

LIVRE DES RÉSUMÉS

20-22 NOVEMBRE 2024

# SFGM-TC 2024

Toulouse  
Centre de Congrès  
Pierre Baudis

# SOMMAIRE

<b>RÉSUMÉS DES COMMUNICATIONS ORALES</b>	<b>3</b>
<b>CO-I-1 UP-FRONT MATCHED UNRELATED DONOR TRANSPLANTATION IN PEDIATRIC PATIENTS WITH IDIOPATHIC APLASTIC ANEMIA: A PHASE II FEASIBILITY STUDY</b> DALLE Jean-Hugues	<b>3</b>
<b>CO-I-2 PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CHEZ LES PATIENTS ALLOGREFFÉS POUR DRÉPANOCYTOSE : MISE EN PLACE D'UN OUTIL D'ENTRETIEN COLLABORATIF SOIGNANT-SOIGNÉ ; EXPERIENCE DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE ADOLESCENTS JEUNES ADULTES DE L'HÔPITAL SAINT LOUIS</b> FRANCO Marine	<b>4</b>
<b>CO-I-3 AUTOGREFFE DE FRAGMENTS DE CORTEX OVARIEN CRYOCONSERVÉS AVANT ALLOGREFFE CHEZ DES FEMMES EN RÉMISSION DE LEUCÉMIE AIGUE, UNE ÉTUDE DU GROUPE DE RECHERCHE ET D'ÉTUDE SUR LA CONSERVATION D'OVAIRE ET DE TESTICULE (GRECOT)</b> CHEVILLON Florian	<b>5</b>
<b>CO-I-4 ALLOGREFFE DE MOELLE HLA HAPLO-IDENTIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DREPANOCYTOSE : RESULTATS DE L'ESSAI DE PHASE II DREP-HAPLO</b> DHEDIN Nathalie	<b>6</b>
<b>CO-I-5 IMPACT D'UNE INFIRMIÈRE DE COORDINATION POST-ALLOGREFFE AMA ALLO(ASSISTANCE DES MALADES EN AMBULATOIRE POST ALLOGREFFE) A L'IUCT ONCOPOLE TOULOUSE : FAISABILITÉ, REPERCUSSIONS MEDICO-SOCIALES, QUALITÉ DE VIE ET SATISFACTION</b> COLONNESE Elodie	<b>7</b>
<b>CO-II-1 FLUDARABINE TREOSULFAN REDUCED-INTENSITY CONDITIONING REGIMEN FOR FRAIL/OLDER AML PATIENTS UNDERGOING HAPLOIDENTICAL HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION WITH POST TRANSPLANTATION CYCLOPHOSPHAMIDE</b> DEVILLIER Raynier	<b>9</b>
<b>CO-II-2 THE ROLE OF ALLOGENEIC TRANSPLANTATION IN T-CELL LYMPHOMA. LONG-TERM FOLLOW-UP OF THE PROSPECTIVE RANDOMIZED AATT STUDY (AUTOLOGOUS OR ALLOGENEIC TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA)</b> TOURNILHAC Olivier	<b>10</b>
<b>CO-II-3 CANCERS SECONDAIRES PRÉCOCES APRÈS UNE ALLOGREFFE HAPLO-IDENTIQUE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DE LA SFGM-TC</b> FATRARA Thomas	<b>12</b>
<b>CO-II-4 ETUDE DE L'IMPACT DE LA PROPHYLAXIE DE LA MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE PAR ATG ET ATLG EN ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES</b> RUBIO Marie-Thérèse	<b>13</b>
<b>CO-II-5 EFFICACITÉ IN VITRO DE CAR T-CELLS ANTI-HER2 EN TRAITEMENT DE LAL B</b> LE CALVEZ Baptiste	<b>15</b>
<b>CO-III-1 EFFICACY AND SAFETY OF A SINGLE DOSE OF EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL FOR TRANSFUSION-DEPENDENT BETA-THALASSEMIA AND SEVERE SICKLE CELL DISEASE</b> CAVAZZANA Marina	<b>17</b>
<b>CO-III-2 POOLED FECAL ALLOGENIC MICROBIOTHERAPY FOR REFRACTORY GASTROINTESTINAL ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE : RESULTS FROM EARLY ACCESS PROGRAM IN EUROPE</b> MALARD Florent	<b>18</b>
<b>CO-III-3 INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DES LYMPHOCYTES T SPÉCIFIQUES DU JC-VIRUS (VST) DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE LEUCOENCÉPHALOPATHIE MULTIFOCALE PROGRESSIVE : IT-PML-VSTS</b> CHEVALIER Alexandre	<b>19</b>
<b>CO-III-4 EQUIVALENCE DES PERFORMANCES DE L'IMMUNO-SÉLECTION CD34+ À PARTIR DE PRODUITS D'APHÉRÈSE DÉCONGELÉS ET FRAIS</b> CHATEAU Anne-Line	<b>20</b>
<b>CO-III-5 CO-INFUSION OF MESENCHYMAL STROMAL CELLS TO PREVENT GVHD AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION FROM HLA-MISMATCHED UNRELATED DONORS AFTER REDUCED-INTENSITY CONDITIONING: A DOUBLE-BLIND RANDOMIZED STUDY AND LITERATURE REVIEW</b> BEGUIN Yves	<b>21</b>
<b>POSTERS</b>	<b>25</b>
Allogreffe clinique adulte	25
Allogreffe clinique pédiatrie	51
Autogreffe	58
Thérapie cellulaire et médicaments de thérapie innovante dans le contexte de la greffe de CSH	60
CAR-T cells	70
Etudes translationnelles et expérimentales	72
Soins de support, sciences infirmières et paramédicales	76
<b>PARTENAIRES</b>	<b>80</b>

# RÉSUMÉS DES COMMUNICATIONS ORALES

## CO-I-1

### UP-FRONT MATCHED UNRELATED DONOR TRANSPLANTATION IN PEDIATRIC PATIENTS WITH IDIOPATHIC APLASTIC ANEMIA: A PHASE II FEASIBILITY STUDY

**DALLE Jean-Hugues**<sup>(1)</sup>, CHEVRET Sylvie<sup>(2)</sup>, RENARD Cécile<sup>(3)</sup>, GANDEMER Virginie<sup>(4)</sup>, BÉNÉDICTE Bruno<sup>(5)</sup>, SICRE DE FONTBRUNE Flore<sup>(2)</sup>, ANGOSO Marie<sup>(6)</sup>, RIALLAND Fanny<sup>(7)</sup>, BUCHBINDER Nimrod<sup>(8)</sup>, MAAFA Lynda<sup>(2)</sup>, BRINDEL Isabelle<sup>(2)</sup>, PEFFAULT DE LATOUR Régis<sup>(2)</sup>

(1) Hôpital Robert-Debré, GHU APHP Nord Université Paris Cité, Paris, FRANCE ; (2) Hôpital Saint-Louis, GHU APHP Nord Université Paris Cité, Paris, FRANCE ; (3) IHOPE, Lyon, FRANCE ; (4) CHU Rennes, Rennes, FRANCE ; (5) CHU Lille, Lille, FRANCE ; (6) CHU Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (7) CHU Nantes, Nantes, FRANCE ; (8) CHU Rouen, Rouen, FRANCE

#### INTRODUCTION

For pts <40y with severe aplastic anemia (SAA), HSCT from matched sibling donor represents the 1st line curative therapy with a reproducible long-term overall and event free survival rates above 85 and 75%, respectively where immunosuppressive therapy (IST) leads to statistically worse results for long-term EFS. For this reason -thanks to the enhanced results of HSCT from matched unrelated donor in other diseases- some authors proposed such HSCT as front-line therapy for pts < 18y. However, there is no evidence about the feasibility and safety of this approach, especially regarding the delay between diagnosis and HSCT as compared to the risk of infection, hemorrhages or transfusion related events.

#### METHODS

We conducted a prospective multicentric open phase 2 single arm study to evaluate feasibility and safety of frontline HSCT from 10/10 MUD in pts <18y with SAA. The primary objective was to realize up-front HSCT within 60 days after identifying MUD (targeting >45% rate) and secondary objectives were OS, graft failure, CI of both GvHD, relapse, and NRM, chimerism, quality of life and immune reconstitution.

A Simon minimax 2-stage phase 2 design was used to test the strategy after 12 (first stage) pts and if 5 or fewer satisfied the primary objective, to terminate the trial up to a total of 25 pts.

Inclusion criteria were: having idiopathic SAA requesting treatment; <18 years at diagnosis; no MSD; no previous immunosuppressive therapy for SAA; having at least 3 10/10 MUD identified in BMDW registry.

Stem cell source was bone marrow only.

Conditioning regimen was fludarabine (30mg/m<sup>2</sup>/d) and cyclophosphamide (30mg/m<sup>2</sup>/d) D-6 to D-3 and either ATG-G 15mg/kg TD or TBI 2Gy + ATG-G 7,5mg/kg TD depending on the age, below 14y or above. GvHD prophylaxis was CSA from D-1 to D365 associated to MTX 8mg/m<sup>2</sup> D1,3 and 6. Rituximab was given at D+5 as EBV-PTLD prophylaxis.

#### RESULTS

Interim analysis was based on 16 pts (median age: 9.6y, IQ:3.7-12.5), 50% of male were included and 15 received the conditioning regimen as per protocol followed by HSCT. The last one did not fulfil inclusion criteria. Median time from donor identification to HSCT was 67 days (CI95%: 57.5-79) and 5 pts received transplantation within 60 days where the 10 remaining received it above D60. All pts engrafted at a median time of D+30 (95%CI: 28.5-32.5). D+150-CI of aGvHD was 23% (95%CI: 4.7-49.9) and 1 pt developed cGvHD. 1 pt died from EBV-PTLD at D+60 post-HSCT. At a median f-up of 12 months, there were no primary nor secondary graft failure. 1 year-OS was 93.3% (95%CI 81.5-100).

#### DISCUSSION-CONCLUSION

This study felt to meet the primary end-point and according to the rules has been prematurely ended. However, the cutoff of 60 days from donor identification to HSCT was arbitrarily decided while the median time to HSCT was 67 days, with all but one pts transplanted within 80 days and none experienced severe infection postponing or canceling HSCT. The OS rate at 1y appears at least comparable to this reported for HSCT from MSD and the GvHD CI is acceptable. Even though it's too early to be affirmative, long-term side effects should be the same than with MSD. Finally, up-front HSCT from MUD for pts <18y with SAA appears safe when the donor is available within 75-90 days. Rituximab is mandatory to lower the risk of EBV-PTLD for both prophylaxis and early pre-emptive treatment. If the donor recruitment is delayed, IST has to be preferred and promptly started.

## CO-I-2

## PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CHEZ LES PATIENTS ALLOGREFFÉS POUR DRÉPANOCYTOSE : MISE EN PLACE D'UN OUTIL D'ENTRETIEN COLLABORATIF SOIGNANT-SOIGNÉ ; EXPERIENCE DU SERVICE D'HÉMATOLOGIE ADOLESCENTS JEUNES ADULTES DE L'HÔPITAL SAINT LOUIS

**FRANCO Marine**<sup>(1)</sup>, KONATE Fatou<sup>(1)</sup>, MISCHI Julie<sup>(1)</sup>, BOLLE Jessica<sup>(1)</sup>, JULENON-TUSSON Ingrid<sup>(1)</sup>, AZEMA Laura<sup>(1)</sup>, KUSEKE-SONA Luce<sup>(2)</sup>, BLADA Malika<sup>(2)</sup>, LUISSINT Gregory<sup>(3)</sup>, BILLE-BILLE Jennifer<sup>(3)</sup>, MAVOUNGOU Christ<sup>(3)</sup>, AHAMADA Nadia<sup>(1)</sup>, DHEDIN Nathalie<sup>(1)</sup>

(1) Hôpital Saint Louis APHP, PARIS, FRANCE ; (2) Patients experts Hôpital Saint Louis APHP, PARIS, FRANCE ; (3) Patients Hôpital Saint Louis APHP, PARIS, FRANCE

La drépanocytose est une maladie des globules rouges (GR), caractérisée par des crises vaso-occlusives (CVO) très douloureuses et des atteintes progressives d'organes, responsables d'une altération majeure de la qualité de vie et de décès précoces chez l'adulte. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est le seul traitement curatif. Durant l'hospitalisation pour la greffe, nous avons observé, de manière paradoxale, une recrudescence des douleurs, alors que le taux de GR anormaux était très bas. Les douleurs apparaissent majorées par l'anxiété en rapport avec des situations inconnues : parcours de greffe, risques de la procédure et prise en charge (PEC) par une équipe soignante nouvelle. Les patients redoutent en particulier une PEC non optimale de la douleur. L'objectif de ce travail était de mettre en place un outil d'entretien collaboratif soignant-soigné, pour améliorer la PEC de la douleur chez les adolescents et adultes hospitalisés pour la greffe.

La première étape du projet consistait à évaluer par deux questionnaires le ressenti des soignants paramédicaux ainsi que celui des patients concernant la PEC de la douleur lors de la greffe. La seconde étape consistait à élaborer un support d'entretien d'accueil à partir des données générées précédemment. Ce support utilisé lors d'un entretien pré-greffe ou lors de l'admission pour la greffe, vise à recueillir des informations permettant d'améliorer la relation de confiance et la PEC de la douleur lors de l'hospitalisation pour la greffe.

Vingt-cinq soignants ont répondu au questionnaire sur le ressenti de la PEC de la douleur : 64% signalaient une appréhension, 92% se sentaient plus à l'aise avec un patient déjà pris en charge, 84% estimaient nécessaire au moins 3 jours pour améliorer la PEC et 100% s'étaient déjà senti démunis devant la douleur de ces patients. Durant leur hospitalisation pour la greffe, 5 patients ont répondu au questionnaire sur leur ressenti de la PEC de leur douleur. Tous témoignent d'une appréhension, 60% d'un manque de confiance envers l'équipe soignante, 40% d'une PEC moyennement adaptée en début d'hospitalisation et 60% d'une évolution positive avec le temps. Le support d'entretien d'accueil a été ensuite construit par 5 soignants et 5 patients (incluant 2 patients experts) qui étaient à distance de leur hospitalisation pour la greffe. Les patients ont donné un éclairage sur les mots à utiliser ou à éviter et sur les points à aborder pour améliorer la relation de confiance soignant-soigné. Ce support d'entretien permet de mieux connaître le mode de vie des patients, les caractéristiques et éléments déclencheurs des CVO, l'efficacité et l'inefficacité des approches médicamenteuses et non médicamenteuses (Détails figure1). Ces éléments de réponse personnalisés sont consignés dans le dossier du patient et consultables par l'ensemble des soignants. A ce jour, 6 entretiens d'accueil ont été réalisés avant l'hospitalisation.

Ce travail est le résultat d'une collaboration soignant-soigné. Il confirme les difficultés cotées soignants et patients de la PEC de la douleur lors des greffes pour drépanocytose. Ces informations ont permis d'élaborer un support d'entretien dont l'utilisation systématique lors d'une consultation dédiée, devrait améliorer la relation soignant-soigné. Il est prévu qu'à terme cette PEC spécifique soit évaluée par les patients.

