymptomatique antérieure au COVID-19 a été recherchée dans les échantillons pré-V1 par la recherche d'anticorps anti-nucléocapside (N) (test immunologique anti-SARS-CoV-2, Roche Elecsys®, Rotkreuz, Suisse). La réponse humorale au domaine de liaison au récepteur de la protéine Spike (S) du SARS-CoV-2 a été testée post-V2 (Roche Elecsys®). Selon les recommandations du fabricant, les titres $\geq 0,8$ U/mL étaient considérés positifs, la valeur maximale étant >250 U/mL. Le nombre total de lymphocytes (Ly) et les sous-ensembles lymphocytaires (T CD3, CD4 et CD8, Ly B et NK) ont été évalués par cytométrie en flux avant V1 et à distance de V2. Les analyses statistiques ont été effectuées sur R (version 4.0.3).

Résultats

Cent dix-sept patients allo-CSH vaccinés entre le 20 janvier et le 17 avril 2021 ont été analysés. Leurs caractéristiques sont présentées dans le Tableau. L'intervalle médian entre le J0 de l'allo-CSH et la V1 (J0-V1) était de 654j. Le taux de réponse anti-S post-V2 était de 82,9% pour l'ensemble de la cohorte. Les non répondeurs humoraux (NR) post-V2 (n = 20) avaient un J0-V1 médian plus faible (271 vs 914 j, $p < 10^{-5}$) et un nombre médian de Ly pré-V1 plus faible ($0,62$ vs $1,61 \times 10^9/L$, $p < 10^{-4}$, correspondant à un taux plus faible de CD3 ($0,39$ vs $0,97 \times 10^9/L$, $p = 0,01$), CD4 ($0,13$ vs $0,35 \times 10^9/L$, $p < 10^{-3}$) et de lymphocytes B ($0,00$ vs $0,28 \times 10^9/L$, $p < 10^{-6}$). Les taux de NK et T CD8 n'étaient pas statistiquement différents entre NR et répondeurs (respectivement $p=0,14$ et $p=0,06$). Aucune influence de l'âge du donneur ($p=0,39$), du receveur ($p=0,55$), de la maladie sous-jacente ($p=1$), du conditionnement ($p=0,11$), des groupes sanguins (donneur, $p=0,55$; receveur, $p=0,39$), ou d'un antécédent de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD ; $83,1$ vs $83,6\%$, $p=1$) n'a été observée. À l'inverse, un traitement immunosuppresseur ou une chimiothérapie (IS/C) en cours et un greffon haploidentique étaient associés à des réponses plus faibles à la vaccination (resp. $62,5$ vs $90,5\%$, $p < 10^{-3}$, et $69,4$ vs $88,6\%$ pour les patients avec donneurs appariés, $p=0,02$). Dans l'analyse multivariée (Figure) incluant également l'intervalle J0-V1, la source du donneur, le traitement IS/C en cours et le nombre de lymphocytes TCD4, seule l'aplasie B restait associée à l'absence de réponse humorale après deux injections de vaccin (OR $0,01$, 95%CI $[0,00 - 0,10]$, $p < 10^{-3}$).

Tableau

Caractéristiques	Tous (n = 117)	Répondeurs (n=97)	Non-répondeurs (n=20)	p value
Age du receveur (années)	57.1 (44.2 - 65.9)	56.4 (44.1 - 65.9)	60.8 (45.3 - 65.1)	0.55
Sexe				0.44
Masculin	70 (59.8%)	56 (57.7%)	14 (70%)	
Féminin	47 (40.2%)	41 (42.3%)	6 (30%)	
Pathologie sous jacente				1
Myeloïde	77 (65.8%)	63 (64.9%)	14 (70%)	
Lymphoïde	36 (30.8%)	30 (30.9%)	6 (30%)	
Groupe sanguin receveur				0.39
O	55 (47.0%)	46 (47.4%)	9 (45.0%)	
A	43 (36.8%)	37 (38.1%)	6 (30.0%)	
B	12 (10.3%)	9 (9.3%)	3 (15.0%)	
AB	2 (1.7%)	1 (1.0%)	1 (5.0%)	
Groupe sanguin donneur				0.55
O	56 (47.9%)	47 (48.5%)	9 (45.0%)	
A	45 (38.5%)	37 (38.1%)	8 (40.0%)	
B	11 (9.4%)	10 (10.3%)	1 (5.0%)	
AB	2 (1.7%)	1 (1.0%)	1 (5.0%)	
Type de donneur *				0.02
Apparié	79 (67.5%)	70 (72.2%)	9 (45.0%)	
Haploïdientique	36 (30.8%)	25 (25.8%)	11 (55.0%)	
Age du donneur (années)	38.6 (28.2 - 48.7)	37.8 (28.1 - 46.4)	42.4 (30.7 - 52.5)	0.39
Conditionnement				0.11
Intensité réduite	87 (74.4%)	70 (72.2%)	17 (85.0%)	
Myeloablatif	23 (19.7%)	22 (22.7%)	1 (5.0%)	
Sequentiel	7 (6.0%)	5 (5.2%)	2 (10.0%)	
Intervalle D0V1 (j)	65.4 (37.2 - 136.7)	91.4 (45.4 - 145.5)	27.1 (19.8 - 39.5)	< 10 ⁻⁵
Antécédent GVHD				1
Oui	62 (53.0%)	51 (52.6%)	11 (55.0%)	
Non	55 (47.0%)	46 (47.4%)	9 (45.0%)	
Traitement IS/C				< 10 ⁻³
Oui	32 (27.4%)	20 (20.6%)	12 (60.0%)	
Non	85 (72.6%)	77 (79.4%)	8 (40.0%)	
Taux de Ly Pre-V1 (x10 ³ /L)	1.40 (0.71 - 2.27)	1.61 (1.01 - 2.33)	0.62 (0.47 - 1.24)	< 10 ⁻⁴
Ly T	0.82 (0.42 - 1.32)	0.97 (0.49 - 1.39)	0.39 (0.15 - 0.85)	0.01
TCD4	0.31 (0.16 - 0.49)	0.35 (0.22 - 0.52)	0.13 (0.08 - 0.23)	< 10 ⁻³
TCD8	0.38 (0.19 - 0.86)	0.45 (0.21 - 0.87)	0.23 (0.07 - 0.52)	0.06
Ly B	0.24 (0.08 - 0.46)	0.28 (0.16 - 0.51)	0.00 (0.00 - 0.00)	< 10 ⁻⁶
NK	0.20 (0.14 - 0.30)	0.21 (0.15 - 0.30)	0.14 (0.10 - 0.23)	0.14

Abréviations : j : jours. GVHD: maladie du greffon contre l'hôte. IS/C : traitement immunosuppresseur/chimiothérapie. Ly: lymphocytes. Les variables continues sont données en médiane (écart interquartile), les variables catégoriques en nombre (pourcentage).

*2 patients ont reçu une greffe d'un donneur 9/10 et ont été exclus de l'analyse univariée.

Figure

Variable	N	Odds ratio	p
D0V1 intervall	82	1.00 (1.00, 1.01)	0.5
Pre-V1 T CD4 count	82	1.00 (1.00, 1.01)	0.8
Pre-V1 B count	Ctrl	Reference	
	B-cell aplasia	0.01 (0.00, 0.10)	<0.001
Current IS drug	No	Reference	
	Yes	0.46 (0.05, 4.42)	0.5
Donor	haploïdientical	Reference	
	matched	2.48 (0.27, 22.84)	0.4

Discussion/Conclusion

L'aplasie B apparaît comme un facteur prédictif majeur de l'échec du vaccin ARNm anti-SARS-CoV-2 après allogreffe. Une surveillance immunitaire étroite devrait donc être proposée post allo-CSH pour proposer le vaccin au moment le plus approprié, c'est-à-dire après la détection des Ly B, indépendamment du délai depuis l'allogreffe ou de la présence d'un traitement IS/C.

P-11

MUCITES POST ALLOGREFFE : ETAT DES LIEUX ET PRISE EN CHARGE AU SEIN DU SERVICE D'HEMATOLOGIE ET D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE DE CASABLANCA

SRAIDI Sofia (1), **RIDA Fatima Zahra (1)**, QUESSAR ASMAE (1), HARIF MOHAMED (1), RACHID MOHAMED (1), KHOUBILA NISSRINE (1), LAMCHAHAB MOUNA (1), CHERKAOUI SIHAM (1), QACHOUH MERYEM (1), MADANI ABDELLAH (1)

(1) service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique Hôpital 20 Aout 1953, Casablanca, MAROC

Introduction/Objectif

La mucite est une toxicité courante de l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques (Allo-CSH). En fonction de l'intensité du conditionnement, du régime de prophylaxie du greffon contre l'hôte (GVHD), et d'autres facteurs, la mucite peut être ressentie 60 % à 100 % des receveurs de greffe. Le traitement des mucites orales reste très dépendant des centres d'oncologie et des habitudes locales.

L'objectif de cette étude est de décrire les aspects cliniques, les facteurs prédisposants et évaluer la prise en charge des mucites post allogreffe au sein du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Casablanca.

Matériel & Méthode

Etude rétrospective descriptive menée entre 2016 et 2020 incluant tous les cas de mucites diagnostiqués chez les patients ayant bénéficié d'une Allo-CSH. Le conditionnement variait en fonction de la pathologie sous-jacente. La source de CSH était plutôt la moelle que les CSP, la prophylaxie contre la GVH par ciclosporine et méthotrexate et sans décontamination digestive. Tous les malades ont été admis dans l'unité greffe à chambres individuelles, protégées laminaire avec une prophylaxie anti-virale et fongique par aciclovir et fluconazole, TMT-SMZ et un Kt central type. Les patients avaient un bilan stomatologique avec panoramique dentaire et consultation et soins dentaires initialement. Le diagnostic de mucite a été posé suite à un examen clinique. Les stades ont été établis selon la classification OMS. Le traitement comporte un volet préventif et un curatif.

Résultats

25 cas de mucites ont été inclus dans notre étude. L'incidence globale des mucites modérées et mucites sévères est respectivement de 56 % et 44 %. La médiane d'âge est de 27 ans et le sexe ratio H/F est de 2,12. L'IMC des patients à l'admission varie entre 17 et 38 et après l'allogreffe l'IMC varie entre 16 et 33. La sonde nasogastrique a été adoptée chez 32% des cas sur une période allant de 2 à 8 jours. La source du greffon est la moelle dans 76% des cas et les cellules souches périphériques dans 24% des cas. Le type de conditionnement utilisé chez nos patientes est myéloablatif. La mucite est survenue du 2^{ème} au 11^{ème} jour de la réinjection des CSH. Le nombre de globules blancs avant la survenue des mucites varie entre 10 et 2500 éléments et au cours de la mucite celui-ci était plus bas avec des extrêmes de 10 à 1200 éléments, et la résolution des mucites est corrélée à un nombre de globules blancs élevé allant de 290 à 3330 éléments. Le taux de créatinine ainsi que l'albumine était normal chez tous les patients.

À titre préventif, les bains de bouche au bicarbonate de sodium standard ont été utilisés dans 32% des cas, et les solutions aqueuses électrolytiques sursaturées pour bain de bouche ont été utilisées dans 68 % des cas, et les antifongiques dans 40% des cas. Le traitement curatif utilisé est le fluconazole dans 58% et le voriconazole dans 42% et le traitement antalgique est prescrit uniquement dans les mucites sévères. La résolution des mucites sévères nécessitait une durée allant de 4 à 16 jours et la durée de résolution des mucites non sévères variait de 4 à 13 jours.

Discussion/Conclusion

La mucite est une complication très fréquente. La mucite sévère est associée à une augmentation de la durée d'aplasie et par conséquent la durée d'hospitalisation. L'amélioration des résultats thérapeutiques nécessite la mise en place d'un référentiel de prise en charge et la sensibilisation des patients sur l'importance des mesures préventives afin de réduire la fréquence de survenue des mucites.

P-12**ORAL MINOCYCLINE AS SYSTEMIC THERAPY FOR UNCOMPLICATED VENOUS ACCESS DEVICE-RELATED BLOODSTREAM INFECTION WITH COAGULASE-NEGATIVE STAPHYLOCOCCI IN PATIENTS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION****BAYOUDH Firas (1)**, DESCY Julie (1), FONTAINE Corentin (1), BARON Frédéric (1), WILLEMS Evelyne (1), BEGUIN Yves (1), GIOT Jean-Baptiste (1), SERVAIS Sophie (1)

(1) CHU de Liège, Université de Liège, Liège, BELGIQUE

Résumé

Venous access device-related bloodstream infections (VAD-BSIs) with coagulase-negative staphylococci (CoNS) are common complications after allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). So far, the standard systemic antimicrobial therapy for uncomplicated VAD-BSIs with methicillin resistant CoNS consisted of intravenous (IV) vancomycin (vanco). This approach requires hospitalization, necessitates new competent venous access, exposes patients to potential (mainly renal) toxicity and increases the risk of commensal flora dysbiosis with selection of vanco-resistant enterococci. Patients after alloHCT are particularly at risk of iatrogenic and nosocomial complications. In addition, repeated hospitalizations can impact autonomy and quality of life and are associated with significant costs.

Minocycline (mino) is an oral antimicrobial agent that has strong in vitro effects on most Gram positive bacteria and potential anti-biofilm activity, and can be used in the clinic for some CoNS infections. Our infectious disease specialists proposed that systemic therapy with oral mino could be used for the management of uncomplicated VAD-BSIs, when IV vanco was not possible (renal failure or allergy) or when hospitalization was refused by patients. We retrospectively analyzed the results of this mino-based approach. From January 2012 to December 2020, we treated 24 uncomplicated VAD-BSIs with CoNS in 23 alloHCT patients aged 17-72y with oral mino. Uncomplicated VAD-BSIs were defined as 2 or more blood cultures positive for the same CoNS drawn consecutively peripherally and through the VAD, in patients without signs of sepsis, cellulitis or suppurative thrombophlebitis and without endovascular implant or orthopedic material. VAD were implantable ports (n=17), tunneled catheter (n=1) or PICC-lines (n=6). Pathogens were *S. epidermidis* (n= 21) or *S. haemolyticus* (n=3). CoNS were in vitro susceptible to mino according to EUCAST guidelines Mino was administered at a dose of 100 mg BID for 7-14 days. For 7 VAD-BSIs, patients were initially treated with IV vanco for the first 1-3 days followed by oral mino, while 16 VAD-SIBs were managed with oral mino alone. VAD management consisted of catheter removal (for tunneled and PICC-lines, n=7) or antibiotic locks with vanco (n=15) or gentamicin (n=2) administered at least every other day for 14 days (for ports).

Overall, clearance of bacteremia (as assessed by negativity of surveillance peripheral blood cultures with the same CoNS drawn between d+3 and +30 after initiation of systemic therapy) was achieved in all but 1 patient who had persistent bacteremia at day +9. No complication such as suppurative thrombophlebitis, endocarditis or metastatic foci of infection was observed in any patient during the 3-month period after initiation of treatment. Among the 17 patients for whom VAD salvage was attempted, VAD decontamination was successful in 10 cases while 4 patients experienced persistently positive VAD-derived blood cultures during the early (d+3 to +14) surveillance period and 3 patients experienced delayed relapse of VAD-BSIs with the same CoNS 1-3 months later. All these events led to VAD removal. Treatment with mino was well tolerated with the exception of mild skin rash in one patient.

Our results in this retrospective cohort suggest that oral mino can be a promising alternative to standard IV vanco for systemic therapy in VAD-BSIs with CoNS. This remains to be confirmed in prospective studies.

P-13**COMPLICATIONS INFECTIEUSES PULMONAIRES PRECOSES AU COURS DES ALLOGREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES A CASABLANCA**

BAHJA Zineb (1), SRAIDI Sofia (1), QUESSAR Asmaa (1), **RIDA Fatima Zahra (1)**, JABRI Hasna (1), KHATTABI Wiam (1), MOUSSALI Nadia (1), RACHID Mohamed (1), LAMCHAHAB Mouna (1), CHARKAOUI Siham (1), KHOUBILA Nisrin (1), QACHOUH Meryem (1), MADANI Abdellah (1)

(1) Service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Hôpital 20 Août 1953, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc., Casablanca, MAROC; (2) Service de pneumologie, Hôpital 20 Août 1953, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc., Casablanca, MAROC; (3) Service de radiologie, Hôpital 20 Août 1953, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc., Casablanca, MAROC

Introduction/Objectif

Les complications pulmonaires des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont causes de morbidité et de mortalité. Elles concernent 40 à 60% des patients allogreffés et sont responsables de 28% des décès. Leur survenue est liée à certains facteurs de risque : source de greffon, type de conditionnement, la survenue d'une réaction de greffon contre l'hôte (GVH) aiguë et des comorbidités.

L'objectif de cette étude était d'analyser les pneumopathies infectieuses précoces observées au cours des 100 premiers jours post-allogreffe de CSH.

Matériel & Méthode

Durant la période allant mai 2016 en août 2020, une étude rétrospective et descriptive avait inclus tous les patients, enfants et adultes, ayant bénéficié d'une allogreffe géno-identique toutes pathologies confondues et qui ont présenté une complication pulmonaire précoce (<100j). Le conditionnement variait en fonction de la pathologie sous-jacente. La source des CSH était plutôt la moelle que les CSP, la prophylaxie contre la GVH par ciclosporine et méthotrexate et sans décontamination digestive. Tous les malades ont été admis dans l'unité greffe à chambres individuelles, protégées. La prise en charge en pré-greffe, en per et en post-allogreffe s'est faite selon le référentiel du CHU de Lille adapté aux conditions locales. Tous les patients signaient un consentement éclairé et les frais étaient couverts par les assurances soit le CHU avec le soutien d'ONG. La démarche diagnostique est établie selon les éléments anamnestiques et cliniques, les données d'imagerie par scanner thoracique ainsi que les investigations microbiologiques dont l'examen cyto bactériologique des expectorations (ECBE), BK crachats, PCR BK, Antigénémie aspergillaire, prélèvement nasopharyngé (suspicion infection virale), hémoculture et le lavage broncho-alvéolaire (LBA) selon l'orientation clinique.

Résultats

45 patients ont bénéficié d'allogreffes de CSH durant cette période, dont 8 patients ont présenté une pneumopathie précoce durant l'allogreffe soit 17% des cas. le sex-ratio H/F est de 3 (6H/2F), l'âge médian est de 25 {13ans-46ans}. l'induction de l'allogreffe été chez 5 patients une aplasie médullaire sévère, chez un patient une LAM en rechute, chez une patiente une LALB en rechute et chez une patiente un LH réfractaire. 1 patient avait un antécédent de tuberculose pulmonaire traitée. Les aspects radiologiques retrouvés chez nos patients étaient en faveur de pneumopathie d'origine infectieuse chez tous les patients (aspergillaire invasive type fumigatus, bactérienne ou virale). Une documentation microbiologique était retrouvée chez un patient qui a présenté une aspergillose pulmonaire invasive confirmée, avec un diagnostic douteux d'aspergillose pulmonaire chez 2 patients. Le LBA a été réalisé chez 3 patients. 2 patients sont décédés par complications de leur pneumopathie.

Discussion/Conclusion

L'exploration des pneumopathies au cours de l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques reste d'accès difficile dans notre contexte avec une prévalence de survenue qui reste importante partout dans le monde. Le LBA est le gold standard pour l'exploration de ces pneumopathies et qui reste difficile à réaliser dans notre contexte. Vu le risque de mortalité, il est important de maîtriser les facteurs de risque et de développer un plateau technique pour faciliter la prise en charge de ces patients.

P-14

IMPACT DE LA VACCINATION PRÉGREFFE DU DONNEUR ET DU RECEVEUR SUR L'IMMUNITÉ ANTI SARS-COV-2 HUMORALE ET CELLULAIRE POST TRANSPLANTATION

JULLIEN Maxime (1), LETAILLEUR Valentin (1), COSTE BUREL Marianne (1), GUILLAUME Thierry (1), CLEMENCEAU Béatrice (2), BENE Marie C (1), **CHEVALLIER Patrice (1)**

(1) CHU Hôtel Dieu, Nantes, FRANCE ; (2) Nantes University - INSERM 1232, CRCINA, Nantes, FRANCE

Introduction/Objectif

Les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) sont à haut risque d'infection grave à SARS-CoV-2, en particulier les trois premiers mois post-transplantation où ils ne peuvent être vaccinés faute de récupération immunitaire. L'impact d'une vaccination pré-greffe du donneur et/ou du receveur sur l'immunité post transplantation n'a pas encore été rapportée.

Matériel & Méthode

Les taux d'anticorps anti-SARS-CoV-2 après une allo-CSH ont été évalués chez 20 adultes allogreffés entre le 23/02 et le 20/07/2021, par dosage des IgG dirigées contre la protéine Spike (S) du SARS-CoV-2 (Roche Elecsys®, Rotkreuz, Suisse). Les sous populations lymphocytaires et le taux de gammaglobulines ont été évalués au même moment. La réponse cellulaire T anti-COVID 19 a été étudiée chez 17 de ces patients par tests ELISpot IFN γ (kit ELISpotPRO humain, Mabtech) et comparée à celle de 16 témoins sains vaccinés deux fois, en stimulant les T CD3+ par 3 pools de peptides couvrant la séquence protéique complète de la protéine S.

Résultats

Sept patients vaccinés avant l'allo-CSH (R+) ont reçu un greffon d'un donneur non vacciné (D-), 5 patients non vaccinés (R-) ont reçu un greffon d'un donneur vacciné (D+). Dans 5 cas, les deux R/D avaient été vaccinés avant la greffe. Enfin, 3 patients ayant reçu un greffon d'un D- présentaient une infection antérieure au COVID 19 (Ri). Tous les patients étaient sous immunosuppresseurs au moment de l'évaluation (médiane de 68 jours après la transplantation) et n'avaient pas reçu de vaccination anti-SARS-CoV-2 post-transplantation. Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le Tableau.

La persistance des anticorps anti-S a été détectée chez 95% des patients (n=19/20). Seul un cas R+/D- était séronégatif. Le taux médian d'IgG anti-S pour l'ensemble de la cohorte était de 83,75 U/mL (3,3 - >250), avec des variations selon les groupes : R+/D- (21,2 [0 - >250]), R-/D+ (150 [10 - 191]), R+/D+ (94,8 [70,2 - >250]) et Ri/D+ (64,3 [3,3 - >250]).

Une réponse T anti-S a pu être détectée chez 6/17 (35 %) patients, dont 2/5 R+/D-, 3/5 R+/D+, 0/3 patients Ri/D-, et 1/4 R-/D+. La réponse médiane était de 26 SFU/10⁶ cellules T CD3+, ce qui correspond à une fréquence de 0,003 % des lymphocytes T totaux, soit 1 log de moins que les témoins sains.

Groupes	Sexe / Age (années)	Pathologie	Conditionnement / donneur	Type de vaccin / nombre de doses	VI-10 séro-positif (I)	VI-10 séro-négatif (II)	Titre IgG Anti-S-12/mL	T CD4	T CD8	g/g	NK	g/g	Réponse T CD3+
R/D+	M/59	LAM	T1B1/MUD	Pfizer BioNTech X.2	145	48	21.2	20	45	254	377	8.5	ND
	M/71	LAM	CloCy/T1B1/htg	Pfizer BioNTech X.2	98	17	40.8	197	233	0	302	5.8	0
	F/68	LAM	T1B1/MUD	Pfizer BioNTech X.2	85	67	9.2	0	0	11	301	9.3	5
	M/68	IMAC	Baltimore-Clo/haplo	Astra Zinca X.1	83	61	37.8	61	0	0	368	3.3	0
	F/66	LAI	Baltimore-Clo/haplo	Pfizer BioNTech X.2	42	109	109	34	45	0	547	2.1	0
	M/47	MF	Baltimore-Clo/haplo	Pfizer BioNTech X.2	130	23	>250	50	235	0	397	7.9	ND
	F/67	LAM	CloCy/MUD	Pfizer BioNTech X.1	28	85	4.7	189	93	0	107	7.4	18
	F/65	Haplo	Baltimore/haplo	Moderna X.3	90	40	>250	58	45	0	237	3.9	0
	F/72	MDS/MPS	T1B1/MUD	Pfizer BioNTech X.2	81	88	20.2	20	45	0	190	6.7	6
	M/71	MDS	Baltimore-Clo/haplo	Pfizer BioNTech X.2	111	70	94.8	92	314	0	422	3.8	0
M/79	Haplo	Baltimore/haplo	Pfizer BioNTech X.2	77	52	>250	50	180	0	83	3.6	13	
M/73	MF	T1B1/MUD	Pfizer BioNTech X.2	77	82	72.7	50	138	0	84	5.9	16	
R/D+	M/73	LAM	Baltimore-Clo/haplo		49	150	2	45	0	232	5.2	ND	
	M/52	LAM	CloCy/MUD		145	191	76	489	0	41	3.7	0	
	F/42	LAI/Ph	Baltimore-Clo/haplo	NA	NA	33	160	0	123	0	23	4.4	0
	M/54	LAM	Baltimore-Clo/MUD		165	18	143	119	97	166	9.4	15	
	F/10	LAI/Ph	IMAC/MUD		35	109	157	222	6	475	7.1	0	
R/D+	M/22	LAM	T1B1/haplo		138	133	3.3	162	91	34	114	2.6	0
	F/85	LAM	Baltimore-Clo/haplo	NA	152	69	64.3	68	0	6	122	2	0
	M/59	LAI/Ph	Hu-TB/MUD		95	63	>250	178	83	144	139	5.5	0

Abréviations : R+ : receveur vacciné; R- : receveur non vacciné; R: anticorps d'infection COVID19 chez le receveur; D+ : donneur vacciné; D- : donneur non vacciné; VI-10 : première dose de vaccin; S1 : sérologie post transplantation; LAM : leucémie aigue myéloblastique; IMAC : leucémie myélomonocytare chronique; LAI : leucémie aigue lymphoblastique; MF : myélofibrose; MDS : syndrome myélodysplasique; MPS : néoplasie myéloproliférative; Ph : chromosome de Philadelphie; T1B1/T2B1 : 1 ou 2 jours de thérapie busulfan, fludarabine; CloCy/haplo : Cy : cyclophosphamide; TBI : total body irradiation; Baltimore-Clo : conditionnement Baltimore avec cyclophane en remplacement de la fludarabine; Cy et TBI 2 jours et Cy post-transplantation font partie; Hu : busulfan; Hu : fludarabine; haplo : donneur haploidentique; MUD : matched unrelated donor; NA : non applicable; VI-10 : nombre de jours entre la première dose de vaccin ou l'infection et l'allogreffe; Ig-G : nombre de jours entre la greffe et la sérologie post greffe. Les lymphocytes T CD4, TCD8, B et les cellules NK sont exprimés en nombre de cellules par mm³. g/g : gammaglobulines exprimées en g/L. Réponses T CD3+ anti-S exprimées en nombre de spot forming unit (SFU) par 1 10⁶ T CD3+ après stimulation.

Discussion/Conclusion

Cette étude plaide pour la vaccination anti-SARS-CoV-2 des donneurs et des receveurs avant une allogreffe. Il reste à déterminer si ces anticorps et ces réponses cellulaires T offrent une protection suffisante, combien de temps celle-ci persiste, et l'efficacité de la vaccination post-transplantation chez ces patients. La vaccination avant la transplantation d'organes solides ou la thérapie par CAR T-cells devrait également être explorée.

P-15

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES À CASABLANCA PREMIER RAPPORT D'ACTIVITÉ (2016-2020)

RIDA Fatima Ezzahra (1), QUESSAR Asmaa (1), HARIF Mohamed (1), HARRACH Asmaa (1), ELBAKKOURI Jalila (1), LAZRAC Mohamed (1), RACHID Mohamed (1), MADANI Abdellah (1)

(1) Centre hospitalier universitaire IBN Rochd, Hôpital 20 Aout 1953, Casablanca, MAROC

Introduction/Objectif

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est devenue un moyen thérapeutique curatif pour de nombreuses hémopathies bénignes et malignes. Malgré le coût onéreux et la complexité de la procédure, cette stratégie a été mise en place dans les pays en développement dont le Maroc.

L'objectif de ce travail est d'évaluer les résultats de l'allogreffe de CSH dans le service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique de Casablanca, à travers les quatre premières années d'activité.

Matériel & Méthode

Entre mai 2016 et juillet 2020, ont été inclus tous les patients, enfants et adultes, ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH géno-identique, toutes pathologies confondues. Le conditionnement variait en fonction de la pathologie sous-jacente. La source des CSH était plutôt la moelle que les CSP, la prophylaxie contre la GVH par ciclosporine et méthotrexate et sans décontamination digestive. Tous les malades ont été admis dans l'unité greffe à chambres individuelles, protégées. La prise en charge en pré-greffe, en per et en post-allogreffe s'est faite selon le référentiel du CHU de Lille adapté aux conditions locales. Tous les patients signaient un consentement éclairé et les frais étaient couverts par les assurances soit le CHU avec le soutien d'ONG.

Résultats

47 allogreffes géno-identiques chez 45 patients ont été réalisées sur une période de 48

mois, L'âge médian était de 27ans [1-60] Sex ratio H/F était de 1,6. 19 malades (42%) étaient suivis pour une aplasie médullaire (AM), 13 pour une leucémie aiguë myéloïde (LAM), 8 pour une leucémie aiguë lymphoïde (LAL), deux pour une anémie de Fanconi, une pour une leucémie myéloïde chronique (LMC), un pour lymphome de Hodgkin et un cas de déficit immunitaire combiné sévère (SCID). La médiane d'intervalle diagnostic-greffe était de 19 mois [2-110mois]. L'âge médian de donneur était de 26 ans [6-50ans], le sexe était différent chez 19 patients, les greffons utilisés ont été des SCP chez 17 cas avec une médiane de richesse de greffon de l'ordre de $6,5 \times 10^8$ /Kg et des greffons médullaires chez 30 patients (64%) avec une médiane de richesse de l'ordre de $3,5 \times 10^8$ /Kg. La médiane de durée d'hospitalisation était de 36 jours, et la médiane de durée d'aplasie (PNN ≤ 5 G/L) était 36 jours. Les principales complications étaient la GVH chez 7 cas, 2 cas de MVO, 50 infections documentés, des mucites classées grade III et IV ont été noté chez 15 cas. Au statut post greffe, 32 patients allogreffés (68%) étaient en RC, 7 décès (15%) avec un rejet de greffon chez 2 patients. La TRM à J100 était à 22%. Après un médian de durée de suivi post greffe de 340 jours, 28 patients étaient en RC maintenue, 14 décédés.

Discussion/Conclusion

Notre profil est caractérisé par la jeune Age des patients et de leurs donneurs. L'aplasie médullaire vient en tête comme indication à l'allogreffe (42%), 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.

Ce premier rapport d'activité montre des résultats encourageants avec la faisabilité de l'allogreffe dans notre contexte. L'expérience acquise par l'équipe soignante permettra certainement d'offrir cette thérapeutique à un plus grand nombre de patients, de varier les sources de CSH et d'améliorer la TRM et la survie.

P-16

RESULTATS COMPARABLES CHEZ LES ADULTES ALLOGREFFES POUR UN SYNDROME MYELODYSPLASIQUE QUEL QUE SOIT LE TYPE DE DONNEUR : GENOIDENTIQUE, PHENOIDENTIQUE OU HAPLOIDENTIQUE : UNE ETUDE MONOCENTRIQUE.

GARNIER Alice (1), JULLIEN Maxime (1), GUILLAUME Thierry (1), PETERLIN Pierre (1), LE BOURGEOIS Amandine (1), MAHE Beatrice (1), DUBRUILLE Viviane (1), BLIN Nicolas (1), TOUZEAU Cyrille (1), GASTINNE Thomas (1), LOK Anne (1), VANTYGHM Sophie (1), MOREAU Philippe (1), BENE Marie-Christine (1), LE GOUILL Steven (1), **CHEVALLIER Patrice (1)**

(1) CHU Nantes, NANTES, FRANCE

Introduction/Objectif

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétique (CSH) reste la seule option curative pour les patients atteints d'un syndrome myelodysplasique (SMD) . Si des données récentes ont montré des résultats encourageants de la greffe haplo-identique dans ce contexte, aucune comparaison avec l'allogreffe géno-identique ou phéno-identique n'a été rapportée pour le moment.

Matériel & Méthode

Nous avons étudié rétrospectivement, 102 patients adultes allogreffés pour un SMD entre mars 2010 et août 2020 dans notre service, et nous avons comparé les résultats entre ceux

ayant reçu un greffon provenant d'un donneur géno-identique, phéno-identique ou haplo-identique.

Résultats

Trente-trois, 48 et 21 patients respectivement, ont reçu un greffon d'un donneur géno, phéno ou haplo-identique. Tous ont reçu un greffon de cellules souches périphérique (CSP). L'âge médian de l'ensemble de la cohorte était de 63 ans (20-74). Les trois groupes présentaient des caractéristiques similaires (sexe, type de SMD, rémission pré-greffe, disease risk index, statut CMV, compatibilité ABO, richesse du greffon en CD34, type de conditionnement), à l'exception de l'âge médian du receveur qui était plus jeune pour les greffes géno-identiques (61 vs 65 phéno vs 65 Haplo, p=0,04) et l'âge médian du donneur qui était plus élevé dans les greffes géno-identiques (61 vs 34 phéno vs 42 Haplo, p< 0,001) (Tableau 1). Avec un suivi médian de 46 mois, la Survie globale à 4 ans (figure 1) était comparable entre les trois groupes (haplo : 60,1 % ± 11,0 % , géno : 59,0 % ± 9,4 % et phéno : 61,2 % ± 7,2 % , p = 0. 88) ainsi que la survie sans rechute à 4 ans (Figure 2) (55,9 % ± 11,1 % vs 51,2 % ± 9,2 % vs 59,6 % ± 7,2 % , p = 0,78) et l'incidence cumulative (IC) de la survie sans rechute (34,6 % ± 12,4 % , 15,4 % ± 6,4 % et 23,8 % ± 6,4 % , p = 0,21). De même, l'IC à 4 ans de la GVHD aiguë de grade 3-4 (14,3 % vs 15,2 % vs 20,8 % , p=0,79) et de la GVHD chronique modérée/sévère (14,3 % vs 24,2 % vs 27,1 % , p=0,56) n'étaient pas significativement différentes. La Survie sans rechute et sans GVH (GRFS) à 4 ans (figure 3) semblait meilleure dans le groupe haplo-identique mais cela n'était pas statistiquement significatif (56,1 % ± 11,0% vs 28,1% ±9,2 % vs 32,8 % ± 7,4%, p=0 .41).

Discussion/Conclusion

Ces données suggèrent que les donneurs haplo-identiques représentent une alternative valable pour les patients atteints de SMD qui n'ont pas de donneur géno ou phéno-identique.

Tableau 1. Caractéristiques des patients

	Toto N=102	Géno N=33	Phéno N=48	Haplo N=21	P value ^{**}
Surv médian: mois (interquile)	48 (0-122)	29 (0-122)	47(0-102)	26(1-85)	
Sexe: Homme/femme	70/32	20/13	24/24	16/5	0.43
Age médian; années (interquile)	63 (20-74)	61(22-74)	65(20-71)	65(40-70)	0.048
Type de SMD					0.74
t(12;21)	42	18	10	7	
t(8;21)	23	8	10	5	
t(5;17)	37	9	19	9	
Statut à la greffe					0.66
Remission complète	76	25	14	17	
Maladie active**	26	8	14	4	
Greffe autologue	12	3	7	2	0.70
Disease risk index					0.91
Intermédiaire	72	23	24	15	
Élevé	30	10	24	6	
Age médian du donneur: années (interquile)	43 (20-70)	61 (38-76)	54 (26-55)	42 (26-60)	<0.001
CMV statut receveur / donneur:					0.97
+/+	12	13	25	12	
-/-	7	2	4	1	
+/-	24	9	11	4	
-/+	19	7	8	4	
Compatibilité ABO					0.14
Compatible	29	23	21	12	
Incompatible à titre mineure	24	8	15	3	
Incompatible à titre majeure	21	4	12	6	
Richesse du greffon:					0.30
Taux de CD34+ cells 10 ⁶ /kg	6.64 (1.11-16.16)	6.83 (2.38-11.35)	6.8 (1.11-16.12)	7.12 (3.15-16.19)	
Maintenance post greffe					0.18
Amcylicline DLI	18	9	7	2	
Conditionnement					0.16
Reduit	78	24	24	20	
Standard	10	4	5	1	
Myeloabatif	14	5	9	0	

Abréviations: géno : donneur géno-identique ; phéno: donneur phéno-identique; haplo: donneur haplo-identique ; CMV : cytomegalovirus; DLI: injection de lymphocytes du donneur.

*Comparaison entre les patients allogreffés avec un donneur géno, phéno ou haplo-identique

** Maladie active : persistance d'un excès de blastes en prégreffe

Tableau 1

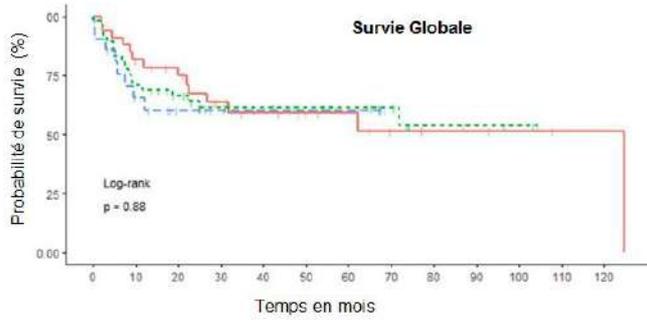


Figure 1 Comparaison de la survie globale entre les patients allogreffés avec un donneur génoto-identique (rouge), phéno-identique (vert) ou haplo-identique (bleue).

Figure 1

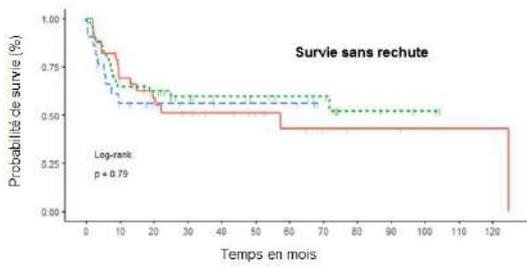


Figure 2 Comparaison de la survie sans rechute entre les patients allogreffés avec un donneur génoto-identique (rouge), phéno-identique (vert) ou haplo-identique (bleue).

Figure 2

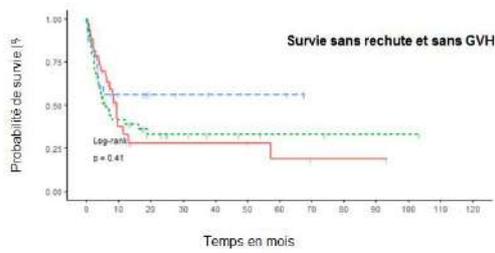


Figure 3 Comparaison de la survie sans rechute et sans GVH entre les patients allogreffés avec un donneur génoto-identique (rouge), phéno-identique (vert) ou haplo-identique (bleue).

Figure 3

P-17**LAM THERAPY-RELATED ET ALLOHSCT : ÉTUDE D'UNE COHORTE RÉTROSPECTIVE DE 220 PATIENTS**

REY Gaëlle (1), DAGUENET Elisabeth (1), BONJEAN Paul (2), **THEVENET Ugo (1)**, DEVILLIER Raynier (3), FEGUEUX Nathalie (4), FORCADE Edouard (5), SROUR Micha (6), CHEVALLIER Patrice (7), ROBIN Marie (8), SUAREZ Felipe (9), MICOL Jean-Baptiste (10), LABUSSIÈRE-WALLET Hélène (11), BILGER Karin (12), DAGUINDAU Etienne (13), BAY Jacques-Olivier (14), FAYARD Amandine (14), BULABOIS Claire-Eric (15), NGUYEN-QUOC Stéphanie (16), GENTHON Alexis (17), FRANÇOIS Sylvie (18), TURLURE Pascal (19), LOSCHI Michael (20), POIRE Xavier (21), GUILLERM Gaëlle (22), BEGUIN Yves (23), MAILLARD Natacha (24), MEAR Jean-Baptiste (25), GUYOTAT Denis (1), TAVERNIER Emmanuelle (1)

(1) Institut de Cancérologie de la Loire Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez, FRANCE ; (2) Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, Saint-Etienne, FRANCE ; (3) Institut Paoli Calmette, Marseille, FRANCE ; (4) Hôpital Saint-Elloi, Montpellier, FRANCE ; (5) Centre Hospitalier Universitaire Haut-Lévêque Magellan, Bordeaux, FRANCE ; (6) Hôpital Claude Hurriez, Lille, FRANCE ; (7) Centre Hospitalier Universitaire Hôtel-Dieu, Nantes, FRANCE ; (8) Hôpital Saint-Louis, Paris, FRANCE ; (9) Hôpital Necker, Paris, FRANCE ; (10) Institut Gustave Roussy, Villejuif, FRANCE ; (11) Hôpital Lyon Sud, Lyon, FRANCE ; (12) Centre Hospitalier Universitaire Hautepierre, Strasbourg, FRANCE ; (13) Centre Hospitalier Universitaire Jean Minjoz, Besançon, FRANCE ; (14) Hôpital Estaing, Clermont-Ferrand, FRANCE ; (15) Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble, FRANCE ; (16) Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, FRANCE ; (17) Hôpital Saint-Antoine, Paris, FRANCE ; (18) Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, FRANCE ; (19) Centre Hospitalier Universitaire Dupuytren, Limoges, FRANCE ; (20) Hôpital de l'Archet, Nice, FRANCE ; (21) Cliniques Universitaires U.C.L. de Mont-Godinne, Yvoir, BELGIQUE ; (22) Centre Hospitalier Universitaire Augustin Morvan, Brest, FRANCE ; (23) Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège, BELGIQUE ; (24) Hôpital Jean Bernard, Poitiers, FRANCE ; (25) Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Rennes, FRANCE

Introduction/Objectif

La leucémie aigüe myéloïde therapy-related (LAM-t) est une entité très spécifique dont le pronostic est sombre. Même si l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (alloHSCT) est risquée et n'est pas envisageable pour tous les patients, c'est actuellement le seul traitement curatif. Cette étude évalue le devenir des patients avec une LAM-t bénéficiant d'une alloHSCT.

Matériel & Méthode

L'analyse porte sur 220 patients allogreffés pour LAM-t entre 2013 et 2019 dans 24 centres européens. Les données relatives à la greffe ont été extraites à partir de la base ProMISe de la SFGM-TC. Les données en lien avec la tumeur initiale et les agents cytotoxiques reçus ont été collectées à partir des dossiers médicaux. L'impact de l'alloHSCT sur la survie globale (OS) et la survie sans rechute (RFS) ainsi que les facteurs pronostiques associés aux survies ont été déterminés en analyse univariée et multivariée.

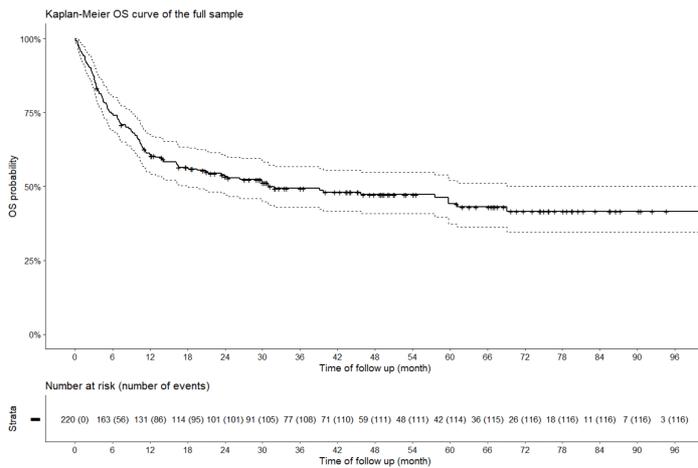
Résultats

L'âge médian de la cohorte est de 56 ans. Un conditionnement myélo-ablatif a été réalisé chez 42,6% des patients. L'OS à 5 ans est de 48% (52% pour les patients greffés en rémission versus 27% pour les patients réfractaires). La RFS à 5 ans est de 41,1% avec un taux de rechute post greffe de 41%. En analyse univariée, l'OS était significativement inférieure chez les patients avec cytogénétique/biologie moléculaire défavorable, chez les patients dont la LAM-t n'était pas contrôlée avant l'alloHSCT et ceux ayant reçu un

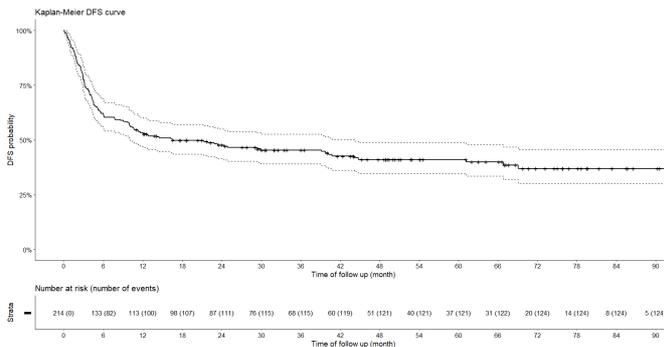
conditionnement séquentiel, mais aucun facteur ne ressortait comme pronostique en analyse multivariée. Par ailleurs, l'analyse multivariée sur la RFS mettait en évidence plus de rechutes chez les patients greffés en situation de LAM-t non contrôlée (HR 1,77, IC95% [1,07 ; 2,93], p=0,027). La cause principale de décès reste la rechute de l'hémopathie (51,7%), suivie des complications post-greffe. Le décès par rechute de la tumeur primitive ne concerne que 5 patients.

Discussion/Conclusion

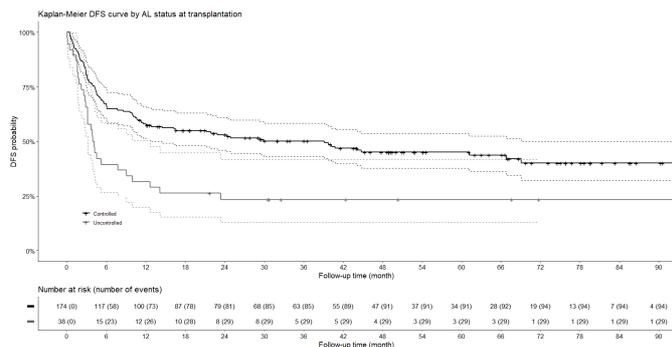
Cette cohorte de patients allogreffés représente une population de patients sélectionnés parmi les patients LAM-t (patients les plus jeunes, les moins comorbides et avec une tumeur solide contrôlée), mais l'alloHSCT dans cette situation doit absolument être envisagée y compris pour une LAM-t non contrôlée avant greffe, malgré des rechutes plus fréquentes.