**Résumé des données recueillies dans le support d'entretien**

- Contexte exposé pour l'infirmière ou l'aide-soignante qui réalise l'entretien : Conduite à tenir, objectif, lieu, temporalité.
- Etat des lieux du ressenti émotionnel du patient face à sa maladie avec un blob-Tree.
- Présentation du patient : Identité, origine, pratique religieuse, entourage et habitudes de vie.
- Contexte et fréquences des hospitalisations dans le cadre des CVO.
- Ressenti du patient concernant les hospitalisations précédentes.
- Localisations, temporalité et identification des éléments déclencheurs des CVO.
- Sommeil.
- Moyens médicamenteux et non médicamenteux utilisés à domicile et jugés efficaces pour la gestion de la douleur.
- Evaluation du niveau d'appréhension concernant l'hospitalisation pour l'allogreffe.

figure 1

**CO-I-3**

## **AUTOGREFFE DE FRAGMENTS DE CORTEX OVARIEN CRYOCONSERVÉS AVANT ALLOGREFFE CHEZ DES FEMMES EN RÉMISSION DE LEUCÉMIE AIGUE, UNE ÉTUDE DU GROUPE DE RECHERCHE ET D'ÉTUDE SUR LA CONSERVATION D'OVAIRE ET DE TESTICULE (GRECOT)**

**CHEVILLON Florian**<sup>(1)</sup>, LABRUNE Elsa<sup>(7)</sup>, CLAPPIER Emmanuelle<sup>(1)</sup>, LAPILLONE Hélène<sup>(2)</sup>, BALLERINI Paola<sup>(2)</sup>, FORTIN Anne<sup>(6)</sup>, ITZYKSON Raphael<sup>(1)</sup>, SOCIE Gerard<sup>(1)</sup>, BUZYN Agnes<sup>(4)</sup>, LEVERGER guy<sup>(2)</sup>, DALLE Jean Hugues<sup>(3)</sup>, BOISSEL Nicolas<sup>(1)</sup>, PEFFAULT DE LATTOUR Regis<sup>(1)</sup>, SALLE Bruno<sup>(7)</sup>, ROUX Christophe<sup>(6)</sup>, POIROT Catherine<sup>(1)</sup>

(1) Saint Louis, Paris, FRANCE ; (2) Trousseau, Paris, FRANCE ; (3) Robert Debré, Paris, FRANCE ; (4) Saint Antoine, Paris, FRANCE ; (5) La Pitié Salpêtrière, Paris, FRANCE ; (6) CHU Besançon, Besançon, FRANCE ; (7) Hospices Civils de Lyon, Lyon, FRANCE

**INTRODUCTION**

Avant conditionnement myéloablatif il est recommandé de proposer une préservation de la fertilité (PF) par cryoconservation de cortex ovarien (CCO) chez les patientes de moins de 36 ans. L'autogreffe de cortex ovarien (ACO) permet la restauration des fonctions ovariennes avec plusieurs centaines de naissances rapportées. Le potentiel risque de réintroduction de cellules leucémiques après ACO limite son utilisation en cas de leucémie aigue (LA). Pour évaluer ce risque, la quantification de maladie résiduelle (MRD) sur des fragments ovariens est recommandée mais ne peut en assurer l'absence de risque.

**MATÉRIELS ET MÉTHODES**

Nous rapportons de manière rétrospective les ACO faites pour des patientes : 1/ en rémission (RC) d'une LA, 2/ CCO pour PF avant greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), 3/ ACO réalisée pour projet de parentalité validée par une équipe pluridisciplinaire. Les patientes ont été identifiées grâce au registre d'ACO tenu par le Groupe de Recherche et d'Étude de Conservation de l'Ovaire et du Testicule (GRECOT). Les caractéristiques des patientes ont été obtenues à partir des dossiers médicaux.

**RÉSULTATS**

Treize patientes ont été incluses : 7 suivies pour leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) et 6 pour leucémie aigue myéloïde (LAM). La médiane d'âge à la CCO était de 19,8 ans (7,2-31,8) et 30,5 ans (23-39,3) à l'ACO. La CCO a été réalisée après obtention de la RC pour toutes les patientes. Avant l'ACO la quantification de la MRD a été réalisé dans 1 à 3 fragments ovariens par biologie moléculaire et/ou cytométrie de flux pour 9 patientes (marqueurs Ig/TCR pour 5 patientes, NPM1 pour 2 patientes, RUNX1 pour une patiente, KMT2A-AF6 pour une patiente) et non réalisée pour 4. La recherche de MRD était indétectable pour les 9 patientes. Avant ACO toutes les patientes présentaient une insuffisance ovarienne et 11 étaient sous traitement hormonal substitutif. L'ACO a été réalisée à un délai médian de 10,5 ans (3,1 -18,6) après allogreffe. Trois patientes ont bénéficié de 2 ACO et 2 de 3 AOC. Le nombre médian de fragments greffés par patiente était de 14. Onze patientes ont récupéré une fonction endocrine (reprise des cycles menstruels). Trois femmes ont présenté au moins une grossesse. Une seule naissance vivante a été rapportée. Avec un délai médian de suivi après AOC de 2,6 ans (0,2 – 11,8), 11 patientes sont en RC, une patiente a rechuté d'une LAL B 13,7 mois après AOC (MRD ovarienne indétectable en Ig/TCR et cytométrie de flux) et à 7 ans du diagnostic de la LAL B et une patiente a présenté une LAM secondaire 25 mois après ACO.

## DISCUSSION

Nous rapportons la plus grande série d'ACO chez des femmes en RC d'une LA avec une durée de suivi de plus de 2 ans. L'ACO a permis une reprise de la fonction gonadique pour la majorité des patientes mais une seule naissance vivante a été obtenue. Une rechute est rapportée sans que l'imputabilité de l'ACO ne puisse être établie. La recherche de MRD n'a pas toujours été réalisée avant ACO illustrant l'hétérogénéité des pratiques. En l'absence d'autres techniques disponibles de restauration de la fertilité, la décision d'ACO doit être prise par une équipe pluridisciplinaire après évaluation de la MRD dans au moins un fragment ovarien et une information sur les alternatives possibles (don d'ovocytes) réalisée. Les données d'ACO en cas de LA restent encore limitées. Un suivi à long terme standardisé est nécessaire pour mieux connaître les résultats et risques dans cette population.

## CO-I-4

# ALLOGREFFE DE MOELLE HLA HAPLO-IDENTIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DREPANOCYTOSE : RESULTATS DE L'ESSAI DE PHASE II DREP-HAPLO

**DHEDIN Nathalie**<sup>(1)</sup>, BRUNO Bénédicte<sup>(2)</sup>, GOUNFLE Erasti<sup>(3)</sup>, PAILLARD Catherine<sup>(4)</sup>, BUCHBINDER Nimrod<sup>(5)</sup>, OUACHEE-CHARDIN Marie<sup>(6)</sup>, GABA Mabel<sup>(3)</sup>, ARLET Jean-benoit<sup>(7)</sup>, ARNAUD Cécile<sup>(3)</sup>, JUNG Camille<sup>(3)</sup>, PONDARRE Corinne<sup>(3)</sup>

(1) Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE ; (2) Hôpital Jeanne De Flandre, Lille, FRANCE ; (3) Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, FRANCE ; (4) Hôpital Hautepierre, Strasbourg, FRANCE ; (5) Hôpital Charles Nicolle, Rouen, FRANCE ; (6) Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Lyon, FRANCE ; (7) Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, FRANCE

## INTRODUCTION

L'allogreffe de moelle haplo-identique est un traitement rarement envisagé chez les patients atteints de drépanocytose. Dans cette pathologie, le risque de rejet est plus élevé que dans les greffes réalisées pour hémopathies malignes. Dans la première expérience rapportée par l'équipe du Johns Hopkins (JH) utilisant un conditionnement réduit et une prévention de la GVHD basée sur l'Endoxan post-greffe, aucun décès lié à la greffe ni de GVHD n'ont été rapportés, mais l'incidence de rejet était proche de 50% (Bolanos, Blood 2012). Différentes approches d'intensification du conditionnement ont permis d'améliorer la prise de greffe. Nous rapportons ici les résultats du protocole DREP-HAPLO (NCT03240731) évaluant l'intérêt de l'ajout du Thiotépa au conditionnement initial du JH.

## PATIENTS ET METHODES

DREP-HAPLO était une étude interventionnelle de phase II multicentrique incluant des patients de 7 à 40 ans présentant une drépanocytose sévère : crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes ou syndromes thoraciques aigus (STA) malgré Hydroxycarbamide, vasculopathie cérébrale sténosante, hypertension artérielle pulmonaire, atteinte rénale, nécessitant d'un programme d'échange érythrocytaire au long cours. Le conditionnement était celui rapporté par l'équipe du JH (Irradiation corporelle total à 2 grays, Thymoglobuline (4.5mg/kg), Endoxan (29mg/kg), Fludarabine (150mg/m<sup>2</sup>)) avec l'addition de Thiotépa (10mg/kg). La prévention de la GVHD associait 50mg/kg/J d'Endoxan post-greffe (J3-4) au Rapamune et au Mycophénolate Mofétile. La source cellulaire était de la moelle. L'objectif principal était l'évaluation à 1 an post-greffe de la survie sans événement (SSE) définie par la survie sans rejet et sans GVHD chronique modérée ou sévère. Tous les patients ont été suivis jusqu'à 24 mois post-greffe.

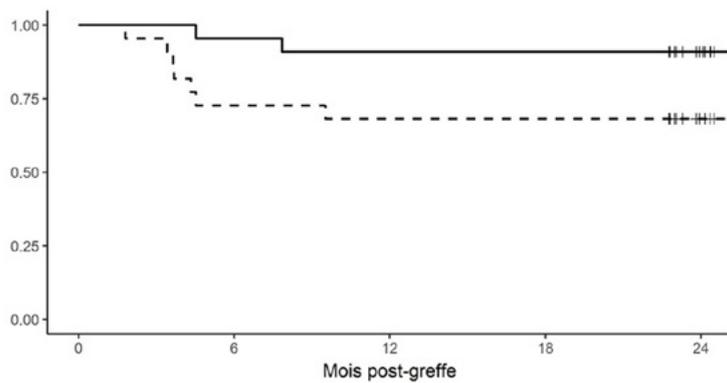
## RÉSULTATS

Entre septembre 2017 et avril 2022, 22 patients ont été greffés dans 5 centres. L'âge médian à la greffe était de 17 ans (IQR 16-19). Les complications pré-greffe étaient : CVO récurrentes (86% des patients), STA (52%), vasculopathie cérébrale (32%), atteinte rénale (10%), antécédent d'hémolyse retardée post-transfusionnelle (19%). Le greffon était de la moelle primée par G-CSF (N=3) ou non primée (N=19). Tous les patients ont présenté une prise de greffe mais un a rejeté à 4,6 mois post-greffe. Un patient ayant présenté une GVHD sévère est décédé à 8 mois post greffe. Six patients (27%) ont présenté une GVHD aiguë de grade II, 3 (13.6%) de grade III-IV et 6 (27.2%) une GVHD chronique modérée (N=3) ou sévère (N=3) évaluée à 2 ans post-greffe. La survie sans événement à 1 et 2 ans post-greffe était de 68,2% (95%CI:51,3%-90,7%), la survie globale à 2 ans était de 95.5% (95%CI:87,1%-100%) et la survie sans rejet à 2 ans : 90.9% (95%CI:79,7%-100%) (figure). Le chimérisme évalué dans le sang total chez les patients n'ayant pas rejeté, était de 100% (IQR 100-100) à 6 mois, 12 mois et 24 mois post-greffe.

## DISCUSSION/ CONCLUSION

L'ajout de Thiotépa permet de diminuer de manière importante l'incidence des rejets dans les greffes haplo-identiques à conditionnement réduit chez les patients atteints de drépanocytose. Dans une population majoritairement constituée d'adolescents et d'adultes jeunes, présentant une maladie sévère, cette approche permet la guérison de la maladie drépanocytaire chez 90% des patients. L'objectif futur est de diminuer l'incidence de GVHD.

Survie sans rejet et survie sans évènement



Nb de patients à risque

Survie sans rejet	22	21	20	20	12
Survie sans évènement	22	16	15	15	7

Survie sans rejet et survie sans évènement

## CO-I-5

# IMPACT D'UNE INFIRMIÈRE DE COORDINATION POST-ALLOGREFFE AMA ALLO(ASSISTANCE DES MALADES EN AMBULATOIRE POST ALLOGREFFE) A L'IUCT ONCOPOLE TOULOUSE : FAISABILITÉ, REPERCUSSIONS MEDICO-SOCIALES, QUALITÉ DE VIE ET SATISFACTION

HUYNH Anne<sup>(1)</sup>, COLONNESE Elodie<sup>(1)</sup>, BOREL Cécile<sup>(1)</sup>, GUENOUNOU Sarah<sup>(1)</sup>, CAZAUX Marine<sup>(1)</sup>, MERCIER Lara<sup>(1)</sup>, BERARD Emilie<sup>(1)</sup>

(1) IUCT oncopole TOULOUSE, TOULOUSE, FRANCE

## INTRODUCTION

Le nombre d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques est en augmentation. L'âge moyen des patients allogreffés augmente lui aussi progressivement. La fragilité et les comorbidités des allogreffés augmentent le risque des toxicités post-greffe. Nous avons voulu montrer l'intérêt et l'impact de la mise en place d'un dispositif AMA Allo sur le modèle d'une infirmière AMA-AC (AMA Après Cancer) décrit par l'équipe du Pr Laurent en 2012, dont l'intérêt et l'efficacité ont été publiés dans le contexte du lymphome. Depuis 2018, nous proposons un suivi infirmier (AMA Allo) en complément du suivi médical mensuel dès J100, sur une période de 12 mois. Le suivi AMA Allo consiste en des appels téléphoniques programmés entre les consultations médicales.

## OBJECTIFS

Prise en charge précoce des complications post greffe, incidence des ré-hospitalisations, évaluation des événements médico-psycho-sociaux

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cette étude porte sur 50 patients allogreffés entre 2018 et 2023 suivis avec AMA Allo. Nous rapportons les résultats des différents questionnaires remis aux visites AMA Allo de V0 (3 mois post greffe), V6 (9 mois), V12 (15 mois), les ré-hospitalisations post-allogreffes, la réinsertion socioprofessionnelle. Les questionnaires remis évaluent l'existence et les degrés d'anxiété (HAD A), dépression (HAD D), PTSD (syndrome de stress post-traumatique). Le questionnaire FACT LEU évalue le bien-être social et familial. Un questionnaire de satisfaction du suivi infirmier est remis lors de la dernière visite.

## RÉSULTATS

Aucun refus de patient d'être suivi dans AMA Allo.

Les actions AMA Allo sont la surveillance clinique/biologique d'une GVH, programmation du patient en RCP GVH/RCP allogreffe, programmation de transfusions, supplémentation en Ig, hospitalisation du patient, demande d'avis, consultations ou gestes spécialisés, lien ville/hôpital, lien avec le médecin greffeur référent.