Courbe de survie globale sur échantillon total



Courbe de survie sans rechute sur échantillon total

**P-18**

REDUCED INTENSITY VERSUS NON-MYELOABLATIVE CONDITIONING REGIMEN FOR HAPLOIDENTICAL TRANSPLANTATION AND POST-TRANSPLANTATION CYCLOPHOSPHAMIDE IN COMPLETE REMISSION ACUTE MYELOID LEUKEMIA: A STUDY FROM THE ALWP OF THE EBMT

DEVILLIER Raynier (1), JACQUES-EMMANUEL galimard (2), LABOPIN Myriam (2,3), BLAISE Didier (1), ANGELUCCI Emanuele (4), PAVLU Jiri (5), CASTAGNA luca (6), SOCIE gérard (7), CHALANDON Yves (8), MARTINO Massimo (9), STOELZEL Friedrich (10), BUG Gesine (11), BRUNO Benedetto (12), VRHOVAC Radovan (13), CHARBONNIER Amandine (14), OLIVIERI Attilio (15), BAY Jacques Olivier (16), ARROYO Herrera (17), YAKOUB-AGHA Ibrahim (18), POTTER Victoria (19), NEUBAUER Andreas (24), LEBLOND véronique (20), FORCADE edouard (21), BRISSOT Eolia (3), SAVANI Bipin (22), NAGLER Arnon (23), MOHTY Mohamad (3)

(1) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE ; (2) EBMT Statistical unit, Paris, FRANCE ; (3) Hopital Saint Antoine APHP, Paris, FRANCE ; (4) IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, ITALIE; (5) Imperial College, Hammersmith Hospital, London, ROYAUME-UNI ; (6) Humanitas Cancer Center, milano, ITALIE; (7) Hopital Saint Louis APHP, Paris, FRANCE ; (8) Hôpitaux Universitaires De Genève, Genève, SUISSE ; (9) Grande Ospedale Metropolitano Bianchi Melacchino Morelli, Reggio Calabria, ITALIE; (10) University Hospital Dresden Medizinische Klinik und Poliklinik I, Dresden, ALLEMAGNE; (11) Goethe-Universitaet, frankfurt, ALLEMAGNE; (12) A.O.U Citta della Salute e della Scienza di Torino, torino, ITALIE; (13) University Hospital Center Rebrow, zagreb, CROATIE; (14) CHU Amiens, amiens, FRANCE ; (15) Azienda Ospedali Riuniti di Ancona, ancona, ITALIE; (16) CHU ESTAINING, Clermont-Ferrand, FRANCE ; (17) Hosp. Reina Sofia, cordoba, ESPAGNE ; (18) CHU de Lille, lille, FRANCE ; (19) Kings College Hospital, london, ROYAUME-UNI ; (20) Hopital la Pitié-Salpêtrière APHP, paris, FRANCE ; (21) CHU Bordeaux, Hôpital Haut-L'évêque, pessac, FRANCE ; (22) Vanderbilt university medical center, Nashville, ETATS-UNIS ; (23) Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, ISRAEL ; (24) University Hospital Giessen and Marburg, Marburg, ALLEMAGNE

Introduction/Objectif

The optimal conditioning regimen prior haploidentical stem cell transplantation (Haplo-SCT) with post transplantation cyclophosphamide (PT-Cy) for acute myeloid leukemia (AML) remains unknown. A non-myeloablative conditioning (NMAC) regimen (cyclophosphamide+fludarabine+TBI 2Gy [CyFluTBI]) is a safe approach, but relapse incidence remains high in this setting. Alternatively, a reduced intensity conditioning (RIC) regimen combining thiotepa and reduced-dose busulfan with fludarabine (TBF) may decrease AML relapse. However, an excess of toxicity may counterbalance this potential benefit.

Matériel & Méthode

We retrospectively compared CyFluTBI vs. TBF in CR AML patients who underwent Haplo-SCT with PT-Cy, in two different population based on age at Haplo-SCT. This retrospective study included data entered into the Promise EBMT database registry. Selection criteria were: 1) adult patient (age \geq 18 years) at time of transplant with CR1 or CR2 AML; 2) Haplo-SCT between 2009 and 2019; 3) no prior Allo-HSCT; 4) PT-Cy as part of GVHD prophylaxis; 5) no in vivo depletion using antithymocyte globulin (ATG) or alemtuzumab; 6) no ex vivo T-cell depletion; and 7) TBF RIC or CyFluTBI NMAC regimen.

Résultats

We analyzed 490 patients. In patients with aged <60 years ($n=203$), we observed a higher RI (HR=3.59, 95%CI=1.75-7.37, $p<0.01$), lower LFS (HR=1.98, 95%CI=1.22-3.22, $p<0.01$) and lower OS (HR=1.73, 95%CI=1.04-2.88, $p=0.04$) in the CyFluTBI group, without significant difference in NRM. In older patients ($n=287$), we observed that conditioning regimen did not significantly influence LFS (HR=0.90, 95%CI=0.56-1.44, $p=0.65$), OS (HR=0.81, 95%CI=0.49-1.32, $p=0.39$) and RI (HR=1.78, 95%CI=0.90-3.50, $p=0.10$), but showed that CyFluTBI was associated with a significantly lower risk of NRM (HR=0.48, 95%CI=0.25-0.92, $p=0.03$).

Discussion/Conclusion

To conclude, in CR AML patients who will not receive a truly myeloablative regimen prior to PT-Cy Haplo-SCT, patient age could be used for determining the conditioning intensity. Younger patients seem to benefit from conditioning intensification from CyFluTBI to TBF regimens, while older ones do not. For the latter, post-transplantation therapies should be actively investigated as an effective alternative to conditioning intensification in order to decrease relapse after Haplo-SCT.

P-19

EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DE L'AZACYTIDINE EN TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE OU PRÉEMPTIF DE LA RECHUTE DE SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE OU DE LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOÏDE APRÈS UNE ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES.

GOURNAY Viviane (1), DESMIER Déborah (7), DULÉRY Rémi (9), FRANÇOIS Sylvie (8), SUAREZ Felipe (1), CHANTEPIE Sylvain (10), HUYNH Anne (11), RUBIO Marie-Thérèse (14), MEAR Jean-Baptiste (12), NGUYEN QUOC Stéphanie (3), FORCADE Edouard (15), TAVERNIER Emmanuelle (6), CHALANDON Yves (16), VILLATE Alban (18), ROBIN Marie (2), LIOURE Bruno (13), TURLURE Pascal (17), MAURY Sébastien (5), BERCEANU Ana (4), MARÇAIS Ambroise (1)

(1) Hôpital Necker, PARIS, FRANCE ; (2) Hôpital Saint Louis, PARIS, FRANCE ; (3) Hôpital Pitié Salpêtrière, PARIS, FRANCE ; (4) CHU de Besançon, BESANCON, FRANCE ; (5) Hôpital Henri Mondor, CRETEIL, FRANCE ; (6) ICL de la Loire, SAINT ETIENNE, FRANCE ; (7) Hôpital La Miletrie, POITIERS, FRANCE ; (8) CHU d'Angers, ANGERS, FRANCE ; (9) Hôpital Saint Antoine, PARIS, FRANCE ; (10) CHU Caen, CAEN, FRANCE ; (11) IUCT Oncopole, TOULOUSE, FRANCE ; (12) CHU Sud Pontchaillou, RENNES, FRANCE ; (13) ICANS Institut de cancérologie de Strasbourg, STRASBOURG, FRANCE ; (14) CHU de Nancy, NANCY, FRANCE ; (15) CHU Bordeaux Haut Leveque, BORDEAUX, FRANCE ; (16) Hôpitaux universitaires de Genève, GENEVE, SUISSE ; (17) CHU Limoges, LIMOGES, FRANCE ; (18) CHU de Tours, TOURS, FRANCE

Introduction/Objectif

La rechute post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) concerne 35 à 40% des patients allogreffés pour une leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou un syndrome myélodysplasique (SMD), et représente 40% des causes de décès post-allogreffe. Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par azacytidine prophylactique (en cas de haut risque de rechute) ou préemptif (en cas de maladie résiduelle positive ou chimérisme mixte) de la rechute de LAM ou SMD en post-allogreffe de CSH.

Matériel & Méthode

Nous avons conduit une étude rétrospective multicentrique incluant des patients du registre de la société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) allogreffés pour une LAM ou un SMD entre janvier 2015 et juin 2020 et ayant reçu un traitement prophylactique ou préemptif de la rechute post-allogreffe par azacytidine.

Résultats

Cent-vingt-neuf patients atteints de LAM (n=107) ou SMD (n=22) ont été inclus et ont reçu de l'azacytidine à visée prophylactique (n=87, 67%) ou préemptive (n=42, 33%), débutée à un délai médian de 89 jours (IQR, 66-125) post-allogreffe. Le traitement a comporté un nombre médian de 12 cures (IQR, 5-12), majoritairement à la dose de 32 mg/m², cinq jours tous les 28 jours.

L'azacytidine était associée à des injections de lymphocytes du donneur chez 56 patients (43%) et à une thérapie ciblée chez 10 patients (8%).

Les survies globale (OS) et sans événement (EFS) médianes étaient de 53,2 mois (IC95%, 47-NA), et 52,6 mois (IC95%, 45-NA) respectivement. L'OS et l'EFS à 2 ans étaient de 78% (IC95%, 69-85) et 71% (IC95%, 61-79). Trente patients (23%) ont rechuté, à un délai médian de 11 mois (IQR, 7-20) de l'allogreffe. L'incidence cumulée de rechute était de 13% à 12 mois et 22% à 24 mois.

Les facteurs associés à une OS inférieure en analyse univariée étaient l'âge de moins de 40 ans (p=0,011), l'absence de maladie du greffon contre l'hôte (GvH) chronique (p=0,0021) et un délai inférieur à 12 mois entre l'allogreffe et la rechute (p=0,0001), ce dernier paramètre étant le seul facteur associé à l'OS en analyse multivariée (p=0,017). L'âge inférieur à 40 ans (p=0,0004), le nombre de lignes de traitement pré-allogreffe (p=0,0185) et l'absence de GvH chronique (p=0,0003) étaient associés à une moins bonne EFS en analyse multivariée.

Trente-quatre patients ont présenté des effets indésirables imputables à l'azacytidine : cytopénies (11%), altération de l'état général (4%), infections (3%), poussées de GvH (9%) et troubles digestifs (2%). Le traitement par azacytidine a été interrompu précocement chez 49 patients (38%) pour rechute (n=20), GvH (n=14), toxicité du traitement (n=9), ou infection (n=5). Treize patients (10%) sont décédés sans avoir rechuté. L'incidence cumulée de mortalité non liée à la rechute était de 8% à 24 mois.

Discussion/Conclusion

Cette étude rapporte l'expérience des centres de la SFGM-TC de l'utilisation d'un traitement par azacytidine en post-allogreffe pour des patients atteints de LAM ou SMD à haut risque de rechute. Notre étude suggère que ce traitement est faisable et bien toléré. La survie observée semble également favorable avec taux de survie à 2 ans de 78% et un taux de rechute de 23%.

Ces résultats doivent être confirmés, notamment en appariant ces patients à une cohorte de patients n'ayant pas reçu de traitement préventif afin de mieux évaluer l'impact de ce traitement sur la survie.

Allogreffe clinique pédiatrie

P-20

PLACE DU TRESOSULFAN DANS LES ALLOGREFFES DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (CSH) PÉDIATRIQUES : PROPOSITIONS DU GROUPE PÉDIATRIQUE DE LA SFGM-TC

OUACHEE CHARDIN Marie (1), JUBERT Charlotte (2), DALLE Jean-Hugues (3), BUCHBINDER Nimrod (4), RIALLAND Fanny (5), BRUNO Bénédicte (6), POCHON Cécile (7), PAILLARD Catherine (8), SIRVENT Anne (9), STERIN Arthur (10), GANDEMER Virginie (11), PLANTAZ Dominique (12), NEVEN Bénédicte (13), MECHINAUD Françoise (3)

(1) IHOPE, LYON, FRANCE ; (2) CHU, Bordeaux, FRANCE ; (3) Robert Debré, Paris, FRANCE ; (4) CHR, Rouen, FRANCE ; (5) CHR, Nantes, FRANCE ; (6) CHR, Lille, FRANCE ; (7) CHU, Nancy, FRANCE ; (8) CHU, Strasbourg, FRANCE ; (9) CHR, Montpellier, FRANCE ; (10) La Timone, Marseille, FRANCE ; (11) CHU, Rennes, FRANCE ; (12) CHU, Grenoble, FRANCE ; (13) Necker, Paris, FRANCE

Résumé

Le Tréosulfan constitue chez l'enfant âgé de plus d'un mois une option thérapeutique de conditionnement à intensité réduite, si associée à la Fludarabine (Treo/Flu) et myélo-ablatif si associé en plus au Tiohepa (F-T-TT)

Il a été approuvé par l'EHA et par l'HAS chez l'enfant de plus d'un mois atteint de pathologies malignes.

Il a une efficacité myéloablative, anti-néoplasique, et immunosuppressive. Il est associé à une diminution de la mortalité non liée à la rechute (NRM).

Il est administré chez l'enfant à la dose de 10 à 14 g/m²/j en fonction de la surface corporelle, pendant 3 jours, pour une dose totale de 30 à 42 g/m².

L'efficacité et la tolérance du Tréosulfan ont été évalués dans les pathologies hématologiques malignes de l'enfant par un essai de phase II en association avec la Fludarabine et le Tiohepa chez 65 enfants.

La toxicité principale de ce conditionnement est cutanéomuqueuse (43% de mucite > 3 et toxicité cutanée de 12.3%). Une seule maladie veno-occlusive a été observée.

Le chimérisme complet à J+ 28 était de 98.4 %.

La NRM à 36 mois était de 3.1 % ,l'incidence des rechute de 21.7 %, la survie globale de 83% et l'EFS de 73.6 %.

L'incidence des GVHD aigue de grade II- IV était de 26.6 %, et des GVHD chronique de 25.8%.

Le conditionnement par F-T-TT pourrait donc être proposé aux enfants allo-greffés pour LAM et non inclus dans le protocole MyeChild.

Les résultats du protocole FORUM en LAL ne permettent pas de recommander ce conditionnement chez l'enfant de plus de 36 mois où le conditionnement basé sur la TBI reste de référence.

L'EWOG-MDS recommande le conditionnement par F-T-TT pour les cytopénies réfractaires avec monosomie 7, del(7p) ou avec ≥ 2 aberrations avec une OS d'environ 90 %, supérieure à l'OS de 75 % du conditionnement par Busulfan/Cyclophosphamide (Bu/Cy).

Pour les cytopénies réfractaires sur moelle hypocellulaire avec un caryotype normal, le conditionnement par Tréo/Flu est recommandé pour améliorer la prise de greffe.

Le conditionnement basé sur le Treosulfan n'a pas été approuvé pour les pathologies non malignes.

En raison de la toxicité hépatique moindre du Tréosulfan, le conditionnement par F-T-TT a été choisi pour les greffes de Thalassémie majeur avec un score de Pesaro de classe III - HR.

50 patients classe III-HR ont ainsi été greffés et comparés à une cohorte historique (Bu/Cy).

L'OS et l'EFS étaient supérieurs (86,6% vs 39,4% p=0.002 et 77,8% vs 32,4% p = 0.003). L'utilisation de PBSC améliore le chimérisme et n'était pas associée à une augmentation de GVHD aigue ou chronique.

Le conditionnement par F-T-TT a aussi été utilisé pour les 2^{èmes} greffes de Thalassémie majeure avec des résultats supérieurs d'EFS si comparés aux autres conditionnements non Tréo.

Pour les pathologies héréditaires de l'immunité, les guidelines de l'EBM/ESID proposent deux conditionnements basés sur le Tréosulfan (F-T-TT et Treo/Flu).

Une étude de phase II (MC-FludT16/NM) est en cours et compare le conditionnement à base de Tréosulfan au conditionnement à base de Busulfan dans les pathologies non malignes de l'enfant.

Le conditionnement par Tréosulfan peut être aussi proposé dans les situations de 2^{ème} allogreffe après conditionnement myélo-ablatif par Busulfan.

Il existe donc des indications en pathologies malignes et non malignes de l'enfant, dans des contextes d'atteinte d'organes hépatiques ou pulmonaires contre indiquant un MAC standard, et dans les 2^{ème} allogreffe après conditionnement par Busulfan.

Autogreffe

P-21

UTILISATION DU PLERIXAFOR DE SAUVETAGE PER-PROCÉDURE AU COURS D'UNE CYTAPHÉRÈSE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES AUTOLOGUES APRÈS ÉCHEC DE MOBILISATION PAR G CSF, À PROPOS D'UN CAS

GIRAUD Christine (2), THEVENOT Florian (1), CHESNEL-SANTURETTE Catherine (1), SAUTET Gisèle (1), DEUTSCH Hélène (2), LAFARGE Xavier (1)

(1) EFS NVAQ, Poitiers, France ; (2) CHU , Poitiers, FRANCE

Introduction/Objectif

L'usage du plerixafor s'est généralisé en complément du GCSF en cas d'échec de mobilisation des cellules souches périphériques (CSP) autologues par GCSF seul. L'AMM préconise le prélèvement par aphérèse entre 6 et 11H suivant l'injection, ce qui implique en pratique un délai supplémentaire de un jour par rapport à la constatation de l'échec de mobilisation. Ce délai n'est pas toujours compatible avec la disponibilité du malade ou du service d'aphérèse.

Matériel & Méthode

Un enfant de 3 ans (14kg, 101 cm, VST 980ml) présentant un Neuroblastome cervico-thoracique de haut risque justifie d'une autogreffe de CSP à ne pas décaler en raison du pronostic péjoratif ; mobilisé par lénograstim® 10µg/kg 2 /jour de J1 à J5. A J5 les CD34+ sont à 62/mm³ mais échec de recueil de CSP sur voies périphériques sur SPECTRA OPTIA Terumo. Pose rendue nécessaire d'un cathéter fémoral pour recueil de CSP sous G-CSF même dose ; à J6, une heure après le début de l'aphérèse, l'équipe apprend que les CD34 ont baissé depuis la veille à 32/mm³, laissant augurer une collecte insuffisante (<2,5.10⁶ CD34/kg) au regard du greffon souhaité (>5.10⁶ CD34/kg). Une injection sous-cutanée immédiate de plerixafor® 0.24 mg/kg en sauvetage est décidée (AMM pédiatrique mai 2019). En vue d'un rendement optimal, 3 masses sanguines totales sont traitées, en tenant compte des pertes d'interface, soit un volume sanguin traité de 3349 mL en 283 minutes sur séparateur Spectra Optia Kit 10315 Software CMNC). Le taux de CD34 circulant n'a pas été contrôlé en fin de cytophérèse.

Résultats

Le prélèvement est bien toléré ; Le volume prélevé est de 145mL, Le greffon obtenu de 8,22.106 CD34 viables/kg. Autogreffe de CSP le 17/8/2020 après conditionnement Busilvex Melphalan et rendement post décongélation : 77%. Délai trop court à soumission de l'abstract pour évaluer l'évolution clinique post greffe.

Discussion/Conclusion

Après l'injection SC, le pic de CD34 a lieu normalement entre 6h à 11h, mais le pic de plerixafor sanguin est observé après 30 min seulement et le taux de CD34 augmente rapidement après. L'aphérèse ayant duré presque 4 heures après injection, ce délai est compatible avec une mobilisation rapide des cellules pendant l'aphérèse entraînant une richesse importante du greffon, et expliquant une efficacité de collecte aberrante de 1,26 calculée sur la base de 32 CD34+/mm³. La richesse obtenue, étant donné les performances habituelles de la machine, correspondrait plutôt à des CD34+ circulants initiaux d'environ 200/mm³.

Les recueils de CSP sont possibles après injection de sauvetage de plerixafor en SC en début d'aphérèse. Les collectes des patients atteints de myélomes sont difficiles avec les nouvelles thérapeutiques et plusieurs prélèvements peuvent être nécessaires pour obtenir des greffons conformes. La mobilisation par le plerixafor en sauvetage pourrait être une solution.

Bibliographie

1. *Accurate prediction of autologous stem cell apheresis yields using a double variable-dependent method assures systematic efficiency control of continuous flow collection procedures.* L. Pierelli, M. Maresca, N. Piccirillo, S. Pupella, M. Gozzer, M. L. Foddai, M. Vacca, G. Adorno, U. Coppetelli, U. Paladini. *126 Vox Sanguinis (2006) 91, 126–134*

P-22

IMPACT DE LA PHOTOBIMODULATION DANS LA MUCITE ORALE CHEZ DES PATIENTS TRAITÉS PAR AUTOGREFFE ET ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOIÉTIQUES

COLLIGNON aude (1), MONTES DE OCA Catalina (1), LE BERRIGAUD/MAYEUX Anne (1), LEGRAND Faezeh (1), NICOLAS Julie (1), RAMPAL Anne Claire (1), ARDITI Floriane (1), DUMONT Charlotte (1), FURST Sabine (1), BLAISE Didier (1)

(1) IPC, Marseille, FRANCE

Introduction/Objectif

La mucite orale est une complication fréquente en post auto et allogreffe de cellules souches conduisant à des douleurs invalidantes, une augmentation de la consommation des antalgiques, de la dénutrition et des complications infectieuses. Environ 40% des patients développent une mucite sévère en post greffe, ce qui en fait un enjeu essentiel dans l'amélioration de la prise en charge globale. Notre objectif est d'évaluer l'impact de la photobiomodulation (PBM) sur l'incidence et la sévérité de la mucite chez ces patients.

Matériel & Méthode

Cette étude rétrospective unicentrique a été conduite sur un groupe de 37 patients traités par PBM, 23 patients autogreffés et 14 patients allogreffés sur une période de 6 mois. Un groupe contrôle concomitant de 34 patients non traités a été analysé sur la même période (26 autogreffes/8 allogreffes). Le détail des conditionnements est fourni dans la table 1. Tous les patients recevaient une prévention de la mucite par bains de bouche. Les séances de PBM

étaient réalisées de manière quotidienne du début du conditionnement jusqu'à la résolution complète de la mucite, via le système CareMin650TM (Laboratoire CTRS, Neomedlight) avec un mode initial préventif (3joules/cm²) puis curatif (6joules/cm²) chez les patients développant une mucite.

Table 1

	Autogreffe			Allogreffe	
	PBM n=23	Sans PBM n=26		PBM n=14	Sans PBM n=8
Melphalan	13 (56%)	14 (54%)	Myeloablatif	7 (50%)	4 (50%)
BEAM	6 (26%)	12 (46%)	BX3	2 (14%)	0
Autres	4 (17%)	0	TBF RIC	5 (36%)	4 (50%)

*Melphalan : 200mg/m²

* Myeloablatif : BX4, séquentiel

* BEAM : Carmustine 300mg/m², Etoposide 600mg/m², Aracytine 600mg/m², Melphalan 140 mg/m²

* Autres : Edoxan-TBI, Thiotepa-Busulfan, Thiothepa-busulfan-Endoxan

Détails des conditionnements administrés dans l'étude

Résultats

Table 2. Parmi le groupe traité, 5 patients n'ont développé aucune mucite (14%), aucun patient n'a développé de mucite de grade 4 et 10 patients (27%) ont présenté une mucite sévère de grade 3. Le grade médian de mucite était de 2. La médiane d'apparition de la mucite était de 5 jours post réinjection pour les patients autogreffés et de 7 jours pour les patients allogreffés, avec une durée médiane de mucite de 8 et 12 jours respectivement. Dans le groupe autogreffé, 5 patients (20%) n'ont développé aucune mucite contre seulement 1 patient (4%) dans le groupe contrôle non traité. Une mucite de grade 3 était retrouvée chez 4 patients (17%) du groupe traité versus 11 patients (42%) du groupe contrôle. Le nombre de patients traités par PBM ayant reçu des antalgiques de palier 3 était de 11 (78%) avec durée médiane de consommation de 6 jours. Parmi les patients allogreffés traités, tous les patients ont développé au moins une mucite de grade 1. Six patients (43%) ont présenté une mucite de grade 3 contre 4 patients dans le groupe non traités (50%). Le nombre de patients traités par PBM ayant reçu des antalgiques de palier 3 était de 15 (65%) avec durée médiane de consommation de 9 jours.

Table 2

	Autogreffés		Allogreffés	
	Groupe PBM	Groupe non traité	Groupe PBM	Groupe non traité
Nombre de patients	23	26	14	8
Grade médian	2 (0-3)	2 (0-3)	2 (1-3)	2 (0-3)
G0	5 (20%)	1 (4%)	0	1 (12%)
G1	4 (17%)	5 (19%)	3 (21%)	3 (37%)
G2	10 (43%)	9 (35%)	5 (36%)	0
G3	4 (17%)	11 (42%)	6 (43%)	4 (50%)
Durée médiane	8 jours (3-18)	8 jours (3-20)	12 jours (6-22)	10 jours (2-14)
Médiane d'apparition	J5 (J1-J9)	J4 (J0-J7)	J7 (J0-J13)	J6 (J6-J12)
Durée médiane de consommation des antalgiques de palier 3	6 jours (4-14)	8 jours (2-12)	9 jours (7-20)	9 jours (6-14)

Discussion/Conclusion

Notre analyse préliminaire semble démontrer une diminution de l'incidence de la mucite dans le groupe des autogreffes traités par PBM (77% tout grade confondu versus 96% dans le groupe non traités) et une diminution de la sévérité de la mucite sévère (17% versus 42%). Présentement nous ne mettons pas en évidence de bénéfice dans le groupe des allogreffés. L'analyse de la consommation des antalgiques semble plus ardue du fait d'une intrication avec la mucite pharyngée et de la mucite digestive non ciblées par la PBM. Des analyses concernant l'évolution de l'échelle visuelle analogique en lien avec les douleurs buccales sont en cours.

La PBM est une option intéressante dans la prise en charge de la mucite buccale en post greffe autologue, permettant une réduction de l'incidence des mucites sévères. Une analyse en sous-groupe en fonction de l'intensité du conditionnement sera réalisée avec un nombre de patients plus important.

P-23

IMPACT DE LA MOBILISATION PAR ENDOXAN® SUR LA QUALITÉ DES GREFFONS DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES AUTOLOGUES.

LAROYE Caroline (1), MARTIN Charlene (1), CAMPIDELLI Arnaud (1), MATHIEU Suzanne (1), GAUTHIER Mélanie (1), BENSOUSSAN Danièle (1), DECOT Véronique (1)

(1) CHRU Nancy, Vandoeuvre, FRANCE

Introduction/Objectif

L'unité de Thérapie Cellulaire du CHRU de Nancy cryoconserve chaque année environ 300 recueils de cellules souches hématopoïétiques prélevés à visée d'autogreffes chez les patients des services d'hématologie adulte et d'oncohématologie pédiatrique du CHRU de Nancy et d'hématologie adulte du CHR de Metz. Ces recueils de cellules souches sont mobilisés par facteur de croissance type G-CSF (Zarzio®) associé ou non à une chimiothérapie par cyclophosphamide (Endoxan®).

Matériel & Méthode

Afin d'évaluer l'impact de la chimiothérapie sur la mobilisation, nous avons effectué une analyse rétrospective comparative sur les recueils de cellules souches périphériques mobilisés avec (n= 183) et sans Endoxan® (n=176) et sur les greffons correspondants (n=78 et 69 respectivement). Les paramètres retenus pour cette analyse comparative ont été : le pourcentage de polynucléaires déterminé par cytométrie en flux avant congélation (BD FACS Lyric), la viabilité mesurée avec le 7-AAD par cytométrie, le rendement de décongélation des cellules nucléées totales (CNT) ainsi que la viabilité et le rendement de décongélation des cellules souches CD34+ (technique simple plateforme, BD FACS lyric).

Résultats

Les résultats de cette analyse ont montré que le taux de polynucléaires était significativement plus élevé dans les recueils mobilisés par Endoxan® (31.18% vs 15.01% ; p<0.0001). La viabilité des CNT et le rendement à la décongélation étaient significativement plus faibles dans le groupe Endoxan® (viabilité 65.38% vs 74.4% ; p<0.0001 ; rendement : 65.38% vs 74.4% ; p<0.0001). La viabilité moyenne des cellules CD34+ et le rendement à la décongélation n'ont pas montré de différence entre les 2 groupes.

Discussion/Conclusion

L'Endoxan® n'apporte pas de bénéfice significatif par rapport aux protocoles de mobilisation

classique. Il enrichit significativement les recueils en polynucléaires qui affectent la viabilité totale à la décongélation

P-24

LA QUALITÉ BIOLOGIQUE ET CLINIQUE DES GREFFONS AUTOLOGUES DE PHS CONGELÉS ET CONSERVÉS À -80°/URF EST COMPARABLE À CELLE DE GREFFONS AUTOLOGUES DE PHS CONGELÉS ET CONSERVÉS EN AZOTE/CRF.

BLANDIN Lucie (1), **HALLE Pascale (1)**, DUMARTY Marie (1), BONNET Joris (1), CHALETEIX Carine (1), BERGER Marc (1), VEYRAT MASSON Richard (1), BAY Jacques Olivier (1), KANOLD Justyna (1)

(1) CHU Clermont Ferrand- Site Estaing, Clermont Ferrand, FRANCE

Introduction/Objectif

A Clermont Ferrand, depuis 1991, nous utilisons deux techniques de cryoconservation et stockage des PHS : la technique dite « classique » dans l'azote et la technique originale à -80°C. Nous avons précédemment démontré que cette technique plus simple et moins onéreuse permet une préservation des capacités fonctionnelles des PHS, une toxicité très réduite et une récupération hématologique à court et long terme satisfaisante. Dans cette étude, pour la première fois, **nous comparons les 2 techniques pour le même produit (issu d'une seule aphérèse) dans une série homogène de patients atteints d'un myélome.**

Matériel & Méthode

61 PHS (50 pts) ont été séparés et congelés avec les 2 techniques : 1/ dans azote avec 10 % de DMSO, une descente en température contrôlée (CRF) et un lavage à la décongélation et 2/ à -80°C avec 3,5% de DMSO, sans descente en température contrôlée (UCF) et sans lavage. Une analyse multivariée a été effectuée ajustée sur la durée de stockage des PTC, sur les données biologiques et cliniques.

Résultats

La médiane de conservation des PHS est de 1.8 mois [0.3-6.6] pour la 1^{ère} greffe (61 produits -80°C/URF) et de 7 mois [0.9-82] pour la 2nd (61 produits azote/CRF) ($p < 0.001$). Les résultats biologiques et cliniques pour les deux types de conservation sont montrés dans le tableau 1. On n'observe aucune corrélation des données biologiques des PTC avec : l'âge, le nombre et type de cure de chimiothérapie et la mobilisation (facteurs de croissance seuls ou mixte). Des corrélations modérées à faibles sont observées entre: 1/ les Rdt CD34+ et la concentration CNT congelée ($r = -0.27$) pour CRF mais pas pour URF ; 2/ les Rdt CNT et viabilité CNT avec d'une part le % de PN plus important pour la congélation URF ($r = -0.45$ et -0.47) que pour la congélation CRF ($r = -0.4$ et $r = -0.39$), et d'autre part avec la concentration CNT congelée moins forte pour URF que pour CRF ($r = -0.37$ et $r = -0.46$). Une corrélation modérée est obtenue entre les PN et la clonogénicité pour CRF ($r = -0.46$) mais pas pour URF ($r = -0.22$). Malgré les différences significatives CNT et CD34+ décongelés, on observe aucune différence ni pour la sortie d'aplasie, ni pour la durée d'hospitalisation. L'ensemble de l'analyse statistique ne montre aucune corrélation entre les données de sortie d'aplasie et les CNT et CD34+ greffés natifs ou décongelés.

Tableau 1	-80°C / URF	Azote / CRF	P
Décongélation PTC (n= 61)			
Rendement CNT (%)	79 (31-105)	69 (21-128)	0.006
Viabilité CNT (%)	76 (30-96)	70 (26-92)	< 0.001
Rendement CD34+ (%)	102 (33-144)	88 (11 – 126)	0.015
Clonogénicité (%)	11.2 (0.6-32)	7 (0.2-23)	0.001
Données biologiques PTC greffés (n=47)*			
CD34+ natifs x10 ⁶ /kg	3.8 (2.6-9.2)	4.2 (2.7-9.2)	0.1
CNT natif x10 ⁶ /kg	5.6 (3-14)	5.2 (3-16)	0.73
CD34+ décongelés x10 ⁶ /kg	3.7 (1.7-10.3)	2.9 (0.5-8.9)	P<0.001
CNT décongelés x10 ⁶ /kg	4.3 (2-11)	3.4 (1-18)	P=0.001
Grefe (n= 47) *			
PNN > 0.5 G/L	12 (6-19)	12 (9-28)	0.73
Plq > 20 G/L	10 (0-15)	10 (0-90)	P=0.82
Plq >50 G/L	13 (11-36)	13 (10-54)	0.59
Durée Hospitalisation	18 (15-32)	17 (13-36)	0.58

* Seules les données existantes pour les patients qui ont eu une double greffe (-80°/UCF et azote/CRF) ont été comparées

Discussion/ Conclusion

Discussion/conclusion : On observe des différences très significatives entre les 2 techniques sur les données biologiques des PTC décongelés en faveur de -80°C/URF. Cependant, nous confirmons que la qualité des greffons et la reconstitution hématologique à court terme (< 1 an) est comparable pour les PHS congelés soit à -80°C/URF ou azote/CRF avec des pertes cellulaires moindre pour URF et l'avantage de ne pas nécessité de lavage. La congélation à -80°C/URF pourrait être proposée pour les autogreffes et pour les allogreffes congelées pour un délai de < 1 an (Covid donneur) et pour les PCE.

P-25

RÉSULTATS DE L'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS LE TRAITEMENT DU LYMPHOME DE HODGKIN : EXPÉRIENCE DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE DE CASABLANCA

RIDA Fatima Ezzahra (1), HARRACH Asmaa (1), MOUAYAD Habiba (1), KHOUBILA Nissrine (1), CHERKAOUI Siham (1), LAMCHAHAB Mouna (1), QACHOUH Meryem (1), MADANI Abdellah (1), RACHID Mohamed (1)

(1) le centre hospitalier universitaire IBN Rochd , Hopital 20 Aout 1953 , casablanca , MAROC

Introduction/Objectif

Le lymphome de Hodgkin touche des sujets jeunes, et la première ligne de traitement combinant chimiothérapie et éventuellement radiothérapie permet de guérir plus de 80% des patients. En revanche, le groupe restreint de patients ayant un lymphome réfractaire primaire ou en rechute après la première ligne de traitement a un pronostic sombre, avec une survie globale médiane de 50%. Le traitement standard chez ces patients est la chimiothérapie de rattrapage suivie d'une autogreffe des cellules souches (AGCS). Cette approche peut guérir 50 à 55% des patients en rechute. Le but de cette étude est d'analyser les résultats de l'AGCS dans le traitement du LH réfractaire.

Matériel & Méthode

Etude rétrospective monocentrique de janvier 2004-décembre 2019, incluant tous les patients ayant bénéficié d'un AGCS 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 15 µg/kg/jour pendant 5 jours et le régime de conditionnement était du type BEAM ou CBV.

Résultats

Durant la période d'étude 345 AGCS ont été réalisés, dont 26% (n=92) étaient des LH. L'âge médian au moment du diagnostic était de 26 ans [4-65 ans] avec une prédominance masculine sex ratio à 1,5. 81% des patients présentaient un stade avancé d'Ann arbor (III-IV), 31% avaient un bulky initialement. Pour le statut avant l'autogreffe, 11% (n=10) des patients étaient en rémission complète (RC)1, 26%(n=24) en RC2, 11%(n=10) en RC3, 43%(n=38) en rémission partielle (RP) et 13%(n=12) des patients étaient réfractaires. L'AGCS a été réalisée avec cryoconservation dans 98,8% des cas après conditionnement type BEAM et chez un patient sans cryoconservation avec conditionnement type CBV. La médiane de richesse du greffon était de l'ordre de 5.75×10^8 /Kg. La durée médiane de l'aplasie était de 13 jours [6-41]jours. Après une durée médiane de suivi de 352 jours, 51 patients (55%) étaient en RC, 1 en RP, 11 en échec, 11 décès, 15 ont été perdus de vue et 3 patients ont rechuté. La TRM à j100 était de l'ordre de 11%

Discussion/Conclusion

Des études ont montré que l'AGCS produisait des taux de réponse durables de 50% si les patients atteignaient la RC après traitement de rattrapage ce qui concorde avec notre étude. La chimiothérapie à haute dose et l'AGCS sont devenues la norme de traitement chez les patients présentant une première rechute ou une maladie réfractaire. Le traitement des patients avec une seconde rechute après ASCT est difficile et il est principalement palliatif dans notre contexte. Avec l'avènement de la thérapie ciblée (Brentuximab Vedotin-les inhibiteurs de PD-1), ces derniers ont montré des résultats spectaculaires dans certaines formes graves de lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire, avec une toxicité limitée, ce qui pourrait contribuer à l'avenir à l'objectif de réduction de la toxicité des traitements.

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

P-26

COMPARAISON DES METHODES DE DESERYTHROCYTATION SUR BIOSAFE SEPAX® ET SPECTRA OPTIA® DES MOELLES OSSEUSES EN TRANSPLANTATION ALLOGENIQUE AVEC INCOMPATIBILITE ABO

NASONE Justine (1), DE OLIVEIRA Caroline (1), DESNOS Aurélie (1), CHANTRE Elisabeth (1), HUBERT Valérie (1), ROBERT Isabelle (1), DE SOUSA VIOLANTE Philippe (1), LARGHERO Jérôme (1), FAIVRE Lionel (1), MEBARKI Miryam (1), CRAS Audrey (1)

(1) AP-HP, Paris, FRANCE

Introduction/Objectif

La désérythrocytation permet de prévenir les réactions hémolytiques lors de greffes de moelle osseuse allogénique présentant une incompatibilité ABO majeure. Cette étude compare 2 méthodes de désérythrocytation réalisées sur Biosafe Sepax® (GE Healthcare) et Spectra Optia® (Terumo BCT).

Matériel & Méthode

La moelle osseuse est prélevée sous anesthésie générale au niveau des crêtes iliaques postéro-supérieures. Les cellules sont recueillies dans des poches contenant du CPDA (Citrates, Phosphate, Dextrose, Adénine) et du sérum physiologique hépariné (Héparine CHOAY 25000UI), puis transportées à l'unité de thérapie cellulaire. Le procédé débute par

une filtration des cellules (filtre 200µM, Becton Dickinson). Avec la méthode sur Sepax, une étape intermédiaire de réduction de volume est réalisée sur Cobe 2991. Puis, la désérythrocytation est effectuée sur Sepax (kit Sepax CS 900.2) ou sur Optia (kit Spectra Optia IDL Set et kit accessoire de traitement de moelle osseuse).

Les contrôles qualité sont réalisés avant et après désérythrocytation. Le volume est mesuré sur une balance étalonnée. La numération en cellules nucléées totales (CNT) et l'hématocrite sont mesurées sur un appareil de numération (ACT-5Diff, Beckman Coulter). Les quantités de cellules CD34+ et cellules CD3+ viables sont mesurées par cytométrie en flux (Navios, Beckman Coulter) après immunomarquage CD34+/CD45+ ou CD3+/CD45+ et ajout du marqueur de viabilité 7-AAD.

Les sorties d'aplasie sont définies par des polynucléaires (PNs) supérieurs à 0,5G/L pendant 3 jours consécutifs et des plaquettes (PQs) supérieurs à 20G/L pendant 3 jours consécutifs. Les analyses statistiques sont réalisées sur GraphPad Prism® V6.

Résultats

Entre juin 2016 et décembre 2019, 32 désérythrocytations sur Sepax et 33 sur Optia ont été réalisées. Le tableau 1 présente les résultats de contrôle qualité obtenus. Après désérythrocytation, les rendements en CNT, en cellules CD34+ et en cellules CD3+ sont significativement supérieurs avec l'Optia. En moyenne, les sorties d'aplasie en PNs et PQs sont respectivement de 24,6 ± 5,8 jours (n=8) et 27,1 ± 9,0 jours (n=8) avec le Sepax ; et 20,2 ± 9,0 jours (n=31) et 20,8 ± 8,4 (n=26) avec l'Optia. Aucune différence significative n'est mise en évidence entre les 2 méthodes concernant la déplétion en globules rouges (GR ; p=0,10) et les sorties d'aplasie en PNs (p=0,20) et en PQs (p=0,07).

Méthode de désérythrocytation	Sepax	Optia	
	32	33	
	Moyenne ± Ecart-type	Moyenne ± Ecart-type	p-value t-test
Avant transformation			
Age donneur	26,3 ± 2,5	26,3 ± 3,5	NS
Volume (mL)	880,9 ± 92,2	1208,0 ± 74,1	< 0,01 **
Hématocrite (%)	30,0 ± 1,0	28,6 ± 0,7	NS
Volume GR (mL)	269,1 ± 28,5	334,6 ± 21,4	NS
CNT (10 ⁹)	15,7 ± 1,3	20,6 ± 1,5	< 0,05 *
CD34+ (10 ⁶)	186,9 ± 18,1	199,0 ± 17,4	NS
CD3+ (10 ⁷)	166,6 ± 18,2	201,0 ± 15,2	NS
Après transformation			
Réduction de volume (%)	80,7 ± 2,0	85,7 ± 1,3	< 0,05 *
Déplétion GR	98,1 ± 0,3	97,8 ± 0,2	NS
Rendement CNT (%)	32,1 ± 1,6	45,2 ± 2,5	< 0,001 ***
Rendement CD34+ (%)	74,2 ± 3,6	93,9 ± 2,8	< 0,0001 ****
Rendement CD3+ (%)	46,5 ± 2,5	86,7 ± 4,6	< 0,0001 ****

Discussion/Conclusion

Les procédés sur Sepax et Optia, automatisés et en système clos, permettent d'obtenir une déplétion moyenne en GR efficace (98,1% sur Sepax et 97,8% sur Optia) et une sortie d'aplasie inférieure à 28 jours pour les PNs. L'Optia présente l'avantage de préserver la quasi-totalité des cellules CD34+ avec un rendement moyen de 93,9%, significativement supérieur au Sepax. Il nécessite cependant un volume minimal initial de 125mL de GR. Le Sepax, quant à lui, ne peut traiter qu'un volume maximal de 120mL de moelle osseuse par kit et l'étape intermédiaire de réduction de volume expose à un risque supplémentaire de perte cellulaire.

Compte tenu des contraintes spécifiques à chaque équipement, le choix de notre centre s'est porté sur l'utilisation concomitante des 2 méthodes : l'Optia en priorité pour optimiser la récupération en cellules CD34+, le Sepax uniquement pour les moelles osseuses ayant un volume initial de GR inférieur à 125mL.

P-27**VALIDATION D'UN ANALYSEUR DE NUMERATION D'HEMATOLOGIE SYSMEX XN-350 DANS LE CADRE DES GREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES ET DES MATIERES PREMIERES DE DEPART POUR LA FABRICATION DES CAR-T CELLS**

DENIAUX Marion (1), DE SOUSA VIOLANTE Philippe (1), CRAS Audrey (1), MOSCA Matthieu (2), NASONE Justine (1), LARGHERO Jérôme (1), MEBARKI Miryam (1), **FAIVRE Lionel (1)**

(1) APHP, PARIS 10, FRANCE ; (2) Sysmex, Roissy, FRANCE

Introduction/Objectif

L'analyseur de numération d'hématologie XN-350 de Sysmex a été développé pour l'analyse à faible cadence de sang veineux. Il possède cependant des caractéristiques techniques qui pourrait permettre de caractériser les greffons hématopoïétiques ainsi que les matières premières de départ pour la fabrication des CAR-T Cells. L'objectif de ce travail était de vérifier les paramètres analytiques de l'automate pour ces produits selon la norme ICHQ2(R1).

Matériel & Méthode

La validation analytique a porté sur les cellules nucléées totales (CNT), l'hématocrite (Ht) et les plaquettes (Plq) sur : cytophères fraîches et décongelées, moelles osseuses, sangs de cordon frais et décongelés. Les paramètres analytiques étaient : répétabilité, fidélité intermédiaire, comparaison de méthode (vs ACT5DIFF Beckman), étendue de mesure et contamination inter-échantillon.

Résultats

CNT : Les coefficients de variation (CV) pour la répétabilité et la fidélité intermédiaire sont inférieurs à 5% (Tableau 1), sauf pour les sangs de cordon décongelés. La comparaison de méthode montre des différences significatives pour les cytophères fraîches et la moelle osseuse. L'étendue de mesure permet de couvrir les besoins de l'ensemble des produits de 1 à 500 G/L ($r^2 > 0.99$). La contamination inter-échantillon est de 0.11%.

Ht : Les CV pour la répétabilité et la fidélité intermédiaire sont inférieurs à 5%. La comparaison de méthode montre des différences significatives pour les cytophères fraîches et décongelées. L'étendue de mesure permet de couvrir l'utilisation de l'ensemble des produits de 1 à 60% ($r^2 > 0.99$). La contamination inter-échantillon est de 0.5%.

Plq : Les CV pour la répétabilité et la fidélité intermédiaire sont inférieurs à 5%, sauf pour les sangs de cordon décongelés et les moelles osseuses. La comparaison de méthode montre des différences significatives pour les cytophères fraîches, décongelées et le sang de cordon décongelé. Les étendues de mesure vont de 11 à $5286 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$ ($r^2 > 0.98$). La contamination inter-échantillon est de -0.7%.

CNT													
Produit	Contamination	Niv	Répétabilité		Fidélité intermédiaire		Comparaison ACT5DIFF/XN-350			Etendue de mesure			
			CV (%)	n	CV (%)	n	Différence	n	T test (p)	r ²	Gamme	r ²	
Cyta fraîche			<250	1,39%	10	3,51%	7	-10,90%	20	6,10E-06	0,9979	1 à 500 G/L	0,9979
			>250	2,81%	7	1,60%	8						
Cyta dec	0,11%		/	0,46%	10	0,75%	7	-3,60%	10	8,34E-02	0,9920	30 à 300 G/L	0,9975
			MO	1,42%	10	3,20%	7						
SC frais			/	1,12%	10	1,56%	8	-6,80%	10	8,64E-02	0,9986	2 à 19 G/L	0,9976
SC dec			/	2,78%	10	6,10%	8	-7,10%	7	1,34E-01	0,9069	2 à 20 G/L	0,9926

Hématocrite												
Produit	Contamination	Niv	Répétabilité		Fidélité intermédiaire		Comparaison ACT5DIFF/XN-350			Etendue de mesure		
			CV (%)	n	CV (%)	n	Différence	n	T test (p)	r ²	Gamme	r ²
Cyta fraîche			2,13%	10	3,04%	7	-59,0%	10	9,26E-07	0,2311	1 à 3%	0,9958
			3,69%	17	4,81%	7						
Cyta dec	0,5%		0,74%	10	3,36%	7	-0,2%	10	0,87	0,9484	2 à 19%	0,9994
			MO	0,90%	10	1,09%						
SC dec			1,58%	10	2,61%	8	-1,0%	7	0,94	0,6222	1 à 11%	0,9982

Plaquette												
Produit	Contamination	Niv	Répétabilité		Fidélité intermédiaire		Comparaison ACT5DIFF/XN-350			Etendue de mesure		
			CV (%)	n	CV (%)	n	Différence	n	T test (p)	r ²	Gamme	r ²
Cyta fraîche			1,23%	10	3,54%	7	2,41E+05	17	2,11E-03	0,9793	11 à 5286 G/L	0,9988
			2,95%	10	1,94%	7						
Cyta dec	-0,8%		2,90%	10	5,63%	7	7,60E+04	10	0,1525	0,0121	30 à 308 G/L	0,9883
			MO	2,87%	10	4,27%						
SC frais			14,97%	10	3,39%	8	1,06E+04	7	0,0202	0,988	17 à 138 G/L	0,9918

Discussion/Conclusion

Les données de validation analytique d'automate de numération d'hématologie sur ces produits étant très peu publiés, il n'existe pas de standards d'acceptabilité. Les paramètres analytiques de répétabilité et de fidélité intermédiaire du XN-350 pour les produits testés sont tous <5%. La seule exception concerne le sang de cordon décongelé, un produit complexe composé d'une proportion importante de polynucléaires et de globules rouges détruits expliquant cette variabilité importante. Nous observons des différences de quantification importantes entre les deux automates s'expliquant par la technologie employée et les algorithmes utilisés. Ces différences sont très élevées pour l'Ht et les Plq. Cependant, selon la littérature, les valeurs d'Ht rendues par les automates de numération sont supérieures à la méthode de référence, en tube capillaire (1). Ainsi, XN-350 semble plus proche de la méthode de référence que son homologue ACT5DIFF. Globalement l'automate possède des linéarités plus adaptées aux produits testés que ses homologues sur le marché. Enfin, la contamination inter échantillon n'a pas d'impact sur les résultats.