## DISCUSSION

Cette étude montre une incidence de réhospitalisations entre 3 et 9 mois post allogreffe, qui diminue entre 9 et 12 mois. Les principales causes de réhospitalisation sont la GVH et les infections. La durée moyenne des hospitalisations lors de la 1ère année post greffe est de 14 jours. Les actions initiées par AMA Allo suite aux appels sortants/entrants diminuent nettement entre 9 et 15 mois post greffe. Les patients montrent globalement une nette satisfaction de ce suivi.

## CONCLUSIONS

Cette étude nous éclaire sur des données médico-psycho-sociales rarement étudiées dans les 15 mois post allogreffe. Le suivi AMA Allo est faisable et utile. Le taux de satisfaction est de 100%, les patients sont rassurés et éclairés. Le taux de réhospitalisations et les événements médicaux post greffe diminuent à 15 mois. Ces données comparent favorablement avec les données de la littérature. La prise en charge de la GVH chronique bénéficie de la mise en place d'AMA Allo, permettant une durée d'hospitalisation moyenne de 2 semaines et un suivi ambulatoire précoce et rapproché sécurisant. Ce qui prédomine est l'existence et la persistance de symptômes de dépression et anxiété sévères à 3 mois dont le degré de sévérité diminue lentement. Cela doit nous inciter à les prendre en charge, même si les patients relatent qu'AMA Allo est utile sur le plan psychologique et physique. Le bien être social et familial est, lui, moins altéré et stable au cours du temps. On note une très nette différence de reprise d'activité entre les étudiants et les actifs.

Population étudiée	64% Hommes	36% Femmes			
Statut Professionnel	34% Actifs	16% Etudiants	48% Retraités	2% Sans Statut Professionnel	
Pathologies	36% LAM	18% LAL	28% SMD	4% Myélofibrose	14% Autres Pathologies
Statut à la Greffe	50% RC1	10% RC2	18% Rechute/réfractaire	22% Front line	
Type de Greffon	86% CSP	10% MO	4% USP		
Type de Donneur	78% Phénoïdétique	16% Génoidentique	6% Haploïdétique		

### Population et Types de Greffe

	V0 (3 mois) 50 pts	V6 (9 mois) 49 pts (1 décès)	V12 (15 mois) 46 pts (1 décès, 2 rechutes)
Questionnaire QDV remis par le patient (%)	32 (64%)	26 (53%)	28 (60%)
Score HAD A (anxiété sévère >8)	9,06	8,96	8,71
Score HAD D (dépression sévère >11)	11,31	12,80	11,18
Score PTSD (sévère >44)	30,84	28,58	28,5
Score FACT LEU (bien être social et familial conservé >=21)	20	19,5	19,79
Nbe patients ré-hospitalisés	Sans objet	11 (dont 8 à 2 reprises)	8
Durée moyenne hospitalisation	Sans objet	13j (17j pour 2ème ré-hosp)	16j
Causes hosp (GVH/infection/autre)	Sans objet	37% cause GVH (62,5% lors hosp2) 27% infections (12,5%) 36% autres causes	25% cause GVH 37,5% infections 37,5% autres causes
Actions AMA Allo	Sans objet	68	22
Reprise activité socioprofessionnelles	Sans objet	Etudiants 37,5% Reprise travail antérieur 15,8% Nouveau projet pro 10,5%	Etudiants 87,5% Reprise travail antérieur 38,5% Nouveau projet pro 11,5%
Evénements médicaux sans réhospitalisation conventionnelle	Sans objet	23 dont 6 DLI, 9 inf. virales, 5 inf. bact, 3 inf. fong.	7 dont 2 DLI, 3 inf. virus, 1 inf. bact, 1 inf. Fong.

### Résultats des questionnaires de qualité de vie et Données de l'étude

Satisfaction de la prise en charge AMA ALLO	100%
Rythme des appels correspondant aux besoins	100%
Se sont sentis rassurés	60.7%
Se sont sentis éclairés sur les risques de rechute	67.9%
Se sont sentis éclairés sur les effets secondaires de la chimiothérapie et de l'allogreffe	89.3%
Ont trouvé le suivi utile sur le plan physique et psychologique	92.9%
Ont trouvé le suivi utile sur le plan de la vie sociale extraprofessionnelle	85.7%
Ont trouvé le suivi utile sur le plan de la reprise professionnelle et des études	64.3%

Résultats du questionnaire de satisfaction du suivi AMA ALLO

## CO-II-1

# FLUDARABINE TREOSULFAN REDUCED-INTENSITY CONDITIONING REGIMEN FOR FRAIL/OLDER AML PATIENTS UNDERGOING HAPLOIDENTICAL HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION WITH POST TRANSPLANTATION CYCLOPHOSPHAMIDE

**DEVILLIER Raynier**<sup>(1)</sup>, BOUCHACOURT Benjamin<sup>(1)</sup>, NYKOLYSZYN Charlotte<sup>(1)</sup>, FÜRST Sabine<sup>(1)</sup>, GARCIAZ Sylvain<sup>(1)</sup>, HARBI Samia<sup>(1)</sup>, JASELME Pauline<sup>(1)</sup>, HICHERI Yosr<sup>(1)</sup>, PAGLIARDINI Thomas<sup>(1)</sup>, CALMELS Boris<sup>(1)</sup>, ROUZAUD Camille<sup>(1)</sup>, LEMARIE Claude<sup>(1)</sup>, PAGNUSSAT Federico<sup>(1)</sup>, CHABANNON Christian<sup>(1)</sup>, WEILLER Pierre Jean<sup>(1)</sup>, VEY Norbert<sup>(1)</sup>, HOSPITAL Marie Anne<sup>(1)</sup>, BLAISE Didier<sup>(1)</sup>

(1) institut paoli calmettes, Marseille, FRANCE

## BACKGROUND

Haploidentical transplantation (haplo-SCT) after non-myeloablative conditioning (NMAC) regimen and post-transplantation cyclophosphamide (PT-Cy) extended the feasibility of allo-HSCT in older patients without HLA matched donor (PMID:26261255). However, in this population in which a high fraction of AML is high risk, the incidence of relapse is high, approximately at 40%. Different reduced intensity conditioning (RIC) regimens have been developed to reduce the risk of relapse but they failed to improve survival in older patients due to a higher NRM that counterbalances the benefit in antileukemic effect (PMID:35752739). Treosulfan was recently approved in association with fludarabine (FT30) in RIC regimen based on an OS benefit compared to fludarabine busulfan due to a lower toxicity and NRM in the context of older AML or MDS patients undergoing HLA identical allo-HSCT (PMID:31606445). However, there is no reported experience of FT30 RIC regimen in the specific context of haplo-SCT with PT-Cy for AML. We thus started in 2022 a program with on label FT30 RIC regimen for AML patients unfit for MAC regimen who underwent haplo-SCT.

## METHODS

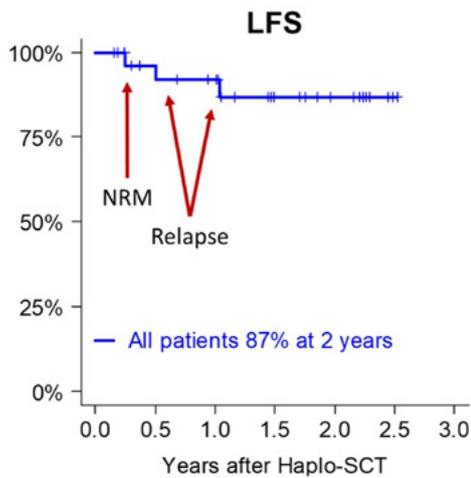
We included in this single center retrospective study the first 30 consecutive patients (2022-24) with following selection criteria: 1) diagnosed AML previously treated by high dose induction chemotherapy; 2) first haplo-SCT using PBSC; 3) unable to receive MAC regimen due to age or comorbidity. All patients received fludarabine (150mg/m<sup>2</sup>) treosulfan (30g/m<sup>2</sup>) and a standard GVHD prophylaxis based on PT-Cy, CSA and MMF.

## RESULTS

Median age was 60 years (IQR: 51-65). 15/30 patients (50%) had HCT-CI of 3 or more. At diagnosis, ELN 2022 risk was favorable, intermediate and unfavorable for 4 (13%), 10 (33%) and 16 (54%) patients, respectively. Disease status at the time of haplo-SCT was CR1 (n=26), CR2 (n=1), MLFS (n=2), and CRi1 (n=1). 6/30 (20%) had primary induction failure. MRD at the time of haplo-SCT was positive in 10 patients (33%). No hemorrhagic cystitis or hepatic VOD was observed. Maximal grade of mucositis was 0, 1, 2 and 3 in 11 (37%), 12 (40%), 6 (20%) and 1 (3%) patients, respectively. All patients achieved neutrophil (>0.5 G/L) and platelets (>20G/L) recovery at a median time of 17 (range: 11-25) and 23 (range: 8-161) days, respectively. All but one patient achieved full donor blood T cell chimerism on day+30. The remaining patient showed mixed chimerism on blood T cells that progressively increased to 87% donor at day+ 100 with a full donor chimerism on CD3- blood cells since day+ 30. Cumulative incidence of grade 2 acute GVHD was 17% with no grade 3 or 4. With a median follow up of 17 months, cumulative incidence of moderate to severe chronic GVHD was 33% (after prophylactic DLI in 3/8 cases). One patient died from pneumonia (day+91) and 2 patients relapsed and subsequently died from AML (6 and 12 months), resulting in 2-year cumulative incidence of NRM and relapse of 4% and 9%, respectively. Both LFS and OS were 92% at 1 year and 87% at 2 years.

## CONCLUSION

This is the first series of FT30 in haplo-SCT with PT-Cy for AML patients. FT30 RIC regimen prior haplo-SCT with PT-Cy provides rapid full engraftment and low early toxicity in AML patients who are unfit for myeloablative regimens, with promising antileukemic effect. Based on these results, a SFGM-TC prospective multicenter trial is currently in preparation to validate FT30 in older AML patients undergoing haplo-SCT.



LFS after FT30 Haplo-SCT

## CO-II-2

### THE ROLE OF ALLOGENEIC TRANSPLANTATION IN T-CELL LYMPHOMA. LONG-TERM FOLLOW-UP OF THE PROSPECTIVE RANDOMIZED AATT STUDY (AUTOLOGOUS OR ALLOGENEIC TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA)

**TOURNILHAC Olivier**<sup>(1)</sup>, ALTMANN Bettina<sup>(2)</sup>, FRIEDRICHS Birte<sup>(3)</sup>, BOUABDALLAH Kamal<sup>(4)</sup>, LECLERC Mathieu<sup>(5)</sup>, CARTRON Guillaume<sup>(6)</sup>, TURLURE Pascal<sup>(7)</sup>, REIMER Peter<sup>(8)</sup>, WAGNER-DROUET Eva<sup>(9)</sup>, SANHES Laurence<sup>(10)</sup>, HOUOT Roch<sup>(11)</sup>, ROUSSEL Murielle<sup>(12)</sup>, KROSCHINSKY Frank<sup>(13)</sup>, DREGER Peter<sup>(14)</sup>, VIARDOT Andreas<sup>(15)</sup>, DE LEVAL Laurence<sup>(16)</sup>, ROSENWALD Andreas<sup>(17)</sup>, GAULARD Philippe<sup>(18)</sup>, WULF Gerald<sup>(19)</sup>, VILLATE Alban<sup>(20)</sup>, LATIERE Christelle<sup>(1)</sup>, ELMAGAACLI Ahmet<sup>(21)</sup>, GLASS Bertram<sup>(22)</sup>, POESCHEL Viola<sup>(23)</sup>, DAMAJ Gandhi<sup>(24)</sup>, SIBON David<sup>(25)</sup>, DUROT Eric<sup>(26)</sup>, BILGER Karin<sup>(27)</sup>, BANOS Anne<sup>(28)</sup>, HAENEL Mathias<sup>(29)</sup>, DREYLING Martin<sup>(30)</sup>, KELLER Ulrich<sup>(31)</sup>, TIAB Mourad<sup>(32)</sup>, DRENOU Bernard<sup>(33)</sup>, CORNILLON Jérôme<sup>(34)</sup>, NGUYEN Stéphanie<sup>(35)</sup>, ROBIN Marie<sup>(35)</sup>, NICKELSEN Maike<sup>(37)</sup>, TRÜMPER Lorenz<sup>(19)</sup>, LENZ Georg<sup>(3)</sup>, ZIEPERT Marita<sup>(2)</sup>, SCHMITZ Norbert<sup>(3)</sup>

(1) CHU de Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, FRANCE ; (2) Institute for Medical Informatics, Statistics, and Epidemiology, University Leipzig, Leipzig, ALLEMAGNE ; (3) Department of Medicine A, University Hospital Muenster, Muenster, ALLEMAGNE ; (4) Service d'Hématologie Clinique et de Thérapie Cellulaire, CHU de Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (5) Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Henri Mondor, APHP, Créteil, FRANCE ; (6) Département d'Hématologie Clinique, CHU de Montpellier, Montpellier, FRANCE ; (7) Service d'Hématologie Clinique, CHU Dupuytren, Limoges, FRANCE ; (8) Department of Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation, Evang. Kliniken Essen-Mitte, Essen, ALLEMAGNE ; (9) University Medicine III Mainz, Mainz, ALLEMAGNE ; (10) Service d'Hématologie Clinique, CH Saint-Jean, Perpignan, FRANCE ; (11) Hematology Department, Rennes University Hospital, INSERM Research Unit 1236, Rennes, FRANCE ; (12) Service d'Hématologie, IUCT-Onco-pole, Toulouse, FRANCE ; (13) Medizinische Klinik I, University Hospital Dresden, Dresden, ALLEMAGNE ; (14) Department of Internal Medicine V, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, ALLEMAGNE ; (15) Department of Internal Medicine III, University Hospital Ulm, Ulm, ALLEMAGNE ; (16) Institute of Pathology, Laboratory Medicine and Pathology, Lausanne University Hospital and Lausanne University, Lausanne, SUISSE ; (17) University of Wuerzburg and Comprehensive Cancer Center Mainfranken, Department of Pathology, Wuerzburg, ALLEMAGNE ; (18) Department of Pathology, University Hospital Henri Mondor, University Paris-Est Créteil, Inserm U955, Créteil, FRANCE ; (19) Department of Hematology and Oncology, Georg August University, Goettingen, Goettingen, ALLEMAGNE ; (20) Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, CHU de Tours, Tours, FRANCE ; (21) Department of Hematology and Stem cell Transplantation, Asklepios-Klinik St. Georg, Hamburg, ALLEMAGNE ; (22) Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin, ALLEMAGNE ; (23) Department of Internal Medicine 1, Saarland University Medical School, Homburg/Saar, Homburg, ALLEMAGNE ; (24) Hematology Institute, University Hospital, Normandy University, Caen, FRANCE ; (25) Department of Hematology, Necker University Hospital, University – Sorbonne Paris Cite, Paris, FRANCE ; (26) Service d'Hématologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Hôpital Robert Debré, Reims, FRANCE ; (27) Hematology Department, CHU de Strasbourg, Strasbourg, FRANCE ; (28) Department of Hematology, Centre Hospitalier de la Côte de Basque, Bayonne, FRANCE ; (29) Department of Internal Medicine III, Klinikum Chemnitz gGmbH, Chemnitz, ALLEMAGNE ; (30) Department of Medicine III, Ludwig-Maximilians-University, Muenchen, ALLEMAGNE ; (31) Clinic and Policlinic for Internal Medicine III, School of Medicine, Technical University Munich, Munich, ALLEMAGNE ; (32) Centre Hospitalier Départemental, La Roche Sur Yon, FRANCE ;

(33) Service d'Hématologie Clinique GHRMSA, Mulhouse, FRANCE ; (34) Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, CHU de Saint Etienne, Saint-Etienne, FRANCE ; (35) Clinical Hematology Unit, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, FRANCE ; (36) Institut d'Hématologie, Hospital Saint Louis Paris, APHP, Paris, FRANCE ; (37) Onkologie Lerchenfeld, Hamburg, ALLEMAGNE

## BACKGROUND

Treatment of non-cutaneous mature T-cell lymphoma (PTCL) remains difficult. Results of the AATT study (Schmitz et al. Blood 2021) demonstrated that standard 1st line chemotherapy followed by alloSCT did not improve outcome of PTCL pts when compared to autoSCT. However retrospective studies including the [1988-2006] and [2006-2014] SFGM-TC surveys (Le Gouill et al. Journal of Clinical Oncology 2008 and Mamez et al. Journal of Hematology & Oncology 2020) indicates that allo-SCT is a major strategy in PTCL relapse. We sought to investigate long-term outcomes of AATT patients focusing on the role of alloSCT in pts transplanted on and off study.

## METHOD

AATT was a randomized trial comparing alloSCT and autoSCT in younger pts (18-60 yrs) with newly diagnosed PTCL who achieved CR, PR, or SD after 4 xCHOEP and 1xDHAP. These pts were to receive autoSCT or alloSCT from matched related or unrelated donors for consolidation. Detailed reports on all therapy given until last follow up or death were retrieved to calculate long-term event-free (EFS) and overall survival (OS) focusing on patients receiving alloSCT on study as well as off study for primary refractory disease or after failing autoSCT.

## RESULTS

103 pts (median age 50 years) randomized to autoSCT (n=54) or alloSCT (n=49) formed the full analysis set (FAS), 67 pts (65%) received autoSCT (n=41) or alloSCT (n=26) (per protocol set, PPS) on study. 36 pts went off study mainly for early progression (n=29) or change of diagnosis (n=4).

At 7 years, in patients randomly assigned to alloSCT and to autoSCT EFS was 38% (95% CI, 25 to 52) compared to 34% (95% CI, 22 to 47) and OS was 55% (95% CI, 41 to 69) compared to 61% (95% CI, 47 to 74) respectively. Among patients undergoing on study alloSCT (n=26) or autoSCT (n=41), the cumulative progression/relapse rate was 8% (95% CI, 0 to 19) and 55% (95% CI, 35 to 74). Nonrelapse mortality (NRM) was 31% (95% CI, 13 to 49) and 3% (95% CI, 0 to 8) after alloSCT and autoSCT, respectively.

Fifteen of 30 patients with early progression on CHOEP/DHAP and 11 of 20 patients with progression/relapse after on study autoSCT received salvage alloSCT. Seven-year OS after salvage alloSCT was 61% (95% CI, 47 to 74); NRM was 23% (95% CI, 6 to 40). Survival of patients unable to undergo transplantation was dismal

## DISCUSSION

Long-term follow-up documents the strong graft versus lymphoma effect of alloSCT independent of the timing of transplantation. AlloSCT is currently not recommended as part of first-line consolidation but alloSCT is the treatment of choice for younger, transplant-eligible patients with relapsed/refractory PTCL. Because relapsing/progressing pts not undergoing alloSCT had a dismal outcome any effort should be made to swiftly find a suitable donor and proceed to alloSCT as soon as possible.

## BIBLIOGRAPHIE

Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, De Latour RP, Vernant JP, Mohty M, Moles MP, Bouabdallah K, Bulabois CE, Dupuis J, Rio B, Gratecos N, Yakoub-Agha I, Attal M, Tournilhac O, Decaudin D, Bourhis JH, Blaise D, Volteau C, Michallet M; Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. J Clin Oncol. 2008

Mamez AC, Dupont A, Blaise D, Chevallier P, Forcade E, Ceballos P, Mohty M, Suarez F, Beguin Y, Peffault De Latour R, Rubio MT, Tournilhac O, Nguyen S. J Hematol Oncol. 2020 Allogeneic stem cell transplantation for peripheral T cell lymphomas: a retrospective study in 285 patients from the Société Francophone de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC).

Schmitz N, Truemper L, Bouabdallah K, Ziepert M, Leclerc M, Cartron G, Jaccard A, Reimer P, Wagner E, Wilhelm M, Sanhes L, Lamy T, de Leval L, Rosenwald A, Roussel M, Kroschinsky F, Lindemann W, Dreger P, Viardot A, Milpied N, Gisselbrecht C, Wulf G, Gyan E, Gaulard P, Bay JO, Glass B, Poeschel V, Damaj G, Sibon D, Delmer A, Bilger K, Banos A, Haenel M, Dreyling M, Metzner B, Keller U, Brulke F, Friedrichs B, Nickelsen M, Altmann B, Tournilhac O. A randomized phase 3 trial of autologous vs allogeneic transplantation as part of first-line therapy in poor-risk peripheral T-NHL. Blood. 2021

## CO-II-3

## CANCERS SECONDAIRES PRÉCOCES APRÈS UNE ALLOGREFFE HAPLO-IDENTIQUE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DE LA SFGM-TC

**FATRARA Thomas**<sup>(1)</sup>, BONJOUR Maxime<sup>(2)</sup>, DEVILLIER Raynier<sup>(3)</sup>, CORNILLON Jérôme<sup>(1)</sup>, ROBIN Marie<sup>(4)</sup>, FORCADE Edouard<sup>(5)</sup>, MEAR Jean-Baptiste<sup>(6)</sup>, NGUYEN QUOC Stéphanie<sup>(7)</sup>, CHALANDON Yves<sup>(8)</sup>, MAILLARD Natacha<sup>(9)</sup>, BAZARBACHI Aij<sup>(10)</sup>, LOSCHI Michaël<sup>(11)</sup>, DALLE Jean-Hugues<sup>(12)</sup>, FRANÇOIS Sylvie<sup>(13)</sup>, GUILLERM Gaëlle<sup>(14)</sup>, CASTILLA-LLORENTE Cristina<sup>(15)</sup>, LABUSSIÈRE-WALLET Hélène<sup>(2)</sup>, BILGER Karine<sup>(16)</sup>, BARON Frédéric<sup>(17)</sup>, DAGUENET Elisabeth<sup>(1)</sup>, TAVERNIER Emmanuelle<sup>(1)</sup>

(1) CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, FRANCE ; (2) CHU de Lyon, Lyon, FRANCE ; (3) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE ; (4) Hôpital Saint-Louis, Paris, FRANCE ; (5) CHU de Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (6) CHU de Rennes, Rennes, FRANCE ; (7) Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, FRANCE ; (8) Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, FRANCE ; (9) CHU de Poitiers, Poitiers, FRANCE ; (10) American University of Beirut, Beirut, LIBAN ; (11) CHU de Nice, Nice, FRANCE ; (12) Hôpital Robert-Debré, Paris, FRANCE ; (13) CHU d'Angers, Angers, FRANCE ; (14) CHU de Brest, Brest, FRANCE ; (15) Institut Gustave Roussy, Paris, FRANCE ; (16) Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, FRANCE ; (17) CHU de Liège, Liège, FRANCE

### INTRODUCTION

L'une des complications à long terme de l'allogreffe est la survenue de cancers secondaires. Ceux-ci sont classés en 3 groupes : les PTLD ; les SMD/LA ; les cancers solides. Si les greffes haploidentiques ont démontré leur efficacité et sécurité, les complications à long terme de ces donneurs alternatifs restent peu étudiées. L'objectif de cette étude est de décrire l'incidence des cancers secondaires après une greffe haploidentique et leurs facteurs de risque.

### MATÉRIEL & MÉTHODE

Les patients ayant bénéficié d'une allogreffe haploidentique pour une hémopathie maligne entre le 01/01/2013 et le 01/01/2020 ont été inclus. Les données de la base ProMISe ont été utilisées comme variables explicatives. L'incidence a été calculée en divisant le nombre d'évènements par la population à risque exprimée en patient-années. L'effet des variables explicatives sur la survenue d'un évènement a été exploré en utilisant un test de Wald et quantifié par le Hazard ratio ajusté (intervalle de confiance à 95%).

### RÉSULTATS

2599 patients ont été inclus. La survie médiane était de 38,5 mois avec une durée médiane de suivi de 16 mois et 28,3 mois pour les patients vivants au dernier contact. L'âge médian était de 54 ans (IQR 37,5-63). Le diagnostic initial était classé en SMD/LAM (62%), LAL (12,7%), syndrome lymphoprolifératif (18,4%) et syndrome myéloprolifératif (6,9%). Le conditionnement utilisé était d'intensité réduite (69,2%), intermédiaire (20,1%), myéloablatif (9,9%) ou séquentiel (0,8%). La prophylaxie de la GVH intégrait du PT-Cy (86,8%) et du SAL (25,1%). Nous avons identifié 47 cas de cancers secondaires survenus chez 41 patients (8 SMD/LA, 7 PTLD, 32 cancers solides dont 20 cutanés avec 5 carcinomes basocellulaires) avec un taux d'incidence de 0,95/100 patients-années. Le délai médian de survenue était de 15,8 mois après la greffe avec des variations importantes entre les sous-types (PTLD 8,8 mois, SMD/LA 13,2 mois, cancers solides 17,4 mois). La durée médiane de survie après le diagnostic du cancer secondaire était de 15,5 mois, avec un pronostic très défavorable pour les PTLD (2,4 mois) et SMD/LA (5,8 mois) (survie médiane non atteinte pour les cancers solides). Le cancer secondaire était à l'origine du décès dans 61,9% des cas. Les facteurs de risque identifiés significatifs (**cf tableau**) étaient l'âge avancé, un diagnostic initial de syndrome myéloprolifératif, une prophylaxie de la GVH utilisant du cyclophosphamide, un plus grand nombre et un délai médian plus tardif d'infections opportunistes.

### DISCUSSION

L'incidence de cancer secondaire dans cette étude semble similaire à celle rapportée dans les études antérieures. Néanmoins, la plupart des cancers survenant plusieurs années après la greffe, d'autres études à plus long terme seront nécessaires pour confirmer cette tendance. Les cancers secondaires restent une complication grave, avec un pronostic péjoratif. Dans cette cohorte, l'association avec le nombre et la survenue tardive d'infections opportunistes reflète une immunodépression importante, facteur de risque majeur de néoplasie. Le risque lié à l'utilisation de cyclophosphamide en prophylaxie de la GVH devra être évalué dans des études ultérieures, en incitant à un suivi régulier des patients.

### CONCLUSION

Les cancers secondaires sont une complication rare et grave de l'allogreffe. La greffe haplo-identique ne semble pas liée à une augmentation de ce risque dans les premières années de suivi.

Caractéristiques		Hazard ratio	IC 95%	p-value
Sexe	Femme	-	-	-
	Homme	1.32	0.69-2.56	.404
Age du patient (années)		1.03	1.01-1.05	.01
Antécédent de cancer	Non	-	-	-
	Oui	1.32	0.55-3.14	.536
Hémopathie	LAM/SMD	-	-	-
	LAL	0.85	0.29-2.45	.757
	Syndrome lymphoprolifératif	0.98	0.44-2.2	.969
	Syndrome myéloprolifératif	2.50	1.02-6.13	.046
Statut de l'hémopathie à la greffe	Réponse complète	-	-	-
	Réponse partielle/stable	1.55	0.67-3.57	.305
	Rechute/réfractaire	1.02	0.42-2.48	.965
	Non traité	1.55	0.37-6.53	.596
Echelle de performance de Karnofsky		0.97	0.72-1.31	.865
Age du donneur (années)		1.01	0.99-1.04	.243
Score HCT-CI		0.81	0.64-1.02	.072
Intensité de conditionnement	Intensité réduite	-	-	-
	Intensité intermédiaire	0.95	0.44-2.06	.891
	Myéloablatif	0.40	0.1-1.69	.214
	Conditionnement séquentiel	2.73.10 <sup>-7</sup>	0-Inf	.996
Score TCI		0.84	0.57-1.25	.386
Irradiation corporelle totale	Non	-	-	-
	Oui	1.58	0.86-2.92	.142
Source de cellules souches	Cellules souches périphériques	-	-	-
	Moelle osseuse	1.54	0.81-2.93	.193
Nombre de CD34+ injectées (.10 <sup>6</sup> /kg)		1	0.97-1.02	.826
Nombre de CD3+ injectées (.10 <sup>6</sup> /kg)		1	1.00-1.00	.949
Prophylaxie de la GVH (Non comme référence)	Cyclophosphamide post-greffe	7.39	1.01-53.82	.048
	Sérum anti-lymphocytaire	0.49	0.19-1.25	.137
GVH aigüe	Pas de GVH aigüe	-	-	-
	Grade I-II	0.87	0.45-1.71	.694
	Grade III-IV	1.29	0.49-3.40	.610
GVH chronique	Pas de GVH chronique	-	-	-
	Légère	1.21	0.52-2.84	.653
	Modérée-sévère	0.63	0.22-1.82	.390
Nombre d'infections opportunistes		1.48	1.12-1.95	.005
Délai médian de survenue des infections opportunistes (mois)		1.31	1.15-1.49	<.001

Tableau 1 : analyse univariée des variables comme facteur de risque de survenue d'un cancer secondaire

## CO-II-4

# ETUDE DE L'IMPACT DE LA PROPHYLAXIE DE LA MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE PAR ATG ET ATLG EN ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

NOTARANTONIO Anne-Béatrice<sup>(1,2)</sup>, MORISSET STEPHANE<sup>(3)</sup>, PIUCCO Romain<sup>(4)</sup>, PÉRÈS Michaël<sup>(2,5)</sup>, BOULANGÉ Laura<sup>(2)</sup>, ETLICHER Alizée<sup>(2)</sup>, BROUARD Jordan<sup>(2)</sup>, MONCHABLON Lucile<sup>(2)</sup>, CAMPIDELLI Arnaud<sup>(1)</sup>, EL OUAHABI Siham<sup>(2)</sup>, GUISEL Charles<sup>(1)</sup>, MOULIN Charline<sup>(1)</sup>, KICKI Céline<sup>(1)</sup>, ROTH-GUÉPIN Gabrielle<sup>(1)</sup>, FEUGIER Pierre<sup>(1,4)</sup>, DE CARVALHO BITTENCOURT Marcelo<sup>(2,5)</sup>, AARNINK Alice<sup>(2,5)</sup>, D'AVENI-PINEY Maud<sup>(1,2)</sup>, HERGALANT Sébastien<sup>(4)</sup>, PAGLIUCA Simona<sup>(1,2)</sup>, **RUBIO Marie-Thérèse**<sup>(1,2)</sup>