L'analyseur Sysmex XN-350 possède des paramètres analytiques intéressants pour permettre de caractériser plus facilement les greffons hématopoïétiques ainsi que les matières premières de départ pour la fabrication des CAR-T Cells.

Bibliographie

1. *Avecilla A. Transfusion. 2016*

P-28

EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DE LA PHOTOPHÉRÈSE EXTRACORPORELLE EN CIRCUIT OUVERT DANS LA PRISE EN CHARGE DU LICHEN PLAN ÉROSIF : UNE SÉRIE DE 5 CAS

CHESNEL SANTURETTE Catherine (1,2), CHARRON Mickaël (1), JACOMET Florence (3), BESSIÈRE Lola (4), MASSON REGNAULT Marie (4), HAINAUT Ewa (4), **GIRAUD Christine (1,2)**

(1) Laboratoire d'Ingénierie cellulaire, EFS NVAQ, Poitiers, FRANCE ; (2) Service Oncologie hématologique et thérapie cellulaire, CHU, Poitiers, FRANCE ; (3) Laboratoire d'immunologie, CHU, Poitiers, FRANCE ; (4) Service de dermatologie, CHU, Poitiers, FRANCE

Introduction/Objectif

Le lichen plan érosif muqueux est une dermatose inflammatoire invalidante et généralement

résistante aux traitements conventionnelles (corticostéroïdes, immunosuppresseurs, rétinoïdes, etc.). La prise en charge par photophérese extracorporelle (PEC) est une alternative thérapeutique immunomodulatrice dont l'efficacité a été décrite dans la littérature [1-8]. Les similitudes immunopathologiques et histologiques de cette pathologie avec la forme cutanéomuqueuse de la GvHD traitée efficacement par PEC confortent ces données. Le Laboratoire d'Ingénierie Cellulaire (LIC) de Poitiers est autorisé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) à effectuer des actes de PEC et CryoPEC (PEC sur cellules congelées, 1 prélèvement pour 3 réinjections) pour les indications de GvHD, lymphome T cutané et rejet de greffe d'organes [9][10]. Actuellement, la prise en charge par cette même technique du lichen plan érosif muqueux s'effectue sous dérogation dans l'attente de l'autorisation ANSM. Nous rapportons dans cette étude les données rétrospectives d'efficacité/tolérance de la PEC/CryoPEC pour 5 patientes du CHU de Poitiers présentant un lichen plan érosif muqueux.

Matériel & Méthode

Trois patientes ont été traitées par PEC uniquement et deux patientes par CryoPEC à un rythme d'une à deux séances par semaine puis espacement selon amélioration (atteintes buccales et génitales). L'efficacité a été évaluée sur le critère de rémission clinique complète (RC) ou partielle (RP) ainsi que sur l'évolution clinique suite à un arrêt/interruption de traitement. Par ailleurs, le test d'inhibition de la prolifération des lymphocytes (BrDu), contrôle qualité (CQ) effectué sur les produits de PEC avant réinjection chez le patient, est un élément supplémentaire pour évaluer l'efficacité *ex vivo* de la technique dans cette indication. Un CQ évaluant la population hématologique et la stérilité du produit est également réalisé.

Résultats

Les cinq patientes d'un âge moyen de 69 ans ont observé une amélioration de leurs lésions après traitement par PEC/CryoPEC aboutissant à 3 RC et 2 RP avec une bonne tolérance générale. Une rechute a été observée pour trois patientes suite à l'arrêt de la PEC/CryoPEC (période de confinement COVID 19) suivie d'une amélioration après reprise des séances. Le test d'inhibition de la prolifération des lymphocytes était conforme à 90 % (PEC/CryoPEC).

Discussion/ Conclusion

Ce retour d'expérience positif encourage le développement de l'indication de lichen plan érosif dans la prise en charge par PEC/CryoPEC. Par ailleurs, si la PEC est habituellement un traitement adjuvant de la GvHD, elle est le plus souvent utilisée en monothérapie dans le cadre du lichen plan érosif ce qui permet d'évaluer directement son efficacité. De plus, la qualité de vie du patient est améliorée en s'affranchissant des effets secondaires des thérapies classiques, notamment immunosuppresseurs ; la CryoPEC permettant également de ne pas interrompre le traitement en cas de contre-indication transitoire au prélèvement.

Bibliographie

1. Bécherel PA, Bussel A, Chosidow O, Rabian C, Piette JC, Frances C. Extracorporeal photochemotherapy for chronic erosive lichen planus. *Lancet* 1998 ; 351:805.
2. Kunte C, Erlenkeuser-Uebelhoer I, Michelsen S, Scheerer-Dhungel K, Plewig G. Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP). *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:889-94.
3. Marchesseau-Merlin AS, Perea R, Kanold J, Demeocq F, Souteyrand P, D'incan M. La photophérese : une alternative thérapeutique aux corticoïdes pour le lichen érosif muqueux corticorésistant. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:209-12.
4. Elewa R, Altenburg A, Zouboulis CC. Recalcitrant severe erosive cutaneous lichen planus treated with extracorporeal photopheresis monotherapy. *Br J Dermatol* 2011;165:441-3.
5. Zingoni A, Deboli T, Savoia P, Bernengo MG. Effectiveness of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of a case of refractory erosive lichen planus. *J Dermatol*

Treat 2010;21:119-21.

6. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, Bussel A, Parquet N, Rabian C, et al. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy : 12 cases. *Br J Dermatol* 2007;156:553-6.

7. Birckel E, Lispker D, Cribier B. Efficacité de la photochimiothérapie extracorporelle dans le traitement du lichen plan érosif : étude rétrospective. *Ann Dermatol Venerol* 2019;0151-9638.

8. Knobler R, Arenberger P, Assaf C et al. European dermatology forum : Updated guidelines on the use of extracorporeal photopheresis 2020 -Part 2. *JEADV* 2020;

9. Merlin E, Hannani D, Veyrat-Masson R et al. Cryopreservation of mononuclear cells before extracorporeal photochemotherapy does not impair their anti-proliferative capabilities. *Cryotherapy* 2011;13:248-255.

10. Merlin E, Jacomet F, D'incan M et al. Use of cryopreserved autologous cells for extracorporeal photochemotherapy: clinical applications. *Transfusion* 2011;3013 1296..1299 *Transfusion* 2011.

P-29

IMPACT DES HÉMOGLOBINOPATHIES SUR L'EXTRACTION DES COUCHES LEUCO-PLAQUETTAIRES LORS DE LA TRANSFORMATION DES GREFFONS MÉDULLAIRES, À PROPOS D'UN CAS.

LAFARGE Xavier (1), COTTO Emmanuelle (1), LETELLIER Catherine (1), JUBERT Charlotte (2), ANGOSO Marie (2), DAZEY Bernard (1)

(1) Etablissement français du sang Nouvelle Aquitaine, Bordeaux, FRANCE ; (2) Centre Hospitalo-Universitaire, site de Pellegrin, Bordeaux, FRANCE

Introduction/Objectif

Les transformations des greffons sont maîtrisées via le suivi systématique d'indicateurs qui permettent de valider la conformité de chaque étape, comme par exemple le rendement in process de récupération des cellules nucléées (CN) présentes dans le surnageant après centrifugation lors de la réduction de volume des greffons médullaires par l'extraction des couches leuco-plaquettaires (CLP). Celui-ci a été retrouvé anormalement bas pour un greffon intrafamilial, faisant craindre une perte excessive de cellules CD34+ et un impact négatif sur l'évolution de la greffe.

Matériel & Méthode

Un greffon médullaire ABO compatible normalement riche devait être congelé après transformation pour une greffe ultérieure pour bêta-thalassémie majeure: receveur homozygote pour mutation bêta° du 1^{er} exon codon 6 DelA (HBB:c.20delA), donneur familial hétérozygote, avec 6% d'hémoglobine A2, VGM 61 fL, TCMH 19 pg. La CLP est extraite sur laveur COBE 2991, équipé d'un kit de lavage TERUMO après centrifugation 6 min à 2800 tr/min. Le plasma puis la CLP sont récupérés à 100mL/min. Les CN sont dénombrées in process sur ABX Pentra 60C+ et les cellules CD34+ a posteriori par Cytométrie en flux en simple plateforme (FacsCalibur°)

Résultats

Le rendement in process pour les CN totales obtenu en temps réel était de 39%, inférieur aux valeurs attendues ; afin d'essayer de récupérer des CN manquantes, l'extraction d'une deuxième CLP est tentée sur la fraction érythrocytaire normalement jetée. La quantité de CN récupérées est négligeable et ne permet pas d'améliorer le rendement total. Dans le doute, toutes les fractions sont échantillonnées pour réalisation d'un contrôle qualité (CQ) puis congelées.

Le CQ indique a posteriori que l'essentiel des cellules mononucléées et des cellules CD34+ se retrouve dans la CLP. Le rendement en CD34 présente une valeur conforme (76%). La perte cellulaire observée dans la CLP concernait donc très majoritairement les polynucléaires (PN) situés dans la fraction érythrocytaire, ce qui est inhabituel. Lors de la greffe, la décongélation de la fraction CLP se déroule de manière conforme avec un rendement en cellules CD34+ viables de 73%, aboutissant à un greffon de 4.4.10⁶ CD34 viables/kg. Reconstitution hématologique de type donneur post greffe à J25 pour les PN, J33 pour les plaquettes.

Discussion/Conclusion

Le rendement in process en CN trouvé non conforme est lié à la présence des PN dans le culot érythrocytaire après centrifugation: ceci est dû à la présence d'un trait thalassémique chez le donneur, car l'hypochromie diminue la densité des hématies; les PN sont alors moins bien séparés des hématies après centrifugation et donc moins bien extraits dans la CLP. Inversement, l'hémoglobine S de la drépanocytose augmente la densité des hématies. Dans le cas décrit, le rendement de récupération cellulaire était non conforme pour les CN totales (du fait de la perte de PN), mais pas pour les cellules CD34+. Il n'y a pas eu d'impact significatif sur la richesse en cellules CD34+ et sur la sortie d'aplasie. L'existence d'une hémoglobinopathie dans le contexte d'une greffe familiale doit être prise en compte ; Les valeurs de référence pour les indicateurs peuvent ne plus être applicables. La densité diminuée des hématies induit une diminution du rendement de la récupération in process des CN totales mais pas des cellules CD34+.

Bibliographie

1. Embury SH, et al. *J Clin Invest.* 1984 Jan;73(1):116-23.

P-30

L'AJOUT D'ALBUMINE N'EST PAS INDISPENSABLE À LA CONGÉLATION EN DMSO DES GREFFONS CELLULAIRES.

DAZEY Bernard (1), LETELLIER Catherine (1), COLOMBAT Marie (1), COUCHOURON Anne (1), **LAFARGE Xavier (1)**

(1) EFS Nouvelle Aquitaine, Talence, FRANCE

Introduction/Objectif

L'albumine humaine à 4% (AH) issue du fractionnement du plasma est régulièrement utilisée comme substitut plasmatique et comme diluant du DMSO lors de la congélation des greffons cellulaires, notamment en vue de greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ce médicament présente régulièrement des tensions d'approvisionnement, en lien avec ses utilisations multiples. Il est donc nécessaire de réévaluer l'obligation d'utiliser l'AH pour la congélation des cellules, afin de se soustraire à ces tensions d'approvisionnement et de le réserver à l'usage thérapeutique qui est prioritaire (échanges plasmatiques...)

Matériel & Méthode

Dix échantillons de sangs placentaires (SP) ont été congelés en 2 poches selon deux groupes : 5 en tant que contrôle selon les conditions habituelles : les SP sont ajustés à un volume total de 125 mL par ajout si nécessaire d'AH, puis dilués au demi en cryomédium (DMSO 20% dilué en AH). 5 SP sont traités de manière similaire mais en solution NaCl 0.9% en substitution de l'AH. Après décongélation, les cellules sont lavées d'une manière identique pour les deux conditions de congélation en hydroxyéthyl amidon 6% puis par une solution de NaCl/AH/ACDA (60/30/10% Vol/vol) et remises en suspension dans environ 290

mL de cette solution. Les volumes, les cellules viables totales et exprimant le CD34 sont déterminées avant et après congélation/décongélation afin de déterminer les rendements.

Résultats

Entre les deux groupes de SP (AH et NaCl), les données initiales étaient similaires: volumes à réception (123 vs 118 mL), cellules nucléées totales (13.8 vs 12.1 G/L). Les rendements en cellules viables ne sont pas significativement différents, aussi bien pour les cellules totales (75% vs. 75%) que pour cellules CD34+ (63% vs. 67%).

Discussion/Conclusion

La signification de ces résultats est-elle extrapolable aux autres greffons, CSH de sang périphérique, DLI ? Etant donné la présence d'un hémocrite conséquent pour les SP, le volume de cryomédium rajouté lors de la dilution au demi, au regard du volume de plasma natif, est bien plus élevé que pour les produits d'aphérèse (dont l'hémocrite est très faible). Puisque les protéines plasmatiques (y compris l'AH rajoutée) se distribuent dans le surnageant seulement (et pas dans la fraction globulaire), le modèle de la congélation des SP selon ce protocole implique une concentration protéique avant congélation beaucoup plus faible, et peut donc être considéré comme un « worst-case » de facto informatif pour la congélation des produits d'aphérèse (ceci d'autant que la protidémie néonatale est physiologiquement plus faible). Il faut considérer la persistance d'un volume non négligeable de plasma, qui permet de maintenir une concentration finale en protéines certes diminuée (estimée ici à 32 versus 56 g/L pour les CSP ou DLI adultes), mais non négligeable. Le faible temps de contact des cellules dans ce milieu hypoprotéiné avant congélation participe certainement également à l'absence d'impact sur le rendement en cellules viables. La présence d'AH ne semble pas indispensable dans le cryomédium pour la congélation des greffons cellulaires, ce qui incite à modifier les procédés. Néanmoins, l'essentiel de l'utilisation de l'AH a lieu lors de la décongélation et elle semble nécessaire à la conservation du produit décongelé. Sa substitution par une autre macromolécule (HES ? Gélatine ?) devrait être testée.

P-31

VALIDATION DU CONGELATEUR PROGRAMMABLE DIGITCOOL® (CRYOBIOSYSTEM) POUR LA CRYOCONSERVATION DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ET CELLULES MONONUCLEES

NASONE Justine (1), JULIEN Margot (1), CHANTRE Elisabeth (1), LARGHERO Jérôme (1), FAIVRE Lionel (1), MEBARKI Miryam (1), CRAS Audrey (1)

(1) AP-HP, Paris, FRANCE

Introduction/Objectif

La cryoconservation permet d'assurer une conservation de longue durée pour les cellules souches hématopoïétiques (CSH) et les cellules mononuclées (CMN). Pour cela, l'utilisation d'automate de descente en température contrôlée est recommandée. Ce travail présente la validation de l'automate Digitcool®.

Matériel & Méthode

Les cellules utilisées sont des CMN issues de résidus de cytophérèse (n=4) et des CSH de sang placentaire (n=10) ou issues du sang périphérique (n=3). La congélation est réalisée dans des poches CRYOMACS® 750 et 250 (Miltenyi) pour des volumes respectifs de 150 et 40mL, ou dans des poches SEPAX® (Cytiva) de 25mL. La solution de cryoconservation est composée de 10% (v/v) de diméthylsulfoxyde (DMSO, Wak-Chemie) et de Voluven®

(Hydroxyéthylamidon). La descente en température est réalisée sur Freezal® (Air Liquide) ou sur MiniDigitcool® (CryoBioSystem).

Les contrôles qualité sont réalisés sur un échantillon avant ajout de la solution de cryoconservation et sur un échantillon après décongélation ± lavage. La numération en cellules nucléées totales (CNT) est mesurée sur XN-350 (Sysmex). Les rendements sont calculés à partir des quantités de cellules CD34+ et CD3+ viables, mesurées par cytométrie en flux (Navios, Beckman Coulter) après immunomarquage CD34+/CD45+ ou CD3+/CD45+ et ajout du 7-AAD (marqueur de viabilité). Les analyses statistiques sont réalisées sur GraphPad Prism® V8 : test de Wilcoxon sur séries appariées.

Résultats

La première étape a permis de définir le programme de congélation sur Digitcool à partir d'une poche témoin contenant la solution de cryoconservation seule. Les critères étaient d'obtenir 1/ une courbe linéaire, 2/ un point de surfusion visible sans augmentation majeure de la température et 3/ une reprise de la descente en température alignée avec la 1^{ère} pente. Un programme spécifique à chaque type de poche a été retenu.

La seconde étape a comparé les résultats de contrôle qualité après congélation avec Digitcool vs Freezal (déjà validé en interne). Chaque prélèvement était divisé en 2 poches, l'une congelée avec le Digitcool et l'autre avec le Freezal. Les viabilités obtenues à décongélation sont respectivement de 74,7% ± 19,0 (Digitcool) et 73,6% ± 18,6 (Freezal) pour les CD45+ (n=17), et de 96,1% ± 3,7 et 96,0% ± 3,5 pour les CD34+ (n=11). Les rendements CNT (n=17) obtenus à décongélation sont respectivement de 70% ± 24% (Digitcool) et 69% ± 24% (Freezal), les rendements CD34+ (n=10) sont de 76% ± 28 et 68% ± 24, et les rendements CD3+ (n=6) sont de 93% ± 12 et 100% ± 10.

Aucune différence significative n'est mise en évidence entre les 2 méthodes concernant la viabilité CD45+ (p=0,20) et CD34+ (p=0,81), ni pour les rendements en CNT (p=0,33) et en CD3+ (p=0,22). Une amélioration du rendement en cellules CD34+ est mise en évidence avec le Digitcool (p=0,02).

Discussion/Conclusion

La technologie des 2 appareils repose sur une injection d'azote permettant une descente en température progressive. Avec le Freezal, cette injection d'azote est régulée par la température de la solution témoin, alors qu'avec le Digitcool, elle est régulée par la température de la cuve. La méthode de congélation sur Digitcool permet une récupération des cellules à décongélation au moins équivalente au Freezal pour les 3 modèles de poches utilisées, voire une amélioration du rendement en cellules CD34+. Une évaluation des rendements en vie réelle pourra confirmer cette amélioration.

Le congélateur programmable Digitcool permet une congélation efficace des CSH et CMN.

P-32

STOCKAGE DES CAR-T CELLS AU LABORATOIRE D'INGÉNIERIE TISSULAIRE ET CELLULAIRE, À PROPOS DU CENTRE DE BORDEAUX : ASPECTS PRATIQUES ET RÉGLEMENTAIRES

LAFARGE Xavier (1), COUDERC Delphine (2), SOURISSEAU Benjamin (2), LETELLIER Catherine (1), DAZEY Bernard (1), COTTO Emmanuelle (1), CABANTOUS Txomin (1), THEVENOT Florian (1), BENBEDRA Hadouma (1), JEANNE Michel (1), MAACHI Isabelle (2)

(1) Etablissement français du sang Nouvelle Aquitaine, Bordeaux, FRANCE ; (2) Centre Hospitalo-Universitaire, site de Pellegrin, Bordeaux, FRANCE

Introduction/Objectif

Les CAR-T cells ont révolutionné le traitement de certains patients atteints d'hémopathies B. Leur statut de médicament de thérapie innovante (MTI) implique la responsabilité pharmaceutique (RP) à toutes les étapes de production, transport et conservation du produit. Le stockage de ces produits cellulaires s'effectue en vapeur d'azote, nécessitant une infrastructure très coûteuse et qui comprend de très nombreux risques, sur les plans patient et financier (perte du produit) et pour le personnel (accidents liés à l'hypoxie). La plupart du temps ces infrastructures ne sont pas disponibles dans les pharmacies à usage intérieure (PUI) des hôpitaux.

Les laboratoires d'ingénierie tissulaire et cellulaire (LITC) gèrent ces installations depuis plusieurs décennies pour conserver leurs produits non médicamenteux. L'arrêté du 28/03/19 limitant l'utilisation des CAR-T cells autologues à certains établissements, prévoit de manière très pragmatique que les PUI puissent exercer leur RP via la délégation de leur stockage à un LITC.

Matériel & Méthode

Les points critiques ont été répertoriés selon les exigences de la réglementation et des industriels pour la qualification du centre de Bordeaux ; La proximité du LITC de l'EFS de Bordeaux et de la PUI du site de Pellegrin facilite les échanges entre les deux services. Le service greffeur adulte est situé à Pessac à 10 km du LITC, ce qui rend peu compatible une décongélation au LITC du fait des délais très courts avant injection prévus par l'AMM.

Résultats

Le MTI est livré par l'industriel au LITC en dry shipper (DS). Le produit est sorti du DS et stocké dans une cuve dédiée en vapeur d'azote par un technicien du LITC sous la supervision d'un pharmacien du site de Pellegrin, qui vérifie l'intégrité du produit et la conformité du transport. Deux jours avant la greffe, le LITC prépare un DS. Le matin de la greffe, un pharmacien vient superviser le transfert du MTI dans le DS par un technicien du LITC. Un transporteur achemine sous la responsabilité du CHU le DS vers le centre greffeur. A 14h, un pharmacien de la PUI de Pessac sort le MTI du DS, le décongèle, puis l'achemine jusqu'au service greffeur pour injection. Le DS est retourné vers le LITC. Des formulaires sont rédigés pour assurer la traçabilité de toutes les étapes. Les responsabilités entre PUI et LITC sont décrites dans une convention, signée par les deux établissements publics EFS et CHU de Bordeaux.

Cette organisation est soumise à l'Agence Régionale de Santé, qui, après visite des installations, a autorisé l'activité selon ces modalités au CHU. Cette collaboration complète la gestion des CMN qui sont déjà prélevées, stockées et envoyées par l'EFS à l'industriel pour préparer ces MTI, qui assure donc une traçabilité totale du processus. De janvier 2020 à août 2021, malgré la survenue de la pandémie à SARS-CoV-2, 39 patients sont ainsi traités dans le cadre des AMM et 3 patients en ATU, sans signalement d'anomalies graves. Les couts de stockage pour le CHU sont minimes au regard des investissements requis.

Discussion/Conclusion

L'organisation mise en place donne satisfaction à toutes les parties prenantes et a permis le déploiement rapide de ces MTI qui ont bénéficié aux patients. Elle doit être prochainement déployée à l'hôpital pédiatrique de Bordeaux et à Limoges mais sans nécessiter de transport vers le centre greffeur en DS car le délai d'acheminement est compatible avec la stabilité du produit et permettra donc la décongélation à l'EFS avant injection.

P-33**LES RENDEMENTS DE DÉCONGÉLATION DES GREFFONS DE CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES AUTOLOGUES ET ALLOGÉNIQUES NE DIFFÈRENT PAS STATISTIQUEMENT****LAFARGE Xavier (1)**, COTTO Emmanuelle (1), LETELLIER Catherine (1), COLOMBAT Marie (1), COUCHOURON Anne (1), DAZEY Bernard (1)

(1) EFS Nouvelle Aquitaine, Bordeaux, FRANCE

Introduction/Objectif

La pandémie coronavirale a abouti à la recommandation de congeler les greffons allogéniques afin de sécuriser le don via le dépistage par RT-PCR et d'anticiper tout délai de transport entre pays. Cette congélation entraîne de facto une perte de la richesse cellulaire dont il faut tenir compte en majorant la cellularité prescrite lors du prélèvement des greffons frais. Cette prise en compte implique de connaître le rendement du processus de congélation/décongélation pour les greffons. Or la pratique habituelle est d'administrer des greffons allogéniques frais, et les laboratoires de thérapie cellulaire n'ont d'indicateurs documentés concernant la congélation/décongélation que pour les greffons autologues. Les rendements observés avec les greffons autologues peuvent-ils être appliqués aux greffons allogéniques ?

Matériel & Méthode

Les cellules souches périphériques (CSP) ont été congelées en DMSO 10% sans dépasser $30 \cdot 10^9$ cellules nucléés (CN) /poche, systématiquement en 3 poches pour les allogreffes et en nombre variable pour les autogreffes.

Seules les greffes de CSP décongelées entre les 17/3 et 4/9/20 ont été prises en compte : 79 autogreffes (dont 1 pédiatrique) et 37 allogreffes (dont 1 pédiatrique). La décongélation et la remise en suspension ont été réalisées de manière identique pour les deux types de greffons (NaCl 0,9%/albumine 4%/ACDA 60/30/10% Vol/vol), par poolage des 3 poches congelées pour les allogreffes ; Pour les autogreffes : 15 pools de 4 poches, 30 pools de 3, 31 de 2, et 2 décongelations d'une seule poche. Les CN ont été dénombrées sur CELL-DYN Sapphire (ABBOTT°) et les cellules CD34+ par Cytométrie en flux en simple plateforme (Facsalibur°). Le rendement en cellules CD34+ viables et en CN est calculé comme le ratio richesse après décongélation/richeesse produit frais. Les chiffres indiqués sont les centiles 10 et 90%, les allogreffes étant comparées aux autogreffes comme référence via un test t de Student ($p < 0.05$)

Résultats

Le poids des receveurs n'était pas différent pour les deux types de greffes mais les donneurs allogéniques étaient plus jeunes que les malades prélevés pour autogreffe (11-58 ans vs 30-77). Les pools n'ont pas différencié pour la richesse en CN/kg avant ($5,2-12 \cdot 10^8$ vs $3,2-10,2$) et après décongélation ($4,4-9,9$ vs $2,7-8,8$), et rendement en CN (72-89% vs 77-92). En revanche, les pools allogéniques étaient environ deux fois plus riches en cellules CD34+/kg avant ($2,3-13 \cdot 10^6$ vs $1,6-6,2$) et après décongélation ($1,7-9,9$ vs $1,1-4,9$). Malgré ces différences de richesse, les différences de rendement en cellules CD34+ n'étaient pas statistiquement significatives (63-86% vs 60-89), en moyenne 73%.

Discussion/Conclusion

L'absence de différences statistiquement significatives n'exclut pas une influence de facteurs chez certains malades (pathologies, chimiothérapie...) les prédisposant ponctuellement à une perte cellulaire plus importante.

Les statistiques décrivant les rendements des greffons autologues peuvent être prises en compte pour majorer la prescription des greffons frais allogéniques devant être congelés. Il

reste que la congélation de ces greffons n'est pas neutre ; les richesses cumulées des CSP issues de deux séances d'aphérèse ne permettent pas toujours d'atteindre la quantité de cellules prescrites même en situation allogénique et la perte cellulaire liée à la décongélation est de ce point de vue un risque supplémentaire.

P-34

LE RENDEMENT DE DÉCONGÉLATION DES CELLULES CD3+ PEUT SE SUBSTITUER À CELUI DES CELLULES CD34+ POUR VALIDER LES PROCÉDÉS DE CRYOCONSERVATION

LAFARGE Xavier (1), COTTO Emmanuelle (1), LETELLIER Catherine (1), COLOMBAT Marie (1), COUCHOURON Anne (1), DAZEY Bernard (1)

(1) EFS Nouvelle Aquitaine, Bordeaux, FRANCE

Introduction/Objectif

Les standards D6.2 du JACIE-FACT exigent que chaque lot de cryoprotecteur soit validé fonctionnellement et comparé aux performances des lots précédents. Par conséquent, les laboratoires d'ingénierie cellulaire valident généralement ces lots via le rendement à la décongélation des cellules CD34+ selon les procédés de congélation/décongélation de routine. Pour des questions techniques et éthiques, il est difficile d'envisager de consacrer pour ces validations des échantillons de greffons de cellules souches destinés à des receveurs. Or ces cellules sont quasi-indétectables dans les échantillons biologiques plus facilement disponibles comme le sang périphérique non mobilisé (<5/mm³), et rares dans le sang placentaire (environ 15-75/mm³). Ces faibles concentrations de cellules CD34+ dans ces échantillons entraînent des incertitudes de mesure très importantes dans leur détermination, et encore plus importantes pour la détermination du rendement qui résulte d'un calcul. Par conséquent, le risque d'obtenir des rendements en cellules CD34+ non conformes et de conclure de manière erronée à une (non-)conformité du cryoprotecteur est élevé en effectuant ces validations sur des échantillons non mobilisés.

La prise en compte du rendement à la décongélation d'un autre type cellulaire plus abondant dans des échantillons non mobilisés, en substitution de celui des cellules CD34+, serait une alternative intéressante dans ce contexte.

Matériel & Méthode

Les rendements des cellules CD34+ et CD3+ ont été comparés en apparié via un test t de Student sur 83 greffons de cellules souches périphériques (CSP) allogéniques de routine. Les greffons ont été congelés systématiquement en 3 poches, en DMSO 10% sans dépasser 30.10⁹ cellules nucléées (CN) /poches. La décongélation et la remise en suspension ont été réalisées en NaCl 0,9%/albumine 4%/ACDA (60/30/10% Vol/vol), par pooling des 3 poches congelées.

Les concentrations en cellules viables CD34+ et CD3+ ont été déterminées par Cytométrie en flux en simple plateforme (FacsCalibur[®]) à l'aide du 7AAD. Le rendement en cellules viables a été calculé comme le ratio richesse après décongélation/richeesse produit frais. Les chiffres indiqués sont les centiles 10 et 90%.

Résultats

Les rendements après décongélation des cellules CD34+ (63-91%, médiane 78%) ne diffèrent pas statistiquement de ceux des cellules CD3+ (59-95%, médiane 78%)

Discussion/Conclusion

Le rendement après décongélation des cellules CD3+ est superposable à celui des cellules

CD34+ ; il pourrait donc s'y substituer pour valider le processus de cryoconservation. Les concentrations environ 60 fois plus élevées de cellules CD3+ (environ 800-2800/mm³) par rapport aux cellules CD34+ de sang placentaire permettraient d'effectuer ces validations à partir de sang non mobilisé avec des conclusions beaucoup plus fiables.

P-35

PRELIMINARY RESULTS BY AGE GROUP OF TREATMENT WITH CPX-351 PLUS VENETOCLAX IN ADULTS WITH NEWLY DIAGNOSED AML: SUBGROUP ANALYSIS OF THE V-FAST PHASE 1B MASTER TRIAL

PULLARKAT Vinod (1), LEVIS Mark (2), MANNIS Gabriel (3), STRICKLAND Stephen A. (4), LIN Tara L. (5), **GUINDEUIL Gwennaëlle (6)**, FADERL Stefan (7), CHAKRAVARTHY Divya (7), CHANDRASEKARAN Vijayalakshmi (8), CHEUNG Ronald S. (7), ERBA Harry P. (9)

(1) City of Hope Comprehensive Cancer Center, Duarte, CA, ETATS-UNIS ; (2) Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Baltimore, MD, ETATS-UNIS ; (3) Stanford University Medical Center, Palo Alto, CA, ETATS-UNIS ; (4) Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, TN, ETATS-UNIS ; (5) University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA, ETATS-UNIS ; (6) Jazz Pharmaceuticals, Lyon, FRANCE ; (7) Jazz Pharmaceuticals, Palo Alto, CA, ETATS-UNIS ; (8) Jazz Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, ETATS-UNIS ; (9) Duke University School of Medicine, Durham, NC, ETATS-UNIS

Introduction/Objectif

CPX-351 (Vyxeos[®] Liposomal), a dual-drug liposomal encapsulation of daunorubicin and cytarabine in a synergistic 1:5 molar ratio, is approved by the EMA for the treatment of adults with newly diagnosed therapy-related AML or AML with myelodysplasia-related changes. In a phase 3 study in adults aged 60–75 years with newly diagnosed, high-risk/secondary AML, after 5 years of follow-up CPX-351 significantly improved median overall survival and remission rates versus 7+3 cytarabine/daunorubicin, with a comparable safety profile. Preclinical data suggest CPX-351 may have synergistic activity with targeted agents (eg, BCL-2 inhibitor venetoclax [VEN]). Ongoing results from the V-FAST (Vyxeos – First Phase Assessment with Targeted Agents) study demonstrated the safety and preliminary efficacy of CPX-351 + VEN or midostaurin. Herein, we report the preliminary results of a subgroup analysis of adults with newly diagnosed AML treated with CPX-351 + VEN, based on age.

Matériel & Méthode

V-FAST is an ongoing, open-label, multicentre, multi-arm, non-randomised, phase 1b master trial (NCT04075747) to evaluate the safety and preliminary efficacy of CPX-351 + targeted agents (VEN, midostaurin, enasidenib). Each combination arm has a dose-exploration phase (3+3 design; n ≤12) and an expansion phase (n=20) to determine the recommended phase 2 dose (RP2D), safety, and initial efficacy. Eligible adults in the CPX-351 + VEN arm were aged 18–75 years with newly diagnosed AML, were deemed fit for intensive chemotherapy, had an ECOG performance status of 0–2, and had wild-type *FLT3* and *IDH2* based on molecular testing. The RP2D was determined to be dose level 1, in which patients received CPX-351 100 units/m² (daunorubicin 44 mg/m² + cytarabine 100 mg/m²) on Days 1, 3, and 5 + VEN 400 mg on Days 1–14 of induction 1. At this dose level, 1 of 6 patients in the dose-exploration phase experienced 2 dose-limiting toxicities (grade 4 neutropenia [Day 16] and grade 4 thrombocytopenia [Day 18]) that extended beyond 49 days; no dose adjustments were required, and the arm enrolled 21 evaluable patients.

Résultats

A total of 21 adults received CPX-351 + VEN and had sufficient data to be included in the

cryoconservées. Nous présentons ici les données préliminaires issues du contrôle qualité de ces produits et comparant les caractéristiques des produits de PCE frais vs décongelés.

Matériel & Méthode

L'irradiation UVA (MacoGenic2®, Macopharma) est effectuée après photo-sensibilisation au 8-MOP (UVADEX®, Therakos) des cellules fraîches ou décongelées. Une numération des CNT est réalisée sur chaque produit avant et après irradiation. L'état apoptotique des cellules est évalué par cytométrie de flux (MACSQuant10®, Miltenyi) et après marquage par AnnexinV-FITC, 7-AAD et anticorps anti-CD3-APC, CD14-APCVio770, CD45-Vioblue. Chaque échantillon est analysé avant et après irradiation à H0 et H24 après conservation à l'étuve dans du milieu RPMI 10% sérum AB.

Résultats

Quatre patients issus de 2 centres (CHRU Nancy et Reims) ont été inclus pour un nombre médian de 5 leucaphérèses/patient (min 3 - max 11). Chaque dose de PCE fraîche présente une richesse médiane de $0,325 \times 10^9$ CNT (IQR[0,202-0,607]), pour une dose/poids médiane de $0,165 \times 10^8$ CNT/kg (IQR[0,1-0,262]). Le rendement moyen à la décongélation est de $68,9 \pm 13,5\%$. Dans le produit final, on observe une proportion de cellules en apoptose tardive (AnnexinV+/7-AAD+) supérieure dans les produits de PCE décongelés vs frais, induisant une augmentation significative de l'apoptose globale (respectivement en médiane : CD3+ 85,5% IQR[71,9-92,9] vs 59,5% IQR[41,2-77,1] $p < 0,005$; CD14+ 68% IQR[54,8-86] vs 35,9% IQR[23,9-61,5] $p < 0,05$). La congélation induit une augmentation ponctuelle de l'apoptose globale (AnnexinV+) à H0, ainsi qu'une augmentation limitée et très précoce de l'apoptose tardive dans les produits irradiés. A H24, dans nos conditions expérimentales et indépendamment de l'apoptose spontanée, on notera que la décongélation n'induit pas significativement l'augmentation de la proportion de lymphocytes en apoptose. Par ailleurs, l'irradiation UVA induit l'apoptose de façon similaire dans la population lymphocytaire des produits de PCE décongelés vs frais (respectivement en médiane +49,9%, IQR[35,6-59,3] ; +41,7% IQR[29,5-52,9]), avec cependant une légère augmentation isolée de l'apoptose tardive dans les produits de PCE décongelés.

Discussion/Conclusion

Malgré un nombre limité de patients et une dispersion importante des données, nos résultats suggèrent que l'acte de décongélation serait à l'origine de l'augmentation de la proportion de cellules apoptotiques observée dans les produits de PCE décongelés vs frais. De ce fait, l'impact de l'irradiation UVA sur l'état d'apoptose cellulaire semble équivalent dans les produits de PCE frais et décongelés. Ces résultats préliminaires sont issus d'une étude en cours : à l'avenir, il sera intéressant de compléter ces données et de pouvoir les corrélérer avec les données biologiques et cliniques des patients, collectées au moment de l'aphérèse mais aussi au cours du suivi. En complément, d'autres analyses ont été ou vont être réalisées sur les produits comme le test de transformation lymphocytaire ou le dosage de certaines cytokines (IL-10, TGF- β , IL-1Ra, etc.).

P-37

GREFFONS DE MOELLE OSSEUSE CONTAMINÉS MICROBIOLOGIQUEMENT : ÉLIMINER LES FAUX NÉGATIFS.

LEMARIÉ Claude (1), LEBSSIR Mélissa (1), MFARREJ Bechara (1), CALMELS Boris (1), MALENFANT Carine (1), BERGER Pierre (1), GRANATA Angela (1), CHABANNON Christian (1)

(1) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE

Introduction/Objectif

En moyenne 850 produits cellulaires hématopoïétiques, sont contrôlés microbiologiquement annuellement par notre laboratoire de microbiologie prestataire, dont 26 échantillons de moelle osseuse (MO). Il s'agit du type de produit cellulaire le plus fréquemment contaminé parmi l'ensemble de nos produits hématopoïétiques.

Malgré une validation complète de la méthode selon la monographie 2.6.27 de la pharmacopée européenne, entre 2018 et 2019 2 MO non apparentées ont été trouvées contaminées par les centres donneurs internationaux, mais déclarées stériles par notre laboratoire. Les germes identifiés étaient *Staphylococcus coagulase négative* et *Propionibacterium acnes*, détectés respectivement après 7 et 8j de culture. Une analyse de cause a été menée afin de comprendre l'origine de ces faux négatifs.

Matériel & Méthode

Les cultures sont effectuées dans des flacons d'hémoculture (BacT/ALERT aérobie et anaérobie), incubés dans un automate BacT/ALERT 3D entre 35-37°C.

Au démarrage de l'étude, l'échantillon de produit cellulaire finalensemencé dans les 2 flacons d'hémoculture était $\geq 1\%$ du volume de celui-ci et la durée de culture était de 7 jours, conformément à la monographie de la pharmacopée européenne ci-dessus.

Résultats

Seules les MO semblaient impactées par ces faux négatifs. En effet à la même période, 83 aphaèreses non apparentées ont été préparées et aucun faux négatif n'a été constaté sur ce type de PTC. Vu le délai d'apparition des germes identifiés par les centres donneurs, la première action corrective a été l'augmentation de la durée d'incubation des flacons d'hémoculture de 7 à 10 jours à partir d'Octobre 2019. Malgré cette évolution de pratiques, un faux négatif a été à nouveau détecté (*Staphylococcus coagulase négative*). Cette action corrective, jugée insuffisante; a cependant été maintenue.

Afin de vérifier l'absence de dérive de notre méthode, la sensibilité a été vérifiée et confirmée conforme aux exigences de la pharmacopée.

Pour tenter d'expliquer les faux négatifs spécifiquement sur les MO, notre analyse de cause s'est enfin portée sur la prise d'échantillon. Les MO sont fréquemment désérythrocytées en raison des incompatibilités ABO ou du volume excessif du produit cellulaire pour des patients de petit poids. Dans ce cas, la culture microbiologique est effectuée par le centre donneur sur une MO « avant préparation » et par notre laboratoire sur une MO « après désérythrocytation ». Afin d'estimer l'impact de cette différence, à partir de 01/2020 un échantillon de 1% du volume de MO « avant préparation » a été mis en culture (ce qui n'est pas exigé par la réglementation). Sur les 5 MO trouvées contaminées depuis cette date, 2 ont été greffées sans préparation et 2 étaient contaminées avant mais stériles après désérythrocytation. Depuis cette action corrective, aucun faux négatif n'a été constaté.

Discussion/Conclusion

La désérythrocytation modifie de façon significative la composition du produit cellulaire, et semble également affecter la charge bactérienne. Un faible nombre de MO sont préparées annuellement dans notre centre, ce qui complique l'analyse des données. Cependant le suivi de l'indicateur de contamination microbiologique des MO est crucial pour garantir la qualité des produits cellulaires distribués mais également le suivi des compétences des préleveurs rendu difficile par la faible activité de prélèvement de MO. Les évolutions de pratique ci-dessus ont par conséquent été pérennisées.

CAR-T cells

P-38

MISE EN PLACE D'UNE BIOBANQUE FRANCAISE D'ECHANTILLONS ISSUS DE PATIENTS TRAITES PAR CELLULES CAR-T POUR UN LYMPHOME, A DES FINS DE RECHERCHE

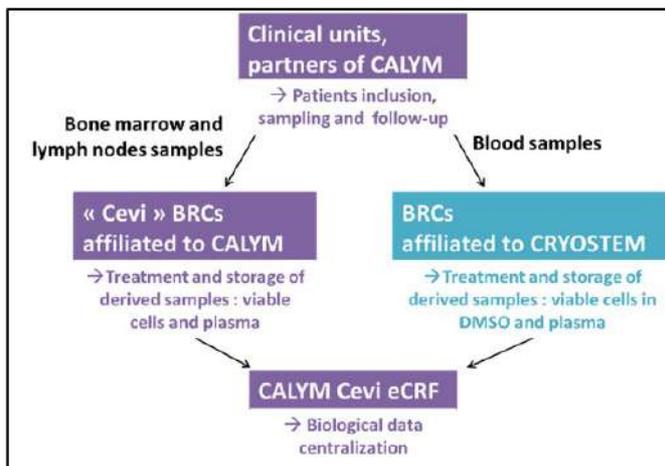
DALLE Jean-Hugues (5), CALMELS Boris (3), GOMEZ Emmanuel (2), SONDAZ Delphine (2), MOLLARET Emeline (2), NADEL Bertrand (2), CANARD Juliette (1), FONTENILLE Claire (1), ROBERT Emilie (2), PEFFAULT DE LATOUR Régis (4)

(1) CRYOSTEM, Marseille, FRANCE ; (2) Institut Carnot CALYM, Pierre-Bénite, FRANCE ; (3) Centre de Thérapie Cellulaire, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FRANCE ; (4) Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, FRANCE ; (5) Hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, FRANCE

Introduction/Objectif

La commercialisation des médicaments CAR-T a bouleversé les stratégies thérapeutiques des lymphomes agressifs en rechute ou réfractaires. Yescarta[®] et Kymriah[®] sont indiqués pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B en rechute/réfractaire après au moins 2 lignes de traitement. Yescarta[®] et Tecartus[®] sont aussi autorisés respectivement pour les traitements du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B et du lymphome à cellules du manteau. Les mécanismes de résistance de ces médicaments restent toutefois à définir et leur positionnement plus précoce déjà envisagé soulève la question des traitements les plus appropriés chez les patients exposés aux CAR-T. Il est donc essentiel de disposer d'une collection d'échantillons biologiques parfaitement annotés issus de patients traités dans le cadre de l'AMM ou l'ATU.

Ce matériel, associé à des informations épidémiologiques, cliniques et biologiques, permettra l'élaboration de programmes de recherche ambitieux et cohérents avec l'état de l'art, participant à l'optimisation des stratégies post CAR-T.

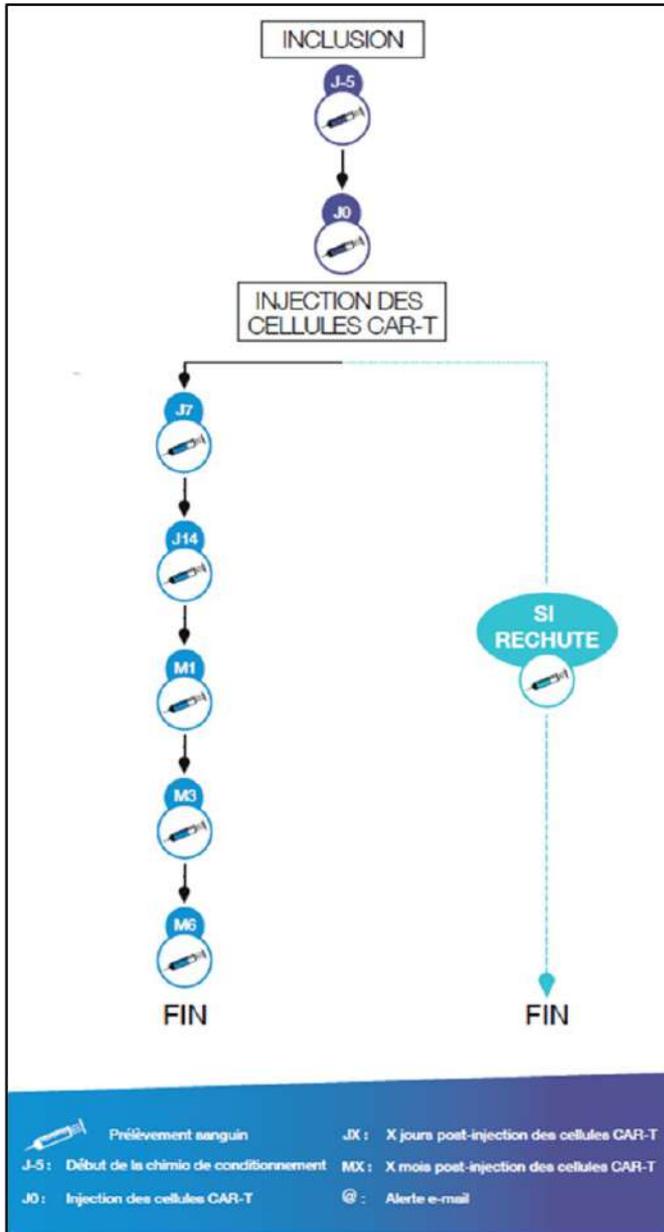


Matériel & Méthode

L'institut Carnot CALYM (LYSA, LYSARC, 18 équipes de recherche) et le réseau CRYOSTEM collaborent pour créer la collection CeVi_CAR-T sur le territoire français. La collecte de ganglions et de sang périphérique, via les procédures respectives de CALYM et CRYOSTEM, implique à ce jour 5 sites actifs, regroupant départements d'hématologie et centres de ressources biologiques, certifiés NF S96-900 pour le traitement et stockage d'échantillons. Le pilotage du réseau bénéficie des certifications ISO9001:2015 de CALYM et de CRYOSTEM. Les données cliniques sont issues du registre LYSARC DESCAR-T et liées à l'identifiant patient du registre EBMT ProMiSe mis à jour par les centres membres de la

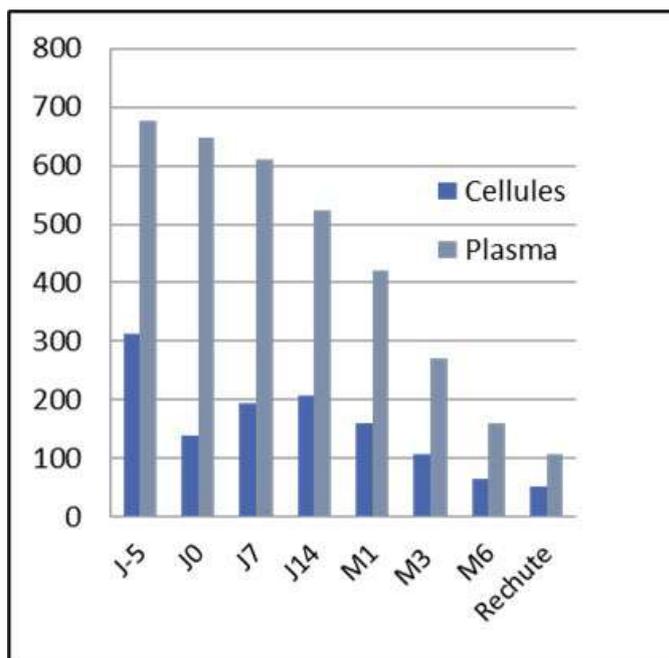
SFGM-TC.