(1) Service Hématologie, CHRU Nancy-Brabois, VANDOEUVRE-LES-NANCY, FRANCE ; (2) CNRS UMR 7365, IMoPA, Biopôle de l'Université de Lorraine, Vandoeuvres-Lès-Nancy, FRANCE ; (3) Biostatistics independent consultant, Perouges, FRANCE ; (4) Inserm U1256 N-GERE, Vandoeuvres-Lès-Nancy, FRANCE ; (5) Laboratoire d'histocompatibilité-HLA, CHRU Nancy-Brabois, VANDOEUVRE-LES-NANCY, FRANCE ; (6) Laboratoire d'Immunologie, CHRU Nancy-Brabois, VANDOEUVRE-LES-NANCY, FRANCE

## INTRODUCTION

Deux types de sérums anti-lymphocytaires (SAL), ATG-thymoglobuline et ATLG-grafalon sont autorisés pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH). Malgré des caractéristiques de production distinctes, il existe peu de données comparant les 2 types de SAL.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Cette étude rétrospective monocentrique a porté sur 114 patients ayant bénéficié d'une allo-CSH entre janvier 2017 et septembre 2020 pour une hémopathie maligne, avec un donneur apparenté géno-identique (n=25) ou non apparenté HLA 10/10 phéno-identique (n=89). Parmi eux, 50 patients ont reçu une prophylaxie de la GVH par ATG, tandis que 64 autres ont reçu ATLG, aux doses actuellement recommandées chez l'adulte. Les objectifs de l'étude étaient de comparer les patients selon le SAL reçu (ATG versus ATLG) en termes d'évolution clinique et sur divers paramètres immunologiques à différents temps post-greffe: reconstitution immunitaire sanguine

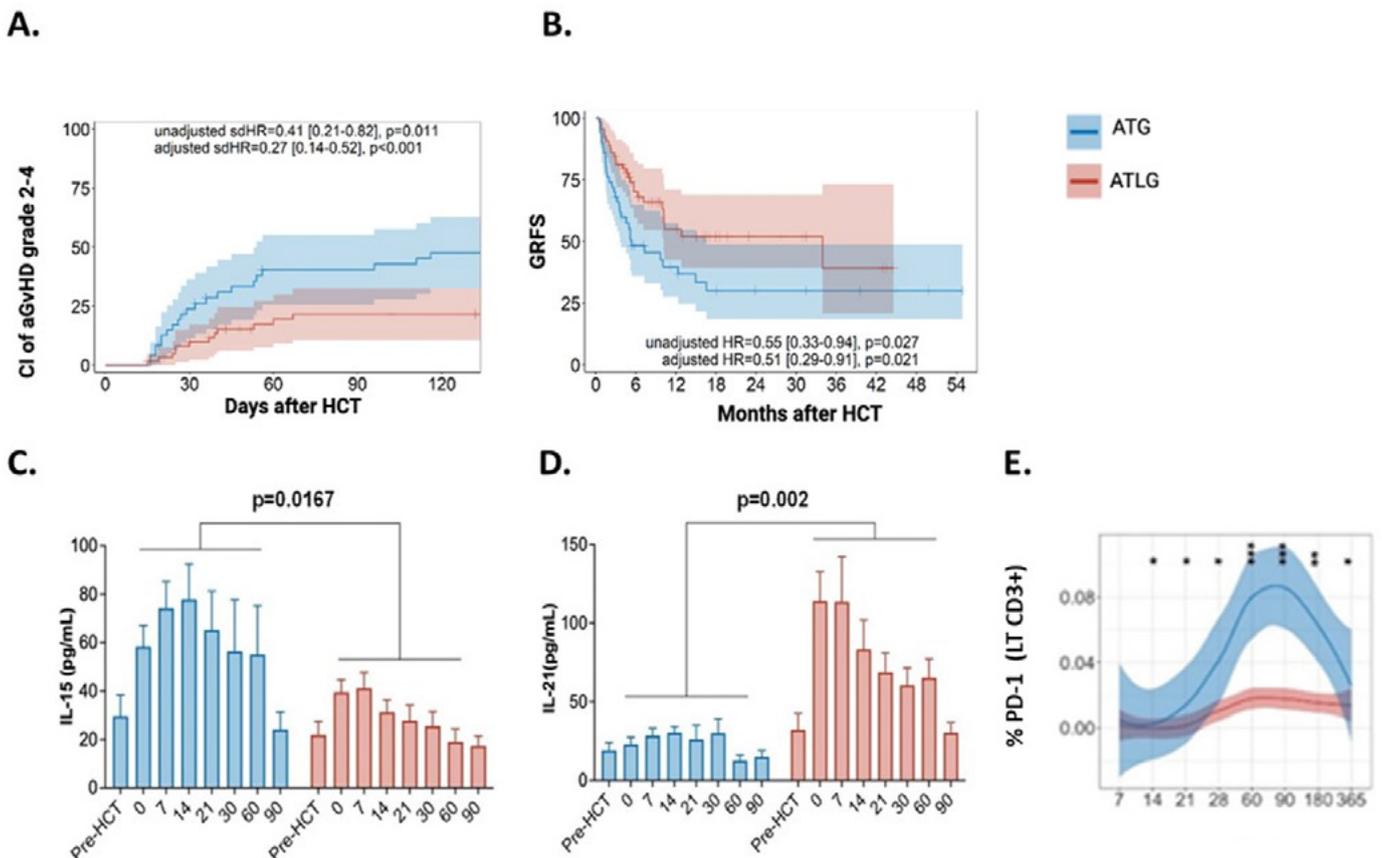
lymphocytaire (sous-types et différenciation des Lymphocytes T (LT), lymphocytes B, lymphocytes T régulateurs et NKT invariants), marqueurs d'activation/épuisement lymphocytaire sur les LT (PD-1, TIM-3, LAG-3) et taux sériques des cytokines IL-7, IL-15 et IL-21. En complément, une analyse du répertoire T (séquençage TCR $\beta$ ) a été réalisée à 3, 6 et 12 mois post-greffe chez des patients n'ayant pas développé de GVH aigue sévère dans les 2 groupes (10 ATG et 12 ATLG).

## RÉSULTATS

Les caractéristiques pré-greffe étaient comparables entre les 2 groupes en dehors de l'utilisation plus fréquente d'un conditionnement atténué dans le groupe ATLG (72% dans le groupe ATG versus 46% dans le groupe ATLG,  $p=0.008$ ). Sur le plan clinique, en analyses uni et multivariées, l'utilisation d'ATLG, par rapport à l'ATG, était associée à une réduction par deux de l'incidence de la GvH aigüe de grade II à IV (Cox HR = 0,27 ; IC à 95 % 0,14-0,62,  $p = 0,006$ ) ainsi qu'à une amélioration de la survie sans GvH aigüe sévère et sans rechute (GRFS) (Cox HR = 0,51 ; IC à 95 % 0,29-0,91,  $p = 0,027$ ) (Figure 1 A,B). Sur le plan biologique, nous n'avons pas observé de différence de reconstitution immunitaire entre les deux groupes. En revanche, la diminution du taux de GVH aigue dans le groupe ATLG était associée à une diminution des concentrations sériques d'IL-15, toutefois compensée par une augmentation des concentrations d'IL-21 (Figure 1 C,D). Par ailleurs, les patients ayant reçu une prophylaxie de la GVH par ATLG présentaient une réduction significative de l'expression de PD-1 à la surface des LT, en particulier sur tous les stades de différenciation des LT CD8+ (Figure 1E) sans différence d'expression les marqueurs TIM3 et LAG3, suggérant des différences de modulation de l'activation T. L'analyse du répertoire T par immunoséquençage des régions  $\nu\beta$  du TCR a montré uniquement des caractéristiques qualitatives différentes, avec une réduction de la proportion de clones de LT hyper-expandus et une plus grande variabilité dans la distribution des longueurs de la région CDR3 du TCR $\beta$  dans le groupe ATLG.

## CONCLUSION

Ces résultats suggèrent que l'ATLG régule différemment et plus efficacement l'activation des cellules T alloréactives permettant une meilleure prévention de la GvH aigüe tout en préservant la réponse du greffon contre la leucémie. Cette étude a conduit à la mise en place du 1<sup>er</sup> essai randomisé, prospectif, multicentrique de phase III OPTISAGE, comparant les 2 SAL.



**A.** Incidence de survenue de maladie du greffon contre l'hôte aigue (aGVHD) de grade II-IV en fonction du type de sérum anti-lymphocytaire reçu ATLG (en rouge,  $n=64$ ) ATG (en bleu,  $n=50$ ).

**B.** Incidence de survie sans maladie du greffon contre l'hôte aigue (aGVHD) de grade II-IV et sans rechute (GRFS) en fonction du type de sérum anti-lymphocytaire reçu ATLG (en rouge,  $n=64$ ) ATG (en bleu,  $n=50$ ).

**C, D.** Taux plasmatique de cytokines entre J0 et J90 post-greffe dans le groupe ATG (bleu,  $n=12$ ) and ATLG (rouge,  $n=18$ ).

Pourcentage d'expression de PD-1 sur les lymphocytes T CD3+ (LT CD3+) à différents temps post-greffe dans le groupe ATG (en bleu,  $n=50$ ) et ATLG (en rouge,  $n=64$ ).

## CO-II-5

## EFFICACITÉ IN VITRO DE CAR T-CELLS ANTI-HER2 EN TRAITEMENT DE LAL B

LE CALVEZ Baptiste<sup>(1,2)</sup>, GRAIN Audrey<sup>(1,2)</sup>, OLLIER Jocelyn<sup>(1,2)</sup>, GUIET Elodie<sup>(2)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(1,2)</sup>, EVEILLARD Marion<sup>(1)</sup>, CLEMENCEAU Béatrice<sup>(1,2)</sup>

(1) CHU de Nantes, Nantes, FRANCE ; (2) Nantes University, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, Angers University, CRCI2NA, Nantes - France, Nantes, FRANCE

## INTRODUCTION

Les lymphocytes T exprimant un récepteur chimérique à l'antigène (CAR T) anti CD19 ont montré des résultats encourageant dans la prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques B en rechute ou réfractaires (R/R)<sup>(1)</sup>. Néanmoins, des rechutes ont été observées chez la moitié des patients, dans un tiers des cas par perte ou modulation antigénique. La recherche de nouvelles cibles thérapeutiques semble donc essentielle. HER2 est exprimé dans plus de 30% des LAL B de l'adulte<sup>(2)</sup> et dans 10 % des LAL B pédiatriques<sup>(3)</sup>. Son expression est associée à un pronostic péjoratif<sup>(2-3)</sup>. Ainsi, l'efficacité du trastuzumab (anticorps anti-HER2), a été évaluée de manière prospective chez des patients adultes atteints de LAL B R/R, mais les résultats ont été décevants<sup>(4)</sup>. Les CAR T anti-HER2 pourraient constituer une alternative intéressante.

Ce travail a évalué, in vitro, la sensibilité de LAL B exprimant HER2 à des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) anti-EBV exprimant un CAR anti-HER2.

## MÉTHODE

Des échantillons médullaires congelés en DMSO, provenant de 6 patients adultes, présentant une LAL-B HER2+ étaient disponibles pour cette étude. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau. Le niveau d'expression de HER2 dans les échantillons a été déterminé par cytométrie de flux. Une lignée cellulaire de cancer du sein sur-exprimant HER2 (BT474) a été utilisé comme contrôle. Des CTL anti-EBV provenant d'un donneur sain et équipés d'un CAR anti-HER 2 (scFv-CH2-CH3-IgG2a-FcεR1γ) ont été utilisés pour les tests de cytotoxicité à long terme avec un ratio effecteur/cible de 3 pour 1<sup>(6)</sup>. La lyse des blastes était ensuite évaluée par cytométrie de flux. Pour 4 des 6 tests réalisés, les CTL anti-EBV non transduits ont été utilisés comme contrôle. Les cellules étaient récoltées au temps 0 puis à 4 et 24 heures de co-culture. Un marqueur de viabilité (VS780), puis des anticorps anti-CD22 (ou anti-CD24) et anti-CD3 permettait d'identifier respectivement les blastes de LAL-B viables et les CTL.

## RÉSULTATS

Le niveau d'expression de HER2 des LAL B sélectionnées était variable, avec un ratio d'intensité de fluorescence (RFI) médian de 9 (2-16). Ces niveaux d'expression étaient inférieurs à ceux de la lignée cellulaire BT474 (RFI= 79).

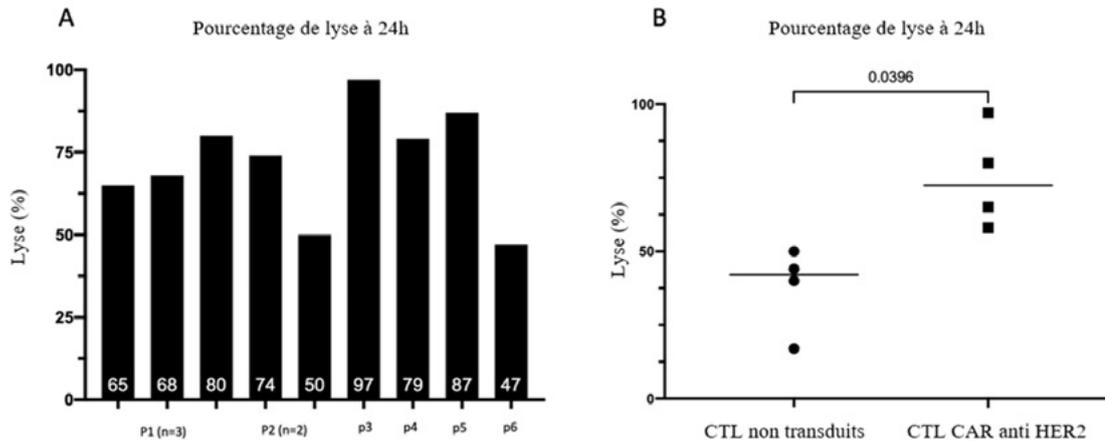
Aucune lyse de cellule leucémique n'a été observée en 24h lorsque les blastes ont été incubés avec du trastuzumab seul (résultats non présentés). Après 24h de coculture avec les CTL-CAR anti-HER-2, une lyse importante des blastes de LAL B a été observée (47 à 97%) (**Figure 1A**). Pour les 4 tests pour lesquels des CTL non transduits ont été utilisés comme contrôle, une lyse a été mise en évidence, suggérant une alloréactivité en dépit de la spécificité TCR restreinte de cette population cellulaire. Cependant, cette activité cytotoxique était significativement inférieure à celle observée avec les CTL anti-EBV équipés d'un CAR anti-HER2 (p=0,004) (**Figure 1B**). Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre les niveaux d'expression de HER-2 par les blastes et le taux de lyse observée.