Les autorisations réglementaires ont été obtenues. Chaque patient est inclus après recueil de son consentement.



Résultats

Depuis le 11 mars 2020, date d'inclusion du 1^{er} patient au CHU de Rennes, 4 centres additionnels ont été ouverts (Montpellier, Lyon, Toulouse, Gustave Roussy) pour la collecte de plasma et de cellules mononuclées issues du sang périphérique. Au 31 août 2021, 144 patients étaient inclus dans CeVi_CAR-T, correspondant à 709 prélèvements sanguins, dont 3 418 aliquots de plasma et 1 239 aliquots de cellules viables ont été dérivés. 85% des échantillons de plasma ont été traités en moins de 4h (médiane 2,13h). Pour 11% des patients, un ganglion est inclus dans la collection CeVi (16 dont 5 en Cryostor[®]).



Discussion/Conclusion

Dans les lymphomes, le ganglion est le siège d'une importante activité antitumorale et de résistance aux CAR-T. Il s'agit d'échantillons clés mais difficiles à collecter lors de la prise en charge d'un lymphome agressif en rechute. Si la requalification biologique d'échantillons sanguins en routine est réalisable, l'enjeu réside dans l'appariement avec un échantillon de ganglion. Des approches type CryoStor[®] sont étudiées pour permettre l'inclusion de microbiopsies, faciliter la collecte de matériel tumoral et l'intégration de sites en réseau. L'inclusion d'échantillons de selles et d'urine, d'intérêt dans le contexte des CAR-T, est envisagée.

La création de la collection CeVi_CAR-T par l'institut CALYM et le réseau CRYOSTEM permet d'envisager des programmes de recherche centrés sur les patients traités par CAR-T. Il s'agit d'une collaboration exemplaire entre deux réseaux organisés, aux compétences complémentaires.

P-39

OPTIMISATION DU SCFV D'UN CAR-T CD123 AFIN DE RÉDUIRE L'EFFET « ON-TARGET/OFF-TUMOR » SANS IMPACTER SA LEUR FONCTIONNALITÉ FACE AUX CELLULES DE LEUCÉMIE DÉRIVÉE DES CELLULES DENDRITIQUES PLASMOCYTOÏDES (LPDC)

FREDON Maxime (1), POUSSARD Margaux (1), BIICHLE Sabeha (1), BONNEFOY Francis (1), ANNA François (3), BÔLE-RICHARD Elodie (1), RENOSI Florian (1), CAUMARTIN Julien (3), LOUSTAU Maria (3), SAAS Philippe (1), ADOTEVI Olivier (1,2), ANGELOT-DELETTRE Fanny (1), GALAINE Jeanne (1), GARNACHE-OTTOU Francine (1)

(1) UMR1098-RIGHT/EFS BFC/UFC, Besançon, FRANCE ; (2) CHRU, Jean Minjoz, Besançon, FRANCE ; (3) Invectys, BioPark, Paris, FRANCE

Introduction/Objectif

La LpDC est une hémopathie agressive caractérisée par une surexpression constante du CD123 dans 100% des cas, permettant ainsi d'identifier CD123 comme une cible thérapeutique. Nous avons développé une immunothérapie par CAR-T anti-CD123

permettant de rediriger des lymphocytes T (LT) autologues via un récepteur chimérique à l'antigène (CAR). Cependant, sa conception reste un processus complexe nécessitant des optimisations pour assurer (i) une expression forte et stable du CAR, (ii) la reconnaissance efficace et spécifique de l'antigène cible et (iii) la non-toxicité sur les cellules saines. Ces optimisations sont cruciales pour éviter les effets secondaires liés à l'effet « *on-target/off-tumor* »

Matériel & Méthode

Nous avons produit cinq CAR-T CD123 de 3^{ème} génération (CD28/4-1BB/CD3z) possédant chacun un paratope (*scFv* : *single chain Fragment variable*) avec une affinité distincte pour l'antigène. Après avoir vérifié l'efficacité de transduction (ET) et la bonne expression du CAR à la membrane, nous avons évalué l'activation et la fonctionnalité *in vitro* des cinq CAR-T face à des cellules cibles de LpDC CD123^{forte} (lignées cellulaires : CAL-1) et des cellules CD123^{négative} (Daudi). La fonctionnalité des CAR-T a été évaluée *in vivo* dans un modèle murin immunodéprimé greffé soit par la lignée CAL-1^{luc+}, soit par la lignée Gen2.2, soit par un PDX (*Patient Derived Xenograft*). L'impact des CAR-T sur la clonogénicité des cellules souches hématopoïétiques (CSH) a été évalué par culture de progéniteurs (CFU-GM) après 18h de co-culture. Nous avons également évalué le taux de TNF α et d'IFN γ relargué par les CAR-T après avoir été en co-culture. Pour finir, nous avons évalué l'impact de la sécrétion de TNF α et d'IFN γ par les CAR-T sur l'expression de CD123 par les cellules endothéliales (HMEC-1) à l'aide d'un modèle de tri-culture en transwell. Les résultats obtenus avec les CAR-T sont comparés à ceux obtenus avec des LT non transduits (C0)

Résultats

L'ET comme l'expression du CAR est forte et stable dans le temps pour quatre des cinq CAR-T (>95%, n=6). Ces quatre CAR-T sont spécifiquement cytotoxiques sur les cellules CD123⁺ (>99% : CAL-1 contre <10% : Daudi, n=3). *In vivo*, deux des quatre CAR-T permettent de ralentir la prise tumorale et d'augmenter la survie des souris (C0 : 32j ; CAR01 : 57j ; CAR04 : 56j dans le modèle CAL-1^{luc+}; C0 : 67j ; CAR01 : 157j ; CAR04 : 162j dans le modèle PDX et C0 18j ; CAR01 : 55j ; CAR04 : 43j dans le modèle Gen2.2). La clonogénicité des progéniteurs est peu impactée par ces deux CAR-T (C0 : 12,26%±3,23% ; CAR01 : 22,75%±16,12% ; CAR04 : 21,39%±19,69%, n=3). Les CAR-T après contact avec les CAL-1 sécrètent plus de TNF α et d'IFN γ qu'après un contact avec Daudi. L'intensité de fluorescence relative (RFI) de l'expression de CD123 des HMEC-1 est augmentée quand les CAR-T sont co-cultivés avec CAL-1 (HMEC-1 seul : 1,091±0,017 ; HMEC-1 + C0 + CAL-1 : 1,104±0,513 ; HMEC-1 + CAR01 + CAL-1 : 2,819±0,919 ; HMEC-1 + CAR04 + CAL-1 : 2,851±0,476, n=3)

Discussion/Conclusion

Nous démontrons que l'expression de CD123 par les cellules endothéliales est en partie due au contexte pro-inflammatoire lié à l'activation des CAR-T. Ce qui mène vraisemblablement à l'augmentation de la cytotoxicité sur ces cellules. Ces résultats nous permettent d'envisager l'utilisation combinée d'anti-inflammatoire lors d'un traitement par CAR-T CD123 afin de contrôler temporairement l'environnement pro-inflammatoire lié à l'activation du CAR, sans réduire leur potentiel cytotoxique sur les cellules LpDC

P-40**COAGULOPATHY FOLLOWING CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELL THERAPY IN R/R ADULT B CELL MALIGNANCIES: A SINGLE CENTER EXPERIENCE**

BELBACHIR Safia (1), TUDESQ Jean-Jacques (1), LAMURE Sylvain (1), ROCANIÈRES Pierre (2), PROPERZI Elena (1), **CEBALLOS Patrice (1)**, FEGUEUX Nathalie (1), GEHLKOPF Eve (1), PAUL Franciane (1), TCHERNONOG Emmanuelle (1), THÉRON Alexandre (3), TEYSSIER Anne-Charlotte (4), DIAZ Isabelle (4), AGUILAR-MARTINEZ Patricia (4), HERBAUX Charles (1), CARTRON Guillaume (1)

(1) CHU Saint-Eloi Montpellier, Service d'hématologie, Montpellier, FRANCE ; (2) CHU Saint-Eloi Montpellier, Service de pharmacologie, Montpellier, FRANCE ; (3) CHU Arnaud de Villeneuve Montpellier, Service d'hématologie pédiatrique, Montpellier, FRANCE ; (4) CHU Saint-Eloi Montpellier, Laboratoire d'hémobiologie, Montpellier, FRANCE

Introduction/Objectif

Immunotherapy with chimeric antigen receptor T (CAR-T cells) is a new therapeutic approach approved for patients with relapsed/refractory (R/R) B-lymphoproliferative malignancies. Specific toxicities have been described following CAR-T cells therapy, mainly cytokine release syndrome (CRS) and immune cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS). Coagulation disorders have been described in patients experiencing CRS. However, data are scarce regarding such consequences.

Matériel & Méthode

We retrospectively evaluated patients treated with CAR T-cells for R/R B-cell lymphoma in our tertiary hospital between 2019, January 1st and 2021, March 1st. Post-infusion coagulation disorders were assessed, as well as factors associated with such anomalies using a multivariate logistic regression model.

Résultats

During the study period, 64 patients received CAR T-cell therapy for R/R diffuse large B-cell lymphoma (n=52, 81%), transformed follicular lymphoma (n=9, 14%) and mantle cell lymphoma (n=3, 5%). Median follow-up was 7.98 months (IQR 4.24; 12.39). All patients had a normal coagulation panel at CAR-T cells infusion. The incidence of CRS was 92% (n=59; grade 3-4 n=2, 3%) and ICANS 38% (n=24; grade 3-4 n=7; 11%). We observed a decrease in fibrinogen level in all patients (grade 3-4 n=44, 69%), occurring at day 11 (median) post-infusion, prolonged prothrombin time (PT) in 27 patients (42%, grade 3-4 n=0), at day 4 (median), and thrombocytopenia in 62 patients (97%, grade 3-4 n=46, 72%) at day 1 (median).

By multivariate analysis, fibrinogen below 2 g/L after CAR-T cells infusion was independently associated with grade 2+ CRS (OR 58.4 ; 95%CI [5.8-4212.8] p = 0.009), grade2+ ICANS (OR 2.36 ; 95%CI [2.2-80.6] p = 0.007) and day-0 lymphocyte count (OR 0.32 per 0.1 G/L ; 95%CI [0.10-0.89] p = 0.037). However, it was not associated with comorbidities, disease history, tumor burden, CAR product, or outcomes.

Furthermore, by the end of the study 5 (8%) did not recover a normal fibrinogen level and 41 patients (64%) did not recover a normal platelet count. Others recovered a normal fibrinogen level within a median of 69 days, a normal platelet count within a median of 15 days, and a normal PT within in a median of 7 days. Interestingly, no significant thrombotic or hemorrhagic events were recorded for those patients.

Discussion/Conclusion

High incidence of asymptomatic coagulation disorders was observed after CAR-T cell therapy, notably prolonged hypofibrinogenemia. Further studies should focus on mechanisms involved in such abnormalities.

P-41**TARGETING DISIALOGANGLIOSIDE GD2 WITH CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR-REDIRECTED T CELLS IN LUNG CANCER**

REPEL Loïc (1,2,3), TSAHOURIDIS Ourania (3), AKULIAN Jason (4), DAVIS Ian J (3,5), FUCÀ Giovanni (3), LEE Hong (3), WEISS Jared (3,6), DOTTI Gianpietro (3,7), PECOT Chad V. (3,6), SAVOLDO Barbara (3,5)

(1) UMR 7365 CNRS-Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, FRANCE ; (2) CHRU Nancy, Unité de Thérapie Cellulaire et Tissulaire, Vandoeuvre-lès-Nancy, FRANCE ; (3) Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, ETATS-UNIS ; (4) Division of Pulmonary and Critical Care, Department of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, ETATS-UNIS ; (5) Department of Pediatrics, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, ETATS-UNIS ; (6) Division of Oncology, Department of Medicine University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, ETATS-UNIS ; (7) Department of Microbiology and Immunology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, Chapel Hill, ETATS-UNIS

Introduction/Objectif

We explored whether the disialoganglioside GD2 (GD2) is expressed in small cell lung cancer (SCLC) and non-small lung cell cancer (NSCLC) and can be targeted by GD2-specific chimeric antigen receptor (CAR) T cells.

Matériel & Méthode

GD2 expression was evaluated in tumor cell lines and tumor biopsies by flow cytometry and immunohistochemistry. To promote T-cell proliferation and persistence, GD2.CAR-Ts were further engineered to co-express IL-15. The inducible caspase 9 gene was also included to ablate GD2.CAR-T cells in case of toxicity. The antitumor activity of GD2.CAR-T cells was evaluated using in vitro cocultures and in xenograft models of orthotopic and metastatic tumors. The modulation of the GD2 expression in tumor cell lines in response to an epigenetic drug was also evaluated.

Résultats

GD2 was expressed on the cell surface of four of fifteen SCLC and NSCLC cell lines (26.7%) tested by flow cytometry, and in 39% of SCLC, 72% of lung adenocarcinoma and 56% of squamous cell carcinoma analyzed by immunohistochemistry. GD2 expression by flow cytometry was also found on the cell surface of tumor cells freshly isolated from tumor biopsies. GD2.CAR-T cells exhibited antigen-dependent cytotoxicity in vitro and in vivo in xenograft models of GD2-expressing lung tumors. Finally, to explore the applicability of this approach to antigen low expressing tumors, we showed that pretreatment of GD2^{low/neg} lung cancer cell lines with the EZH2 inhibitor Tazemetostat upregulated GD2 expression at sufficient levels to trigger GD2.CAR-T cell cytotoxic activity.

Discussion/Conclusion

GD2 is a promising target for CAR-T cell therapy in lung cancer. Tazemetostat treatment could be used to upregulate GD2 expression in tumor cells, enhancing their susceptibility to CAR-T cell targeting.

P-42**UTILISATION DU SANG PLACENTAIRE POUR LA PRODUCTION D'UN CAR123 DANS LA LEUCEMIE A CELLULES DENDRITIQUES PLASMACYTOIDES****CAËL Blandine (1)**, BÔLE-RICHARD Elodie (1), GALAINE Jeanne (1), GARNACHE-OTTOU Francine (1)

(1) Inserm UMR1098, EFS BFC, Besançon, FRANCE

Introduction/Objectif

La leucémie à cellules dendritiques plasmacytoïdes (LpDC) est une hémopathie rare ayant un pronostic péjoratif et relativement réfractaire quel que soit la thérapie utilisée (chimiothérapie ou allogreffe). La protéine CD123 est surexprimée sur 100% des blastes de LpDC conduisant au développement de différentes biothérapies ciblant cet antigène et notamment les lymphocytes T (LT) génétiquement modifiés par un Récepteur Chimériques à l'Antigène (CAR) dirigés contre CD123. La persistance in vivo des CAR est un élément clé de l'efficacité à long terme des thérapies par transfert cellulaire adoptif. Elle dépend de différents paramètres comme la source des LT utilisés pour produire les CAR, leur phénotype mémoire en lien avec la durée et les conditions de culture in vitro (1). Notre équipe a précédemment développé un CAR123 de 3^{ème} génération à partir de LT de sujet sain adulte (SA) en présence d'IL-2 (2). En utilisant les propriétés du sang placentaire (SP), nous avons cherché à obtenir des CAR123 efficaces et persistants in vivo.

Matériel & Méthode

A partir de SP issus de la banque de SP de l'EFS-B/FC, nous avons généré par transduction lentivirale des LT exprimant le CAR123. Après avoir déterminé le rendement de transduction, le profil de différenciation des LT (sur la base des marqueurs CD45RA, CD45RO, CCR7 et CD95) a été évalué en comparaison avec des CAR de SA cultivés en présence d'IL-7/IL-15. Après co-culture avec les cellules cibles CAL-1 (lignées cellulaires de LpDC CD123+), la fonctionnalité des CAR123 (cytotoxicité et sécrétion de cytokines : l'IFN- γ et IL-2) a été évaluée. La persistance in vivo a été étudiée dans les modèles murins NSG.

Résultats

Les LT du SP sont capables de se transduire de façon similaire aux LT du SA ($52,5 \pm 19,6\%$ $n=8$ vs $73,5 \pm 14,9\%$ $n=7$, $p=0,06$). Le taux de LT naïfs présents dans le SP est élevé ($92,8 \pm 5,9\%$ pour les TCD4 et $90,7 \pm 5,9\%$ pour les TCD8 vs $29,8 \pm 12,8\%$ pour les TCD4 et $29,6 \pm 18,8\%$ pour les TCD8 de SA), et les LT dérivés de SP maintiennent un phénotype peu différencié neuf jours après expansion avec une majorité de TSCM et TCM ($68,1 \pm 12,9\%$ pour les TCD4 et $49,2 \pm 16,9\%$ pour les TCD8, $n=8$). Les LT du SA sont plus différenciés ($31,8 \pm 16,5\%$ pour les TCD4 et $32,8 \pm 16,5\%$ pour les TCD8, $n=7$). Indépendamment de leur source, les CAR123 activent des fonctions cytotoxiques en présence des cellules cibles CD123+ conduisant à la sécrétion d'IFN- γ , d'IL-2 et menant à la mort des cellules CAL-1 ($94,3 \pm 3,8\%$ pour les CAR123 dérivés de SP, $n=8$ vs $93,8 \pm 3,9\%$ pour les CAR123 dérivés de SA au ratio E:T de 1:1 ; $n=7$, ns)

In vivo, les CAR123 du SP sont efficaces et permettent un contrôle de la leucémie (Overall survival : 160 jours pour les souris traitées par CAR123 versus 44 jours pour les souris traitées par C0; $p=0,0062$ vs 58 jours/27 jours avec le SA dans le même modèle). Le phénotype peu différencié des CAR avant injection, entraîne une persistance de ceux-ci in vivo ($28,5\%$ de CD4 TSCM et TCM 83 jours post injection du CAR-T).

Discussion/Conclusion

Ce travail a permis de générer des CAR123 à partir de SP présentant un phénotype peu différencié et conservant des fonctions cytotoxiques in vitro et in vivo ainsi qu'une persistance importante in vivo.

Le SP est une source intéressante pour la production de CAR autologue (post greffe de SP) ou suivant la tendance actuelle, de CAR allogéniques à partir des SP disponibles en grande quantité dans les banques de SP et actuellement sous-exploités (3).

Bibliographie

1. Rafiq, S., Hackett, C. S. & Brentjens, R. J. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 17, 147–167 (2020).
2. Bôle-Richard, E. et al. CD28/4-1BB CD123 CAR T cells in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leukemia* (2020) doi:10.1038/s41375-020-0777-1.
3. Politikos, I. et al. Guidelines for Cord Blood Unit Selection. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 26, 2190–2196 (2020).

P-43

CARACTERISATION DES CAR-T CELLS CIBLANT IL-1RAP, PRODUIT EN CONDITION « GMP-LIKE », EN VUE DE L'ESSAI CLINIQUE DE PHASE I-IIA CRISTAL DANS LA LAM

NICOD Clémentine (1), NETO DA ROCHA Mathieu (2), ROUSSEL Xavier (1,3), WARDA Walid (2), TRAD Rim (1), BOUQUET Lucie (1), HADERBACHE Rafik (1), CHARAVNER Eva Loren (2), LAUDE Marie-Charlotte (1), GUIOT Mélanie (1), FERRAND Christophe (1,2), DESCHAMPS Marina (1,2)

(1) EFS BFC - UMR1098, Besançon, FRANCE ; (2) CanCell Therapeutics, Besançon, FRANCE ; (3) CHRU Jean Minjoz, Besançon, FRANCE

Introduction/Objectif

Le statut de Médicament de Thérapie Innovante (MTI) des CAR-T cells, et l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF / GMP), impose une production dans un établissement pharmaceutique et notamment l'utilisation de système clos automatisé. Nous avons développé un CAR académique ciblant la protéine IL-1RAP (protéine accessoire au récepteur de l'interleukine-1) exprimé par la cellule souche leucémique, qui devra être évalué dans un essai clinique de phase I-IIa (CRISTAL) chez des patients atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM).

Actuellement en phase de développement préclinique du CAR-T cell ciblant IL-1RAP, l'objectif de ce travail est de caractériser la production « GMP-like » réalisée en système clos.

Matériel & Méthode

Trois productions de CAR-T cells ciblant IL-1RAP, répondant aux BPF, ont été réalisées en système clos automatisé (CliniMACS Prodigy® de Miltenyi). Tous les réactifs et consommables utilisés, excepté le surnageant lentiviral, étaient de grade clinique et le protocole de production s'est déroulé sur 9 jours. Les lymphocytes T CD4 et CD8 sont triés à partir de cellules mononucléées du sang périphérique de donneurs sains puis activés par des billes anti-CD3/CD28 + IL-7/IL-15. L'efficacité de transduction, le phénotypage des sous-types de lymphocytes T sont évalués par cytométrie de flux. La fonctionnalité des CAR-T cells est mesurée par marquage CD107a, par quantification de l'IFN γ ou lyse cellulaire directe après coculture avec la protéine recombinante IL-1RAP coatée ou des lignées cellulaires leucémiques. Les analyses métabolique et transcriptomique des CAR-T cells ont été réalisées après stimulation par la protéine recombinante IL-1RAP, respectivement par Nanostring® ou Seahorse®.

Résultats

Nous avons pu montrer que la prolifération des CAR-T cells ainsi que l'efficacité de

transduction sont en accord avec une utilisation en clinique. De plus, à J9 le produit fini présente un ratio CD4/CD8 maintenu et est principalement composé de cellules TSCM (souches centrales mémoires) et TCM (centrales mémoires). Concernant la fonctionnalité des CAR-T cells, l'expression du CD107a est significativement supérieure face à une lignée IL-1RAP positive ou face à la protéine IL-1RAP recombinante comparativement à une lignée IL-1RAP négative. Ces résultats sont confirmés par la quantification de la sécrétion d'IFN γ . Nous avons également montré une augmentation de l'activation glycolytique basale des CART cells stimulés par la protéine recombinante IL-1RAP, mais pas de différence d'activité glycolytique maximale. Comme attendu, l'étude transcriptomique CAR-T cells stimulés par la protéine IL-1RAP, présentent un niveau d'expression des gènes impliqués dans la synthèse d'IFN γ , de Granzyme B ou perforine et d'IL-2 fortement supérieur à celui observé dans la population CART cells non stimulée.