## CONCLUSION

Ces données suggèrent qu'une approche CAR-T anti-HER2 pourrait être prometteuse pour le traitement des LAL B, et ce malgré de faibles niveaux d'expression antigénique. Ces résultats soulignent également la nécessité d'une interprétation prudente des résultats des tests de cytotoxicité dans un contexte allogénique. Les mécanismes à l'origine de la lyse des LAL-B par des CTL anti-EBV non transduits restent à explorer.

Patient	Sexe	Anomalie génétique	Temporalité du prélèvement	Pourcentage de blastes HER2+	RFI de HER2
1	F	Ph+	Rechute	76	16
2	M	Ph+	Diagnostic	27	45
3	M	Ph+	Rechute	98	14
4	F	Ph+	Diagnostic	86,9	2
5	M	KMT2A	Rechute	100	NA
6	M	Ph+	Diagnostic	100	NA

Caractéristiques des patients



(A) Pourcentage de lyse des 6 échantillons de LAL B, après 24h de coculture avec des CTL anti-EBV CAR anti-HER2 (P1, n=3 ; P2, n=2 et P3 à P6, n=1) (B) Comparaison pour 4 échantillons de LAL B du pourcentage de lyse entre les CTL CAR anti-HER2 (à droite)

## BIBLIOGRAPHIE

1. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-448. doi:10.1056/NEJMoa1709866
2. Chevallier P, Robillard N, Wuilleme-Toumi S, Méchinaud F, Harousseau JL, Avet-Loiseau H. Overexpression of Her2/neu is observed in one third of adult acute lymphoblastic leukemia patients and is associated with chemoresistance in these patients. *Haematologica*. 2004;89(11):1399-1401.
3. Camuset M, Huault A, Grain A, et al. Therapeutic targets in childhood B?acute lymphoblastic leukemia: what about HER2/neu? *Hematological Oncology*. 2021;39(2):270-272. doi:10.1002/hon.2799
4. Chevallier P, Robillard N, Charbonnier A, et al. Trastuzumab for treatment of refractory/relapsed HER2-positive adult B-ALL: results of a phase 2 GRAALL study. *Blood*. 2012;119(11):2474-2477. doi:10.1182/blood-2011-11-390781
5. Budi HS, Ahmad FN, Achmad H, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-specific chimeric antigen receptor (CAR) for tumor immunotherapy; recent progress. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):40. doi:10.1186/s13287-022-02719-0
6. Clémenceau B, Valsesia-Wittmann S, Jallas AC, et al. In Vitro and In Vivo Comparison of Lymphocytes Transduced with a Human CD16 or with a Chimeric Antigen Receptor Reveals Potential Off-Target Interactions due to the IgG2 CH2-CH3 CAR-Spacer. *Journal of Immunology Research*. 2015;2015:1-13. doi:10.1155/2015/482089
7. Rossig C, Pule M, Altwater B, et al. Vaccination to improve the persistence of CD19CAR gene-modified T cells in relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2017;31(5):1087-1095. doi:10.1038/leu.2017.39

## CO-III-1

## EFFICACY AND SAFETY OF A SINGLE DOSE OF EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL FOR TRANSFUSION-DEPENDENT BETA-THALASSEMIA AND SEVERE SICKLE CELL DISEASE

**CAVAZZANA Marina**<sup>(1)</sup>, AKSHAY Sharma<sup>(2)</sup>, MONICA Bhatia<sup>(3)</sup>, MARKUS Mapara<sup>(4)</sup>, LYNDAY Molinari<sup>(5)</sup>, DONNA Wall<sup>(6)</sup>, LAURENCE Dedeken<sup>(7)</sup>, AMANDA Li<sup>(8)</sup>, JOSU De la Fuente<sup>(9)</sup>, ROBERT Liem<sup>(10)</sup>, BEN Carpenter<sup>(11)</sup>, JANET Kwiatkowski<sup>(12)</sup>, AMI Shah<sup>(13)</sup>, PAUL Telfer<sup>(14)</sup>, SELIM Corbacioglu<sup>(15)</sup>, DAMIANO Rondelli<sup>(16)</sup>, PETER Lang<sup>(17)</sup>, ROLAND Meisel<sup>(18)</sup>, MICHAEL Eckrich<sup>(5)</sup>, STEPHAN Lobitz<sup>(19)</sup>, MARIANE De Montalembert<sup>(1)</sup>, RUPERT Handgretinger<sup>(20)</sup>, MARIA DOMENICA Cappellini<sup>(21)</sup>, ANTONIS Kattamis<sup>(22)</sup>, SUJIT Sheth<sup>(23)</sup>, MATTIA Algeri<sup>(24)</sup>, MARTIN Steinberg<sup>(25)</sup>, MARK Walters<sup>(26)</sup>, LAURA Bower<sup>(27)</sup>, SUZAN Imren<sup>(27)</sup>, CHRIS Simard<sup>(27)</sup>, PUJA Kohli<sup>(27)</sup>, DAOYUAN Shi<sup>(27)</sup>, LEORAH Ross<sup>(27)</sup>, YAEL Bobruff<sup>(27)</sup>, TINA Liu<sup>(27)</sup>, FENGJUAN Xuan<sup>(27)</sup>, WEIYU Zhou<sup>(27)</sup>, PHUONG Morrow<sup>(28)</sup>, WILLIAM Hobbs<sup>(27)</sup>, STEPHAN Grupp<sup>(29)</sup>, HAYDAR Frangoul<sup>(30)</sup>, FRANCO Locatelli<sup>(24)</sup>

(1) Necker-Enfants Malades Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), University of Paris- Cité, Paris, FRANCE ; (2) St. Jude Children's Research Hospital, Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy, Memphis, ETATS-UNIS ; (3) Columbia University Irving Medical Center, Department of Pediatrics, New York, ETATS-UNIS ; (4) Columbia University, Department of Medicine, Division of Hematology and Oncology, New York, ETATS-UNIS ; (5) Sarah Cannon Pediatric Transplant and Cellular Therapy Program at Methodist Children's Hospital, San Antonio, ETATS-UNIS ; (6) The Hospital for Sick Children/University of Toronto, Toronto, CANADA ; (7) Hopital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Brussels, BELGIQUE ; (8) BC Children's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, CANADA ; (9) Imperial College Healthcare NHS Trust, St Mary's Hospital, London, ROYAUME-UNI ; (10) Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, ETATS-UNIS ; (11) University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, ROYAUME-UNI ; (12) Children's Hospital of Philadelphia and Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, ETATS-UNIS ; (13) Stanford University, Palo Alto, ETATS-UNIS ; (14) Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust, London, ROYAUME-UNI ; (15) University of Regensburg, Regensburg, ALLEMAGNE ; (16) University of Illinois at Chicago, Chicago, ETATS-UNIS ; (17) University of Tübingen, Tübingen, ALLEMAGNE ; (18) Heinrich-Heine-University, Division of Pediatric Stem Cell Therapy, Department of Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology, Medical Faculty, Duesseldorf, ALLEMAGNE ; (19) Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Koblenz, ALLEMAGNE ; (20) Children's Hospital University, Tübingen, ALLEMAGNE ; (21) University of Milan, Milan, ITALIE ; (22) National and Kapodistrian University of Athens, Athens, GRECE ; (23) Joan and Sanford I Weill Medical College of Cornell University, New York, ETATS-UNIS ; (24) IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Rome, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, ITALIE ; (25) Boston University Chobanian & Avedisian School of Medicine, Boston, ETATS-UNIS ; (26) UCSF Benioff Children's Hospital, Oakland, ETATS-UNIS ; (27) Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, ETATS-UNIS ; (28) CRISPR Therapeutics, Cambridge, ETATS-UNIS ; (29) Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, ETATS-UNIS ; (30) Sarah Cannon Center Research Institute at The Children's Hospital at TriStar Centennial, Nashville, ETATS-UNIS

### INTRODUCTION/OBJECTIVE

Exagamglogene autotemcel (exa-cel) is a cell therapy designed to reactivate fetal hemoglobin (HbF) via non-viral, ex vivo CRISPR/Cas9 gene-editing in autologous CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells (HSPCs). Early data from two pivotal trials showed a single dose of exa-cel increased HbF and total Hb sufficiently to eliminate red blood cell (RBC) transfusions in patients (pts) with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia (TDT) and vaso-occlusive crises (VOCs) in pts with sickle cell disease (SCD). We report efficacy and safety data from the first 100 pts dosed with exa-cel.

### METHODS

Following pharmacokinetic-adjusted busulfan myeloablation and exa-cel infusion, pts (12-35y) are monitored for engraftment, total Hb, HbF, BCL11A edited alleles, transfusions, VOCs (SCD only), and adverse events (AEs). Data presented as mean (min-max) unless noted.

### RESULTS

54 pts with TDT (age 21.3 [12-35] years [yrs]) and 46 pts with SCD (age 21.4 [12-34] yrs) were infused with exa-cel at data cut (median follow-up 28.0 [7.3-56.2] mos and 22.3 [2.1-51.3] mos, respectively). 33 (61.1%) pts with TDT had  $\beta^0/\beta^0$  or a  $\beta^0/\beta^0$ -like genotype ( $\beta^0/\text{IVS-I-110}$ ,  $\text{IVS-I-110}/\text{IVS-I-110}$ ). In the 2-yr period before screening, pts with TDT received a median 205.7 mL/kg RBC/yr and pts with SCD had 4.2 severe VOCs/yr. After exa-cel infusion, all pts engrafted neutrophils and platelets. Median time to neutrophil and platelet engraftment was 29 and 44 days in pts with TDT and 27 and 34.5 days in those with SCD, respectively.

Of 45 pts with TDT evaluable for the primary endpoint, 42 (93.3%) stopped RBC transfusions for at least 12 mos (T112) with a mean duration of 27.7 (12.4-53.3) mos. For the 3 pts who did not, 2 stopped transfusions after 21.6 and 12.2 mos and have been transfusion free for 8.0 and 12.2 mos, respectively, and 1 pt stopped transfusions after 14.5 mos and achieved T112 in the long-term follow up study. For all pts, mean total Hb was 11.5 g/dL at Month 3 ( $\geq 12$ g/dL Month 6 onward) and HbF was 7.9 g/dL at Month 3 ( $\geq 11$  g/dL Month 6 onward) with pancellular distribution ( $\geq 95\%$  RBCs expressing HbF Month 6 onward).

Of 31 pts with SCD evaluable for the primary endpoint, 29 (93.5) no longer had severe VOCs after exa-cel (duration 18.0-48.7 mos). Mean HbF was 37.1% at Month 3 and generally  $\geq 40.0\%$  from Month 6 onward with pancellular distribution ( $\geq 95\%$  RBCs express HbF).

Pts with TDT and SCD with  $\geq 1$  yr follow-up had stable proportions of edited BCL11A alleles in bone marrow CD34+ HSPCs and peripheral blood mononuclear cells.

Two pts with TDT had serious AEs (SAEs) considered related to exa-cel as previously reported. All SAEs resolved. No pts with SCD had SAEs considered related to exa-cel. There were no deaths, discontinuations, or malignancies in the TDT study; 1 pt with SCD died from respiratory failure due to COVID-19 pneumonia unrelated to exa-cel.

## CONCLUSIONS

Exa-cel infusion led to elimination of transfusions and VOCs in almost all pts with TDT and SCD, respectively, with associated clinically meaningful increases in HbF and total Hb maintained over time. Proportions of CRISPR/Cas9-edited BCL11A alleles remained stable after >1 yr, indicating long-term HSCs were successfully edited. The safety profile was generally consistent with busulfan myeloablation and autologous transplant. These results indicate exa-cel has the potential to be the first CRISPR/Cas9-based therapy to provide a one-time functional cure for TDT and severe SCD.

## CO-III-2

# POOLED FECAL ALLOGENIC MICROBIOTHERAPY FOR REFRACTORY GASTROINTESTINAL ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE : RESULTS FROM EARLY ACCESS PROGRAM IN EUROPE

**MALARD Florent**<sup>(1)</sup>, LOSCHI Michael<sup>(2)</sup>, CLUZEAU Thomas<sup>(2)</sup>, DEVILLIER Raynier<sup>(3)</sup>, LEGRAND Faezeh<sup>(3)</sup>, CHARBONNIER Amandine<sup>(4)</sup>, LEBON Delphine<sup>(4)</sup>, HUYNH Anne<sup>(5)</sup>, BOREL Cécile<sup>(6)</sup>, MÉAR Jean-Baptiste<sup>(6)</sup>, LHOMME Faustine<sup>(6)</sup>, LABUSSIÈRE-WALLET Helene<sup>(7)</sup>, DESMIER Deborah<sup>(8)</sup>, MOYA Niels<sup>(8)</sup>, CARRE Martin<sup>(9)</sup>, CORNILLON Jerome<sup>(10)</sup>, CAMUS Vincent<sup>(11)</sup>, CEBALLOS Patrice<sup>(12)</sup>, SARACENI Francesco<sup>(13)</sup>, ORVAIN Corentin<sup>(14)</sup>, CHANTEPIE Sylvain<sup>(15)</sup>, RUDZKI Jakob D.<sup>(16)</sup>, COUTURIER Marie-Anne<sup>(17)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(18)</sup>, MEDIAVILLA Clémence<sup>(19)</sup>, ROTH-GUEPIN Gabrielle<sup>(20)</sup>, BEAUVAIS David<sup>(21)</sup>, DAGUINDAU Etienne<sup>(22)</sup>, BILGER Karine<sup>(23)</sup>, KLEIN Stefan A.<sup>(24)</sup>, CHORAO Pedro<sup>(25)</sup>, ALTMEYER Sarah<sup>(26)</sup>, PATRIARCA Francesca<sup>(27)</sup>, BRUELLE Marion<sup>(28)</sup>, PLANTAMURA Emilie<sup>(28)</sup>, PITTARI Gianfranco<sup>(28)</sup>, MOHTY Mohamad<sup>(1)</sup>

(1) Sorbonne Université, AP-HP, Centre de Recherche Saint-Antoine INSERM UMRs938, Service d'Hématologie Clinique et de Thérapie Cellulaire, Hôpital Saint Antoine, AP-HP, Paris, FRANCE ; (2) Université Côte d'Azur, CHU de Nice, Service d'Hématologie, Nice, FRANCE ; (3) Institut Paoli Calmettes, Service d'Hématologie, Marseille, FRANCE ; (4) Service d'Hématologie Clinique, CHU Amiens-Picardie, Amiens, FRANCE ; (5) Service Hématologie, CHU/IUCT-Oncopole, Toulouse, FRANCE ; (6) CHU de Rennes, Service d'Hématologie Clinique, Rennes, FRANCE ; (7) Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, FRANCE ; (8) Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, CHU de Poitiers, Poitiers, FRANCE ; (9) CHU Grenoble Alpes, Université Grenoble Alpes, Hématologie, Grenoble, FRANCE ; (10) CHU de St Etienne, Département d'Hématologie Clinique et de Thérapie Cellulaire, Saint- Etienne, FRANCE ; (11) Service d'Hématologie, INSERM U1245, Centre Henri Becquerel, Rouen, FRANCE ; (12) CHU de Montpellier, Hôpital Saint Eloi, Montpellier, FRANCE ; (13) Ospedali Riuniti Torrette di Ancona, Ancona, FRANCE ; (14) Service d'Hématologie, CHU d'Angers, Angers, FRANCE ; (15) Institut d'Hématologie de Basse Normandie, CHU Caen Normandie, Caen, FRANCE ; (16) Medical University of Innsbruck, Department for Hematology and Oncology, Internal Medicine V, Innsbruck, AUTRICHE ; (17) CHRU Brest, Service d'Hématologie, Brest, FRANCE ; (18) CHU de Nantes, Hématologie clinique, Nantes, FRANCE ; (19) Service d'Hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (20) Service d'Hématologie, CHU de Nancy, Nancy, FRANCE ; (21) Unité d'Allogreffe, Maladies du sang, CHRU, Lille, FRANCE ; (22) Service d'Onco-hématologie, Hôpital Jean Minjoz, Besançon, FRANCE ; (23) Service d'Hématologie, Institut de Cancérologie de Strasbourg, Strasbourg, FRANCE ; (24) III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, ALLEMAGNE ; (25) Service d'Hématologie, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valence, ESPAGNE ; (26) Service d'Hématologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, ALLEMAGNE ; (27) Division d'Hématologie et de Transplantation de Cellules Souches, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine, ITALIE ; (28) MaaT Pharma, Lyon, FRANCE

## INTRODUCTION

aGvHD is a major source of mortality post allo-HCT. Fecal microbiotherapy has shown promising results in refractory gastrointestinal (GI)-aGvHD. Here we report long-term clinical outcomes of 154 patients with refractory GI-GvHD treated with the pooled allogeneic microbiotherapy MaaT013 in Early Access Program (EAP) in Europe.

## PATIENTS & METHODS

154 patients (incl. 2 pediatric pat. 12&15yo) with steroid-refractory (SR) or -dependent (SD) GI-aGvHD (classical n=93, late onset n=16, chronic or OS n=25, hyperacute n=20) were treated with MaaT013 in EAP (France, Germany, Spain, Italy, Austria). Patients had failed 1 to 6 systemic aGvHD treatment lines (median 3; 134/152 received ruxolitinib). Most patients had grade III to IV aGvHD (13% gr. II, 47% gr. III, 40% gr. IV).

3 MaaT013 administrations were planned per patient : 7 +/- 2 days (median dose 3, range 1-3). MaaT013 (30 g feces from 4-8 healthy donors-150mL) is administered by enema except for 1 patient (nasogastric).

Response was calculated based on aGvHD grading at day 28 (D28) compared to baseline.

## RESULTS

At D28, the GI- ORR was 51%: 46 CR (30%), 23 VGPR (15%), 9 PR (6%). GI-ORR was higher in grade II & III GvHD patients compared to grade IV (65% in gr. II, 64% in gr. III, 30% in gr. IV) and higher in SD versus SR (81% versus 45%). ORR considering all organs

(n=154) was 49%, including 41 CR, 19 VGPR and 15 PR.

At D56, GI-ORR was 44% with 50 CR, 13 VGPR and 3 PR, ORR was 42% with 47 CR, 12 VGPR and 5 PR (n=151).

MaaT013 was well tolerated in the 2 pediatric patients. 1 patient was in VGPR at D28 (baseline gr. IV, GI stage 4), the other was in CR of GI and skin up to 1 year (baseline gr. IV, GI stage 4, skin 3, liver 2). Liver stage improved from month 6 (M6) without additional therapy.

OS was 53% at M6, 47% at M12, and 42% at M24. Median survival follow-up was 418 days (range, 27-1644). OS was significantly higher in patients achieving at least GI-PR at D28 (Responder, R; n=78) compared to treatment failure (Non-responder, NR; n=76): 73% vs 34% at M6, 68% vs 24% at M12 and 58% vs 24% at M24 (Log-rank test p<0.0001). Median survival in R was 290 days vs 71 days in NR.

Interestingly, in the 58 patients treated with ruxolitinib as 2L and MaaT013 as 3L GI-ORR was improved being 59% at D28 (48% CR) and 54% at D56 (53% CR). ORR was 55% (43% CR) at D28 and 56% (53% CR) at D56. OS was 54% at M6, 49% at M12, and 40% at M24. OS was significantly higher in R patients, when compared to NR patients (79% vs 17% at M6, 75% vs 11% at M12, 61% vs 11% at M24) for R and NR, respectively, Log-rank test p<0.0001). Median survival in R was 444 days vs 42 days in NR.

MaaT013 displayed a good overall safety profile in EAP: 37 serious pharmacovigilance cases were reported in 34 patients, including 24 cases (23 pat) possibly related to MaaT013: infection/bacteremia in 13 patients, sepsis in 6, rectal bleeding/ anorectal disorder in 3, C. difficile colitis in 1.

83 deaths were reported : causes were GvHD in 34 pat., infection in 30 (5 COVID-19), malignancy relapse in 11, hemorrhage in 2, neurological in 2, cardiac arrest in 2, acute respiratory distress in 1 and natural death in 1.

## CONCLUSION

EAP data showed MaaT013 was a safe and effective in treating refractory GI-aGvHD especially in patients treated with ruxolitinib. Response to MaaT013 correlates with increased OS, suggesting a strong favorable benefit-risk profile. A Phase 3 trial is ongoing to confirm these results in ruxolitinib-refractory patients.

## CO-III-3

# INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DES LYMPHOCYTES T SPÉCIFIQUES DU JC-VIRUS (VST) DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE LEUCOENCÉPHALOPATHIE MULTIFOCALE PROGRESSIVE : IT-PML-VSTS

**CHEVALIER Alexandre**<sup>(1)</sup>, BONNEAU Baptiste<sup>(2)</sup>, VILLOT Matthieu<sup>(2)</sup>, NOTARANTONIO Anne-Béatrice<sup>(1)</sup>, PAGLIUCA Simona<sup>(1)</sup>, RUBIO Marie Thérèse<sup>(1)</sup>, TUDESQ Jean-Jacques<sup>(3)</sup>, ARTIAGA Agathe<sup>(3)</sup>, STRAMBO Davide<sup>(4)</sup>, BERNARD-VALNET Raphaël<sup>(4)</sup>, LEJEUNE Pascal<sup>(5)</sup>, TESTARD Nathalie<sup>(5)</sup>, PETERLIN Pierre<sup>(6)</sup>, DALLEES Jean-Hugues<sup>(7)</sup>, WICKLEIN Rebecca<sup>(8)</sup>, STEINHARDT Maximilian J.<sup>(9)</sup>, RASCHE Leo<sup>(9)</sup>, JEREMY D Rubinstein<sup>(10)</sup>, HOPFNER Franziska<sup>(11)</sup>, PFEIFFER Thomas M.<sup>(12)</sup>, LE MARECHAL Marion<sup>(13)</sup>, COMOLI Patrizia<sup>(15)</sup>, BERZERO Giulia<sup>(14)</sup>, CINQUE Paola<sup>(17)</sup>, CORTESE Irene<sup>(16)</sup>, MARTIN-BLONDEL Guillaume<sup>(2)</sup>, BENSOUSSAN Danièle<sup>(1)</sup>

(1) Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, FRANCE ; (2) Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, FRANCE ; (3) Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, FRANCE ; (4) Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, SUISSE ; (5) Centre Hospitalier Départemental de Vendée, La Roche-sur-Yon, FRANCE ; (6) Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, FRANCE ; (7) Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, FRANCE ; (8) Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, ALLEMAGNE ; (9) University Hospital Würzburg, Würzburg, ALLEMAGNE ; (10) Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, ETATS-UNIS ; (11) LMU Klinikum, Hannover Medical School, Hannover, ALLEMAGNE ; (12) Washington University School of Medicine, Saint-Louis, ETATS-UNIS ; (13) Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Grenoble, FRANCE ; (14) IRCCS Mondino Foundation, Pavia, ITALIE ; (15) IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, ITALIE ; (16) National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, ETATS-UNIS ; (17) San Raffaele Scientific Institute, Milan, ITALIE

## INTRODUCTION / OBJECTIF

Le transfert adoptif de lymphocytes T spécifiques des polyomavirus (VST-PyV) est une thérapie très prometteuse pour accélérer la reconstitution immunitaire chez les patients, réduisant ainsi l'apparition ou la gravité des maladies virales comme la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) induite par le virus JC pendant une période d'immunodépression. Notre objectif principal était d'évaluer en situation réelle l'efficacité à 12 mois des VST dans le traitement des patients atteints de LEMP.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agissait d'une enquête multicentrique compilant les données rétrospectives de 37 patients atteints de LEMP, dont 25 cas publiés et 12 cas non publiés, qui ont reçu au moins une perfusion de VST avec ou sans immunothérapie complémentaire (IL-7 ou inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (Pembrolizumab ou Nivolumab)). Les données de suivi à un an ont été récoltées par le biais d'un CRF et analysées pour déterminer les résultats cliniques et le profil de sécurité de ce médicament de thérapie innovante (MTI).

## RÉSULTATS

L'utilisation de ce MTI s'est avérée être efficace avec un maintien d'une réponse curative à 12 mois chez 51% des patients atteints de LEMP (19/37). Parmi ces patients, seule la moitié (50%) avait un mRS > 3, un taux plus bas que celui des patients non répondeurs (87%). D'autres données d'efficacité, en cours d'analyse statistique seront présentées.

Le nombre médian de perfusions était de 2 par patient (IQ25-75 1-3). Vingt-sept patients (73%) ont bénéficié de perfusions de VST-BK et neuf (24.3%) de VST-JC. Un patient a bénéficié des deux types de VST. Ces VST ont été produits par expansion ex vivo pour 73% (27/37) des patients et par sélection immunomagnétique sur la base de la sécrétion d'IFN- $\gamma$  pour 27% (10/37).

Trois événements indésirables dermatologiques ont été retrouvés à la suite de 3 injections de VST produits par expansion ex vivo chez 2 patients, parmi les 95 injections de VST (3.2%) effectuées durant l'étude. La totalité d'entre eux se sont résolus soit spontanément (2/3, 66.7%) soit après la prise d'un antihistaminique (1/3, 33.4%).

Une LEMP-IRIS est survenue chez 4/37 patients (10.8 %) à un délai médian de 1,4 mois (43 jours) après la première injection de VST (IQ25-75 0,68-2,10). La LEMP-IRIS a nécessité un traitement par corticostéroïdes seulement chez 1 patient (25%) et aucune nouvelle perfusion de VST n'a été entreprise chez 3 d'entre eux (75%).

## DISCUSSION/CONCLUSION

Dans cette étude rétrospective de patients atteints de LEMP et traités par VST-PyV, la mortalité reste élevée (49%). Le développement d'une LEMP-IRIS a été observé dans moins de 11% des cas. Le faible nombre d'effets indésirables liés à la perfusion de VST témoigne de la relative innocuité de cette thérapie. Cette étude souligne que le recours au transfert adoptif de VST représente une option thérapeutique pour traiter la LEMP qui doit être mise en œuvre très rapidement afin de traiter des patients ayant un score mRS le plus faible possible.

## CO-III-4

# EQUIVALENCE DES PERFORMANCES DE L'IMMUNO-SÉLECTION CD34+ À PARTIR DE PRODUITS D'APHÉRÈSE DÉCONGELÉS ET FRAIS

CHATEAU Anne-Line<sup>(1)</sup>, LIGNEE Pierre<sup>(1)</sup>, REGIMBAUD Lionel<sup>(1)</sup>, MARTELLA Christophe<sup>(1)</sup>, GRANATA Angela<sup>(1)</sup>, DEMERLE Clémence<sup>(1)</sup>, MALENFANT Carine<sup>(1)</sup>, THEVENET Sophie<sup>(1)</sup>, CHABANNON Christian<sup>(1)</sup>, LEMARIE Claude<sup>(1)</sup>, CALMELS Boris<sup>(1)</sup>

(1) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE

## INTRODUCTION

L'arrêt de la commercialisation de l'automate CliniMACS Plus® (Miltenyi Biotec) début 2024 a conduit notre centre à valider le procédé d'immuno-sélection CD34+ sur le CliniMACS Prodigy®, système clos et automatisé. Afin de développer de nouvelles applications thérapeutiques, les performances de l'appareil ont été testées sur une nouvelle source cellulaire issue de produits d'aphérèses décongelés.

## MATÉRIEL/MÉTHODE

Les produits d'aphérèses frais, collectés chez des donneurs apparentés préalablement mobilisés par rh-G-CSF, et immuno-sélectionnés sur CliniMACS Plus® ou CliniMACS Prodigy®, ont été utilisés pour traiter des dysfonctionnements du greffon (PGF). Des produits d'aphérèses cryopréservés, issus de patients décédés ayant signé un consentement quant à l'utilisation à finalité de recherche, ont été utilisés pour la validation clinique du procédé. Ces produits ont été décongelés sur Viathaw® puis lavés sur Sepax II® (Cytiva) en Plasmalyte supplémenté en albumine humaine et Pulmozyme (rhDNAse). L'immuno-sélection a été réalisée sur CliniMACS Prodigy® selon les recommandations du fabricant. Les cellules CD34+ et CD45+ ont été énumérées par cytométrie en flux simple plateforme (Stem Kit® - Beckman Coulter).

Résultats : La comparaison des 10 dernières immuno-sélections réalisées sur CliniMACS Plus® aux 7 réalisées sur CliniMACS Prodigy® à partir de produits d'aphérèse frais montre que la pureté (95% vs 97%) et le rendement médians (53% vs 59%) en progéniteurs CD34+ sont similaires entre les deux automates ; la déplétion lymphocytaire CD3+ semble plus performante sur CliniMACS Plus® que sur CliniMACS Prodigy® (0,14x10e4 vs 0,45x10e4 CD3+/kg). Les immuno-sélections mises en œuvre sur CliniMACS Prodigy® à partir de produits d'aphérèse décongelés puis lavés permettent d'obtenir, en médiane, une pureté CD34+ de 98%, un rendement CD34+ de 51% et une quantité de CD3+ résiduels de 0,30x10e4/kg. L'automatisation du procédé sur CliniMACS Prodigy® permet de réduire le temps opérateur comparativement au CliniMACS Plus® (3h vs 5h).

## DISCUSSION

Le procédé d'immuno-sélection des cellules CD34+ sur CliniMACS Prodigy® permet d'obtenir, y compris à partir de sources cellulaires cryopréservées, des fractions CD34+ contenant plus de 95% de progéniteurs CD34+ et moins de 5.10e4 CD3+/kg résiduels, avec un rendement de l'ordre de 50-60%, conformément aux recommandations de la SFGM-TC. L'automatisation quasi-complète du procédé limite l'intervention de l'opérateur aux étapes préalables à l'initiation de l'immuno-sélection (montage du kit, branchement du produit cellulaire et des réactifs/tampons, environ 2h) et à la récupération de la fraction cellulaire d'intérêt ; cette automatisation participe à la diminution de la variabilité inter-opérateur liée aux étapes manuelles du même procédé sur CliniMACS Plus®.