Discussion/Conclusion

Ces résultats valident notre procédé de production préclinique de CAR-T cells ciblant IL-1RAP en accord avec les exigences réglementaires. La production peut maintenant être transférée en salle blanche pour la réalisation des lots clinique du dossier réglementaire de l'essai de phase I-IIa (CRISAL) dans la LAM.

P-44

IMPACT DU POLYMORPHISME DE LA CASPASE 9 (RS1052576) SUR L'EFFICACITE DU GENE SUICIDE RAPACASP9.DANS LA SECURISATION DES CART CELLS IL-1RAP

BOUQUET Lucie (1), WARDA Walid (2), NICOD Clémentine (1), NETO DA ROCHA Mathieu (2), TRAD Rim (1), GUIOT Mélanie (1), CHARAVNER Eva Loren (2), HADERBACHE Rafik (1), FERRAND Christophe (1,2), DESCHAMPS Marina (1,2)

(1) EFS BFC, Besançon, FRANCE ; (2) CanCell Therapeutics, Besançon, FRANCE

Introduction/Objectif

Actuellement, 5 thérapies CAR-T cells sont autorisés dans les hémopathies B et le myélome multiple. Ces immunothérapies cellulaires ouvrent des perspectives de rémission très prometteuses dans d'autres indications. Cependant, l'un des problèmes majeurs reste la survenue d'effets secondaires indésirables. Un moyen de sécuriser ces immunothérapies par CAR-T cells est l'utilisation de gène suicide. Dans le cadre de nos travaux sur l'utilisation d'un CAR IL-1RAP dans la LAM, nous avons utilisé la RapaCasp9, qui permet l'induction de la Caspase 9 par la Rapamycine (Stravou et al,2018), et une élimination spécifique et conditionnelle des cellules génétiquement modifiées. Cependant, il existe un polymorphisme casp9 Ex5+32G>A (rs1052576). Nous avons étudié l'impact de ce polymorphisme sur l'efficacité de l'induction de l'apoptose de la RapaCasp9.

Matériel & Méthode

Les vecteurs lentiviraux CAR IL-1RAP/?CD19/RapaCasp9-G ou-A ont été qualifiés par Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) avec l'enzyme BstUI et par séquençage Sanger. Les surnageants lentiviraux (RC9-G et RC9-A) ont été produits puis utilisés afin de transduire des lymphocytes T primaires de donneurs sains à J2 post-activation par billes CD3/CD28 en différentes conditions cytokiniques (IL2, IL7/15 + IL2 ou IL7/15). L'efficacité de transduction est évaluée à J7 par cytométrie de flux et l'induction d'apoptose par RapaCasp9 est évaluée à J9 par ajout de Rapamycine à différentes concentrations (0 à 109 nM) et différents temps d'expositions (24 et 48h). L'induction d'apoptose est évalué par cytométrie de flux anti-CD3, -CD19, 7-AAD et Annexine-V.

Résultats

Dans un premier temps, nous avons confirmé le type de SNP (A/G) pour chaque construction à l'aide des techniques de RFLP et de séquençage. Nous avons ensuite évalué l'impact du polymorphisme casp9 dans l'induction d'apoptose. L'induction du gène suicide des LT RC9-G et RC9-A avec 1nM de Rapamycine, a révélé une meilleure efficacité de la construction avec le polymorphisme G [57,6% ± 3,5% (24h) ; 64,5% ± 3,1% (48h)] par rapport au polymorphisme A [50,1% ± 3,2% (24h) ; 52,6% ± 5,8% (48h)]. Les résultats sont confirmés quelle que soient les conditions cytokiniques. L'évaluation d'apoptose à des doses correspondant à la prise d'un comprimé de 0,5 ou 1 mg, respectivement 54,5 nM (24h : 87,6% ± 9,2% ; 48h : 92,1% ± 2,7%) et 109 nM (24h : 86,6 % ± 9,7%; 48h : 92,5% ± 2,9%), montre de très bonnes efficacités, sans toxicité sur les LT non-CAR. Nous avons toutefois observé, de manière attendue, un ralentissement temporaire de la prolifération des LT après 48h de traitement à la Rapamycine dont les effets s'estompent rapidement après clairance du médicament.

Discussion/Conclusion

La construction CAR IL-1RAP/?CD19/RapaCasp9-G montre une efficacité optimum d'induction d'apoptose en comparaison à la construction CAR IL-1RAP/?CD19/RapaCasp9-A quel que soit les conditions testées. Le système suicide RapaCasp9-G / Rapamycine peut être utilisé pour la sécurisation de thérapie génique, d'autant que la Rapamycine est approuvée et que les effets indésirables sont déjà connus. Le système suicide RapaCasp9-G / Rapamycine sera utilisé dans l'essai d'immunothérapie cellulaire de phase I/IIa, CRISAL, visant à évaluer un CAR IL-1RAP dans la Leucémie Aigue Myéloïde.

Etudes translationnelles et expérimentales

P-45

EXPANSION OF PHENOTYPICALLY SENESCENT CD57+ CD8 T CELLS IS ASSOCIATED WITH IMPAIRED IMMUNOCOMPETENCE AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

MORIN Sarah (1), PRADIER Amandine (2), MAMEZ Anne-Claire (1), GIANNOTTI Federica (1), VU-CANTERO Diem-Lan (3), FABRA-URDIOLA Marta (1), STEPHAN Caroline (1), BERNARDI Chiara (1), MELOTTI Astrid (2), MASOURIDI-LEVRAT Stavroula (1), ROOSNEK Eddy (4), KAISER Laurent (3), **CHALANDON Yves (1,2)**, SIMONETTA Federico (1,2)

(1) Division of Hematology, Department of Oncology, Geneva University Hospitals, Geneva, SUISSE ; (2) Translational Research Center for Oncohematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, SUISSE ; (3) Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine Specialties, Geneva University Hospitals, Genève, SUISSE ; (4) Faculty of Medicine, University of Geneva, Genève, SUISSE

Introduction/Objectif

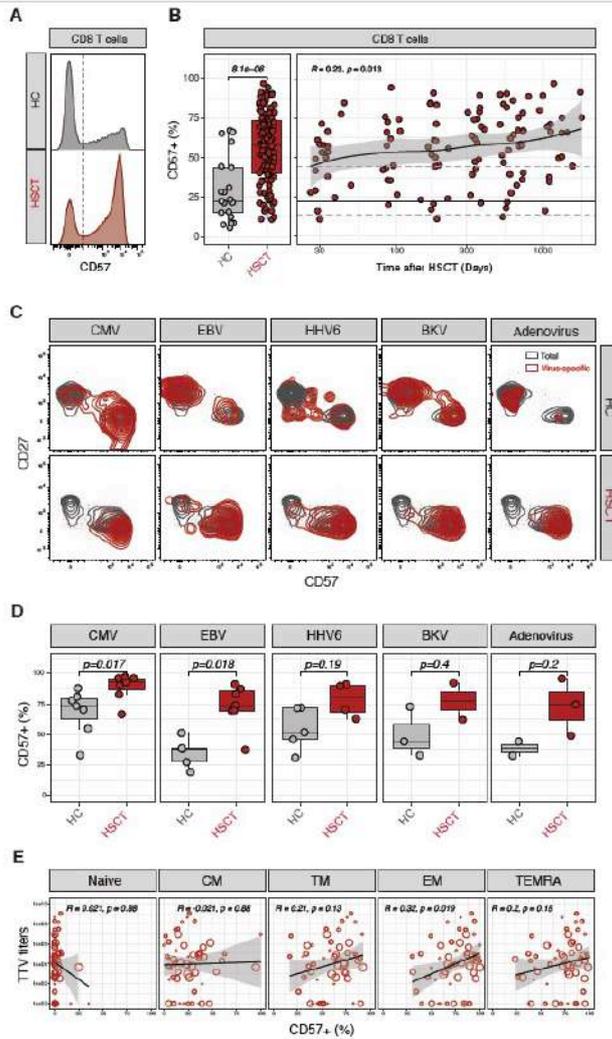
T cell senescence is a physiological process typically associated with aging, lymphopenia and chronic immune activation. CD57 has been reported as a marker of human senescent CD8 T cells. Early studies have reported increased proportions of CD57-expressing CD8 T cells after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Whether these cells can be considered a counterpart of the senescent population found during aging, and whether the expansion of CD57+ CD8 T cells is associated with impaired immunocompetence after allogeneic HSCT, remain to be investigated.

Matériel & Méthode

With written informed consent, peripheral blood mononuclear cells were collected from healthy controls (HC, n=21) and patients undergoing allogeneic HSCT (n=115) at Geneva University Hospitals. Proportions of CD57+ CD8 T cells as well as phenotypic and functional characteristics of CD57+ CD8 T cells were assessed by flow cytometry. Virus-specific CD8 T cells were identified by flow cytometry based on IFN γ and/or TNF α intra-cytoplasmic expression after 6h in vitro stimulation with peptides derived from CMV, EBV, HHV6, BKV and Adenovirus. Torque Teno Virus (TTV) replication was quantified by quantitative PCR as previously described (Pradier et al., Front Immunol 2020; doi: 10.3389/fimmu.2020.00998).

Résultats

CD8 T cells recovered from allogeneic HSCT displayed significantly higher proportions of CD57+ cells compared with healthy controls (HC, median 23% [range 6%-67%]; HSCT 58% [11%-97%]; Figure 1A-B). We observed higher proportions of CD57+ cells in CD45RA-CCR7+ CD27+ central memory (CM), CD45RA-CCR7- CD27+ transitional memory (TM) and CD45RA-CCR7- CD27- effector memory (EM;) CD8 T cells from allogeneic HSCT recipients compared with healthy controls. We did not observe any significant differences in CD57 expression in naïve nor in TEMRA CD8 T cells. Phenotypically, CD57+ CD8 T cells from allogeneic HSCT recipients displayed a senescent immunophenotype characterized by the low surface expression of CD127 that was further downregulated in CD57+ CD8 T cells from allogeneic HSCT recipients compared with healthy controls. Virus-specific CD8 T cells identified upon stimulation with CMV, EBV, HHV6, BKV and Adenovirus peptides mainly displayed a CD27- effector memory phenotype in HSCT recipients (Figure 1C) and expressed higher levels of CD57 in HSCT recipients compared with healthy controls for CMV and EBV (Figure 1C-D) with a trend not reaching significance for adenovirus, HHV6 and BKV-virus-specific CD8 T cells. Using the replication of the non-pathogenic anellovirus TTV as a measure of impaired immunocompetence, we observed that the proportion of CD57-expressing cells among effector memory CD8 T cells positively correlated with TTV titers in allogeneic HSCT recipients (R=0.32; Figure 1E).



Discussion/Conclusion

These results show that the proportion of phenotypically senescent CD57+ CD8 T cells increases after allogeneic HSCT as a result of an increased expression at the surface of memory CD8 T cells, including virus-specific cells. Moreover, CD57 expression at the surface of EM CD8 T cells correlated with higher replication of TTV, reflecting a status of impaired immunocompetence after allogeneic HSCT. Studies are ongoing to determine the utility of CD57 expression on T cells as a biomarker to predict infectious complications after allogeneic HSCT.

P-46

ASSESSMENT OF A THREE DONOR STRAINS-BASED MODEL FOR STUDYING THE ORIGIN AND HOMEOSTASIS OF REGULATORY T CELLS IN CHRONIC GVHD

CANTI Lorenzo (1), EHX Grégory (1), ROSU Adeline (2), DESMET Cristophe (4), BEGUIN Yves (1,3), BARON Frédéric (1,3)

(1) GIGA-I3, Laboratoire d'Hématologie, Université de Liège, Liège, BELGIQUE ; (2) FARAH : Santé publique vétérinaire, Université de Liège, Liège, BELGIQUE ; (3) Department of Medicine, Division of Hematology, CHU of Liège, Liège, BELGIQUE ; (4) GIGA-I3, Laboratoire d'Immunologie Cellulaire et Moléculaire, Université de Liège, Liège, BELGIQUE

Introduction/Objectif

Chronic graft-versus-Host disease (cGVHD) is a frequent complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) [1]. The disease is caused by donor T cells reacting against recipient healthy tissues. This has been attributed to defects in both central and peripheral tolerance mechanisms [2], due respectively to thymic damages caused in a large part by alloreactive effector T cells (T_{conv}) and to the alteration in regulatory T cells (T_{reg}) homeostasis [3]. Hence, the aim of the project consists at assessing T_{reg} homeostasis in cGVHD according to the severity of the disease.

Matériel & Méthode

On the background of the C57BL/6J (H2-K^b) → BALB/C (H2-K^d) mismatched model of cGVHD, we studied a three donor strains-based model that allows to trace the different origin of T cells after transplantation by flow cytometry. BALB/C mice were lethally irradiated (8.5 Gy) and injected with 2.5×10^6 C57BL/6J bone marrow cells, different doses of C57BL/6J sorted T_{reg} (0.3 and 1.0×10^5 CD45.1⁺/Luc⁺ T_{reg}) and splenic $\alpha\beta$ -TCR⁺ T_{conv} (0.3 and 0.4×10^6 CD45.2⁺/FoxP3-DTR⁺, respectively). T_{reg} within the CD45.2⁺ cell fraction upon the administration of diphtheria toxin (DT; 5 µg/Kg) in I.P. to all the mice at day +1 and +3 post-HSCT. The origin of the immune cells constituting each T lymphocytes subset was determined by the differential expression of CD45 isoforms.

Résultats

The cohort 1.0×10^5 T_{reg} cohort showed an increase in effector T cell effector and compared to the control group, which did receive 1.0×10^5 CD45.1⁺ T_{reg} but no CD45.2⁺ T_{conv} at all. Equally, the injection of a major number of T_{reg} prevented the degradation of the thymic function while a lower dose of Treg led to the marked depletion of CD4/CD8 double-negative thymocytes ($\approx 26\%$ CTRL vs $\approx 19\%$ 0.3×10^5 cohort) in favor of fully formed CD4⁺ T cells ($\approx 1.6\%$ CTRL vs $\approx 4\%$ 0.3×10^5 cohort). On the other side, T cell activation markers instead did not show any difference between the two T_{reg} doses.

In terms of cell origin, cGVHD target organs showed an organ-specific concentration of CD45.1⁺, CD45.1⁺/CD45.2⁺, and CD45.2⁺. While CTRL cohort have almost 100% of CD45.1⁺/CD45.2⁺ cells, 0.3×10^5 Treg cohort shows from 30% to 50% of CD45.2⁺ effector T cells. The injection of a major number of T_{reg} lowers the concentration of CD45.2⁺ cells taking it back to the CTRL cohort except for the colon, which did not show any changes.

Discussion/Conclusion

cGVHD is an extremely complex disease, requiring multiple analyses on the organs and all the immune cells fractions involved in its pathogenesis for a complete assessment of the model. In spite of the injection of a major dose of T_{reg} led to the amelioration of thymic function and T cells state, the mice cohort did not show the same in terms of cGVHD score, weight loss, and survival.

Upon the injection of a greater dose of T_{reg} , we noticed a substantial normalization in the T cells activation markers and a different contribution of T cells fractions to the disease, thus confirming their preponderant pathogenic role and the substantial reliability of the model. Unexpectedly, variations were present within the thymus as well, revealing a potentially relevant role of this organ in maintaining the T_{conv} and T_{reg} pools in a cGVHD setting.

Bibliographie

1. Mohty B., Mohty M, *Blood Cancer J.* 2011 Apr;1(4):e16. doi: 10.1038/bcj.2011.14. Epub 2011 Ap
2. Cooke KR, Luznik L, et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Feb;23(2):211-234. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023. Epub 2016 Oct 3.
3. Zorn E, Kim HT, et al., *Blood.* 2005 Oct 15;106(8):2903-11. Epub 2005 Jun 21.

P-47**EXEMPLE D'AMÉLIORATION DU POTENTIEL ANTITUMORAL DES CELLULES NATURAL KILLER SANS MODIFICATION GÉNIQUE : ARMEMENT PAR ANTICORPS ANTI-HER DES CELLULES NK CONTRE LE MÉDULLOBLASTOME.****GAUTHIER Mélanie (1,3)**, MARANDE Maëlina (3), BOURA Cédric (2), DECOT Véronique (1,3)

(1) Unité de Thérapie Cellulaire - CHRU Nancy, Vandoeuvre lès Nancy, FRANCE ; (2) CRAN département SBS - UMR7039, Nancy, FRANCE ; (3) IMoPA équipe CECITA - UMR7365, Vandoeuvre lès Nancy, FRANCE

Introduction/Objectif

Le récepteur CD16 présent au niveau de la membrane des cellules NK permet la fixation d'anticorps par leur fraction constante. Lorsque l'antigène est reconnu sur la cellule cible par le biais de l'anticorps ainsi fixé, la cellule NK va s'activer et initier la cytotoxicité dépendant des anticorps (ADCC) pour aboutir à la lyse spécifique de la cible. Cette potentialisation de la cytotoxicité des cellules NK par l'ADCC ne nécessite pas de modification génique et sollicite une fonction native de ces cellules. Ici, nous illustrons ce concept par l'armement de cellules NK avec un anticorps anti-HER dans des modèles *in vitro* et *in vivo* de médulloblastome.

Matériel & Méthode

Les cellules NK sont issues de concentrés leuco-plaquettaires de donneurs volontaires sains (EFS Grand-est). Après déplétion en cellules CD3+ par sélection immuno-magnétique, une partie des cellules NK a été congelée avant d'être mise en culture en milieu NK MACS supplémenté en IL-15 et IL-2. L'autre partie a été directement expandue à l'état frais. Le potentiel cytotoxique des cellules NK a été évalué par mesure de bioluminescence corrélée au relargage d'ATP par les cellules lysées (Toxilight®, Lonza). Dans notre modèle *in vitro*, les cellules DAOY ont été mises en co-culture à différents ratios cible:effecteur (1:1 à 1:10) avec des cellules NK expandues issues de culture fraîches ou décongelées, et armées ou non avec l'anticorps anti-HER. Par la suite, le potentiel des cellules NK armées a été évalué dans un modèle murin (souris NUDE) de médulloblastome humain hétérotopique (cellules DAOY). Dans chaque groupe, deux injections de 10⁶ cellules NK armées (n=5) ou non (n=5), ou de NaCl 0,9% (groupe contrôle n=5), ont été réalisées à J0 en frais et J10 en décongelé. Les paramètres de survie et d'évolution du volume tumoral ont été suivis.

Résultats

L'expression des molécules HER (1-4) a été évaluée par cytométrie de flux sur les cellules de la lignée DAOY, permettant ainsi d'identifier la cible HER-2 et le Trastuzumab comme anticorps d'intérêt. Dans notre modèle *in vitro*, la cytotoxicité des cellules NK armées avec le Trastuzumab est 5 à 15 % plus forte que celle obtenue avec les cellules NK natives ou avec des cibles opsonisées. Armées ou non, les cellules NK décongelées ont un potentiel cytotoxique inférieur aux cellules NK fraîches. Cependant, la cytotoxicité des cellules NK armées décongelées reste supérieure à celle des cellules NK non armées décongelées. Ces résultats semblent être confirmés dans notre modèle *in vivo*, où l'on observe une augmentation de la survie médiane des animaux du groupe traité avec les cellules NK armées (30 jours) contre ceux du groupe traité avec les cellules NK non-armées (20 jours). Par ailleurs, nous mettons en évidence une progression tumorale qui semble plus lente dans le groupe traité avec les cellules NK armées.

Discussion/ Conclusion

Ces résultats illustrent un cas d'étude de l'armement des cellules NK avec un anticorps monoclonal dans le but de potentialiser leur effet antitumoral, sans modification génique. De

plus, le bénéfice apporté par cet armement semble conservé lors de son application à des cellules NK congelées, ce qui permettrait en pratique de proposer une mise à disposition rapide des cellules en contexte clinique. L'armement des cellules NK est une approche originale dont l'ingénierie reste à mieux comprendre et qui mérite d'être approfondie de par le champ de ses applications thérapeutiques potentielles.

Soins de support, sciences infirmières et paramédicales

P-48

PERFORMANCE PHYSIQUE EN PHASE PRÉCOCE POST-ALLOGREFFE : UN NOUVEAU CHALLENGE POUR LA RÉÉDUCATION FONCTIONNELLE

PINELLI Virgile (1,2), CORDIVAL Antoine (2), BOREL Cécile (3), GUENOUNOU Sarah (3), HUYNH Anne (3)

(1) CRF Le Cabriol, Colomiers, FRANCE ; (2) CHU Rangueil, Toulouse, FRANCE ; (3) IUCT Oncopôle, Toulouse, FRANCE

Introduction/Objectif

L'allogreffe de CSH est le seul traitement curatif de certaines maladies hématologiques graves. Des effets indésirables centrés autour d'un syndrome de déconditionnement à l'effort altèrent significativement la qualité de vie au delà de la première année. Aucune donnée n'est disponible pour la période précoce. L'objectif de notre travail est d'évaluer la survenue de ce syndrome à court terme.

Matériel & Méthode

Nous avons réalisé une évaluation rétrospective sur les données des 71 patients évalués à J120 post-greffe à IUCT-Oncopôle ont été évalués entre 2019 et 2021. Une évaluation interdisciplinaire incluant entre autres un examen clinique médical, une évaluation de qualité de vie (SF-36) et un test maximal cardio-respiratoire sur cycloergomètre a été effectuée pour chacun. Les deux principaux critères évalués à l'effort étaient la tolérance à l'effort, définie par la consommation maximale d'O₂ à l'effort (picVO₂) ; et le conditionnement à l'effort, défini par le seuil de mise en jeu du métabolisme anaérobie (SV1).

Résultats

Une intolérance à l'effort a été retrouvée chez 86% des patients. Ils avaient significativement ($p < .05$) plus de GVH cutanéomuqueuse, d'anomalies EFR *de novo*, et d'amyotrophie.

Un conditionnement à l'effort a été retrouvé chez 69% des patients. Ils avaient significativement ($p < .05$) plus été traités par myotoxiques, péri-neurotoxiques, conditionnement myéloablatif, et présenté un GVH cutanée. A l'opposée on retrouve de manière significative chez les patients dans la norme une pratique régulière d'activité physique.

Aucune différence significative de la qualité de vie n'a été mise en évidence entre les différents groupes de patients.

Discussion Conclusion

A J120 post-greffe on retrouve une atteinte fréquente et profonde des performances à l'effort. Cette altération n'est pas directement liée à l'atteinte de la qualité de vie à J120 puis semble le devenir à 1 an. Nous supposons qu'il existe un impact fort des conditions psycho-environnementales encore présentes à J120, et dont la disparition plus tardive met au

premier plan le syndrome de déconditionnement à l'effort.

Il est donc possible qu'une prise en charge rééducative précoce, dès J120, pourrait permettre d'obtenir des bénéfices à long terme, visibles dès la première année post-greffe. Considérant les déficiences multiples, associées et interdépendantes, et les leviers nécessitant une pluridisciplinarité centrée autour de l'activité physique, la supervision de cette prise en charge devrait être confiée à un tandem associant l'hématologue et le médecin de rééducation fonctionnelle.

Bibliographie

1. Dirou S, et al. *Deconditioning, fatigue and impaired quality of life in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018 Mar;53(3):281-290. doi: 10.1038/s41409-017-0057-5. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29269801.*