## CONCLUSION

Le CliniMACS Prodigy® permet de standardiser et de sécuriser le procédé d'immuno-sélection, facilitant par exemple l'isolement de progéniteurs CD34+ comme matière première pour la fabrication de MTI. En outre, les caractéristiques des fractions CD34+ obtenues à partir de sources cellulaires cryopréservées ou non étant similaires, la flexibilité inhérente à l'utilisation de produits cellulaires cryopréservés ouvre de nouvelles possibilités thérapeutiques telles que le traitement des cytopénies sévères post-CAR-T cells (ICAHT) à partir de produits d'aphérèse collectés et cryoconservés préalablement au traitement par immunothérapie.

Auto mate	CSSP	N	Cellules CD3 +				Log dépl	Cellules CD34 +					
			Quantité		Dose	Pureté		Quantité		Rdt		Viab.	
			10 <sup>6</sup> Av.	10 <sup>6</sup> Ap.		10 <sup>4</sup> /kg		% Av.	% Ap.	10 <sup>6</sup> Av.	10 <sup>6</sup> Ap.		%
CliniMACS Plus®	Frais	10	10 061	0.10	0.14	-5.0	0.7	95	226	125	53	99	98
CliniMACS Prodigy®	Frais	7	16 095	0.33	0.45	-4.7	0.9	97	427	275	59	99	99
	Décongé.	4	2 752	0.21	0.30	-4.1	6.4	98	496	240	51	96	98

*Synthèse (médianes) des immuno-sélections CD34+ effectuées sur CliniMACS Plus® et sur CliniMACS Prodigy® au Centre de Thérapie Cellulaire de l'Institut Paoli-Calmettes.*

Décong : décongelé

Av. : avant immuno-sélection

Ap. : après immuno-sélection

Dépl. : déplétion

Rdt : rendement

Viab. : viabilité cellulaire

*Synthèse (médianes) des immuno-sélections CD34+ effectuées sur CliniMACS Plus® et sur CliniMACS Prodigy® au Centre de Thérapie Cellulaire de l'Institut Paoli-Calmettes.*

## CO-III-5

# CO-INFUSION OF MESENCHYMAL STROMAL CELLS TO PREVENT GVHD AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION FROM HLA-MISMATCHED UNRELATED DONORS AFTER REDUCED-INTENSITY CONDITIONING: A DOUBLE-BLIND RANDOMIZED STUDY AND LITERATURE REVIEW

LOMBARDO Gérôme<sup>(1)</sup>, LECHANTEUR Chantal<sup>(1)</sup>, BRIQUET Alexandra<sup>(1)</sup>, SEIDEL Laurence<sup>(1)</sup>, WILLEMS Evelyne<sup>(1)</sup>, SERVAIS Sophie<sup>(1)</sup>, BAUDOUX Etienne<sup>(1)</sup>, KERRE Tessa<sup>(2)</sup>, ZACHÉE Pierre<sup>(3)</sup>, HERMAN Julie<sup>(1)</sup>, JANSSEN Audrey<sup>(1)</sup>, MULLER Joséphine<sup>(1)</sup>, BARON Frédéric<sup>(1)</sup>, **BEGUIN Yves<sup>(1)</sup>**

(1) CHU de Liège, Liège, BELGIQUE ; (2) UZ Gent, Gent, BELGIQUE ; (3) ZNA Stuyvenberg, Antwerp, BELGIQUE

## INTRODUCTION

Mesenchymal stromal cells (MSC) have immunomodulatory and hematopoiesis-supporting properties that could potentially benefit hematopoietic stem cell (HSC) engraftment and decrease the incidence and/or severity of graft-versus-host disease (GVHD).

## METHODS

Based on our previous pilot study, we established a multicenter, prospective, randomized, double-blind trial evaluating the efficacy of co-infusing third-party MSC (1.5-3x10<sup>6</sup>/kg) versus placebo on the day of HSC transplantation (HCT) to prevent GVHD in recipients of HLA-mismatched unrelated donors after reduced-intensity conditioning.

## RESULTS

The study planned to include 120 patients to improve 1-year overall survival (OS) from 55 to 77% but was stopped after 9 years for low recruitment (n=38). Median follow-up was 5.7 years. One-year OS was 74% in the MSC group and 80% in the placebo group. In multivariate analysis taking into account ATG use, the incidence of grade II-IV acute GVHD was significantly lower in patients receiving MSC (HR 0.332, 95% CI 0.124-0.890, p=0.0284). No difference was observed in the incidences of chronic GVHD, infection or relapse, overall or progression-free survival at 1 year or long-term, or hematopoietic and immune reconstitution.

## DISCUSSION

Our study is the only randomized trial exploring the use of MSC co-infusion at the time of HSC in alloHCT recipients given PBSC from

mismatched unrelated donors. MSC administration was well tolerated. Its effectiveness in terms of improving survival could not be formally established, due to insufficient patient recruitment. However, the study suggests a significant reduction in the incidence of grade II-IV aGVHD in the context of HCT with a very high-risk of GVHD such as transplantation from HLA-mismatched unrelated donors. These results will be discussed in light of an extensive review of the literature on MSC co-transplantation in the setting of allogeneic HCT.

### CONCLUSIONS

Despite premature study closure, the suggested beneficial effect of MSC co-transplantation for the prevention of acute GVHD in HLA-mismatched unrelated HCT warrants further investigation, especially given their good safety profile compared to alternative immunosuppressive treatments.

**Table 1 – Patient characteristics**

**A. General patient characteristics**

	Total	Placebo	MSC	P value
Total number	38	15	23	
Age (median)	62.7	62.7	63	0.75
Gender (M / F)	17 / 21	6 / 9	11 / 12	0.74
Diagnosis				0.80
Acute lymphoblastic leukemia	2	1	1	
Acute myeloblastic leukemia	14	4	10	
Myeloproliferative neoplasm	5	3	2	
Myelodysplastic syndrome	4	1	3	
Chronic lymphocytic leukemia	4	2	2	
Non-Hodgkin's lymphoma	5	3	2	
Hodgkin's lymphoma	1	0	1	
Multiple myeloma	3	1	3	
Treatment lines (0-1 / 2 / ≥3)	10 / 7 / 11	5 / 3 / 6	5 / 4 / 5	0.57
Disease risk index DRI (low, intermed, high)	10 / 23 / 5	3 / 12 / 0	7 / 11 / 5	0.075
Comorbidity index HCT-CI (0 / 1-2 / ≥3)	8 / 8 / 12	5 / 2 / 7	3 / 6 / 5	0.52
ECOG performance status (0 / 1 / 2)	12 / 23 / 3	3 / 11 / 1	9 / 12 / 2	0.46
HLA mismatches, rejection direction (0 / 1 / 2)	4 / 23 / 11	1 / 10 / 4	3 / 13 / 7	0.76
HLA mismatches, GVHD direction (0 / 1 / 2)	1 / 25 / 12	0 / 10 / 5	1 / 15 / 7	0.71
Don-Rec sex matching (F -> M / other)	5 / 33	2 / 13	3 / 20	1
Don-Rec ABO compatibility (id / minor MM / major MM)	16 / 4 / 17	6 / 2 / 7	10 / 2 / 10	0.41
Don-Rec CMV status (Rec + / Don + / Don & Rec -)	14 / 3 / 21	7 / 0 / 8	7 / 3 / 13	0.32
Conditioning				0.37
Fludarabine + TBI (2 Gy)	26	9	17	
Fludarabine + Busulfan + ATG	12	6	6	
ATG (no / yes)	26 / 12	9 / 6	17 / 6	0.48

**B. Number of patients with 0, 1 or 2 donor/recipient HLA mismatches in the rejection and/or GVHD direction among 10 (A-B-C-DQB1-DRB1) alleles**

Group	N mismatches (rejection direction)		N mismatches (GVHD direction)		Total
	0	1	0	1	
Placebo	0	0	1	2	1
	1	0	1	0	
	2	0	9	1	
	10	0	0	4	
	<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>15</b>
MSC	0	0	3	0	3
	1	1	11	1	
	2	0	1	6	
	7	1	1	6	
	<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>7</b>	<b>23</b>

Table 1

Table 2 – Patient outcomes after transplantation

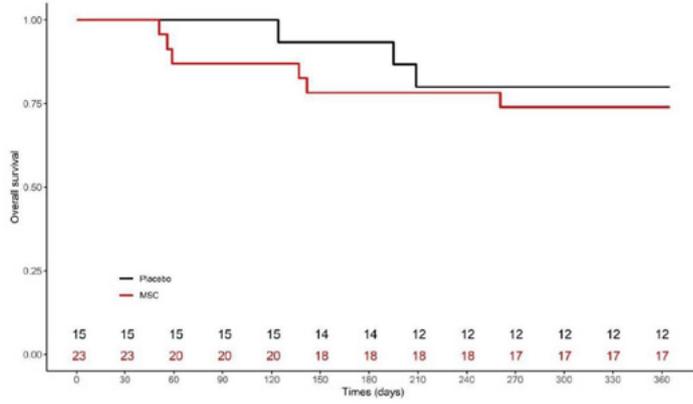
			Placebo	MSC	P value
Kaplan-Meier overall survival	1 year	Rate	80%	74%	0.64
	5 years	Rate	58%	44%	
Kaplan-Meier progression-free survival	1 year	Rate	80%	65%	0.41
	5 years	Rate	42%	33%	
Cumulative incidence of relapse	1 year	Rate	21%	23%	0.59
	5 years	Rate	32%	41%	
Cause of death (hemopathy / GVHD / other)		Number	3 / 3 / 0	4 / 3 / 5	0.63
<b>aGVHD</b>					
Grade 1 / 2 / 3 / 4		Number	1 / 4 / 2 / 2	2 / 6 / 2 / 1	0.87
100-d cumulative incidence of aGVHR, grades II-IV		Rate	53%	30%	0.15
100-d cumulative incidence of aGVHR, grades III-IV		Rate	27%	9%	0.13
aGVHD resolution (CR / no CR)		Number	6 / 3	6 / 5	0.67
<b>cGVHD</b>					
Mild / Moderate / Severe		Number	2 / 2 / 4	4 / 5 / 3	0.71
5-yr cumulative incidence of cGVHR, overall		Rate	67%	48%	0.27
5-yr cumulative incidence of cGVHR, moderate / severe		Rate	40%	30%	0.56
cGVHD resolution (CR / no CR)		Number	2 / 6	5 / 7	0.44
Donor engraftment (no / yes)		Number	0 / 15	0 / 23	1
Chimerism (full donor / other) *		Number	13 / 1	22 / 1	0.72
T lymphocyte count on day 30, median		/ $\mu$ L	530	363	0.56
Neutrophil recovery (complete / partial)		Number	15 / 0	23 / 0	0.19
Median time to 1,000 PMN / $\mu$ L		Days	13	17	0.0174
Red blood cell recovery (complete / partial or none) *		Number	11 / 3	14 / 4	0.96
Median time to hemoglobin > 10 g/dl		Days	59	73	0.94
Red blood cell transfusions days 0-30, median		Number	1	1	0.57
Median time to RBC transfusion independence		Days	16	22	0.57
Platelet recovery (complete / partial or none)		Number	13 / 2	22 / 1	0.32
Median time to 50,000 platelets / $\mu$ L		Days	11	11	0.93
Median time to 100,000 platelets / $\mu$ L		Days	14	16	0.54
Platelet count on day 30, median		$10^3$ / $\mu$ L	100	134	0.14
Platelet transfusions days 0-30, median		Number	0	0	0.31
<b>Infections</b>					
Cumulative incidence of infection		Rate	80%	91%	0.29
Cumulative incidence of sepsis		Rate	33%	44%	0.37
Cumulative incidence of CMV infection		Rate	33%	35%	0.82
Cumulative incidence of other infections		Rate	80%	87%	0.59
Second cancer (no / yes)		Number	14 / 1	20 / 3	0.53

\* = not all patients are evaluable

Table 2

Figure 1. Overall survival in MSC compared to placebo patients

A. Primary endpoint : 1-year overall survival



B. Long-term overall survival

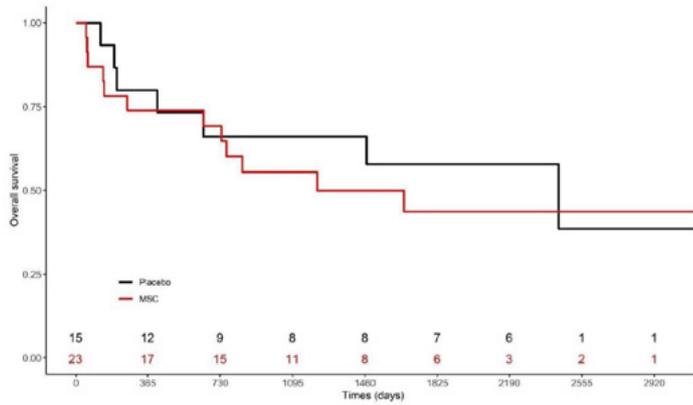


Figure 1

# RÉSUMÉS DES POSTERS

## ALLOGREFFE CLINIQUE ADULTE

P-01

### MODALITÉS D'UTILISATION DU LETERMОВIR DANS LA PRÉVENTION DU CMV CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE GREFFE ALLOGÉNIQUE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES : ÉTUDE EN VIE RÉELLE PORTANT SUR LES DONNÉES DU SNDS

DUCASTELLE Sophie<sup>(1)</sup>, DURAND-ZALESKI Isabelle<sup>(2)</sup>, BENSIMON Lionel<sup>(3)</sup>, CASTAGNÉ Claire<sup>(3)</sup>, APERT Marion<sup>(3)</sup>, BOURGE Xavier<sup>(3)</sup>, **TOURNAIRE Guilhem**<sup>(3)</sup>, CANCALON Charlotte<sup>(4)</sup>, CHILLOTTI Louis<sup>(4)</sup>, BUGNARD Françoise<sup>(4)</sup>, BÉNARD Stève<sup>(4)</sup>, PEFFAULT DE LATOUR Régis<sup>(5)</sup>

(1) Centre hospitalier Lyon Sud, Hospices civils de Lyon, Lyon, FRANCE ; (2) Université Paris XII, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, FRANCE ; (3) MSD France, Puteaux, FRANCE ; (4) stève consultants - a Cytel company, Oullins, FRANCE ; (5) Université Paris Cité, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, FRANCE

#### INTRODUCTION

Le Letermovir (LET) est le seul traitement indiqué en prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH). Actuellement, ce dernier doit être poursuivi jusqu'à 100 jours post-GCSH. Cependant, de récentes études soulignent l'impact positif d'une extension du traitement par Letermovir jusqu'à 200 jours post greffe. Cette étude vise à (i) décrire les caractéristiques des patients traités par LET en France et (ii) décrire les modalités d'utilisation du LET.

#### MÉTHODE

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle basée sur les données du SNDS. Les patients traités par LET entre le 1<sup>er</sup> mars 2020 (i.e., remboursement en droit commun) et le 31 décembre 2021 et présentant au moins une consommation de soins de santé dans les 12 mois précédant l'initiation du LET ont été extraits. Parmi eux, les patients AME et ceux ayant initié LET en ATU ont été exclus. Enfin, les patients présentant une allo-GCSH dans les 30 jours précédant ou suivant l'initiation du LET, et avec  $\geq 6$  mois de données disponibles, ont été suivis depuis l'initiation du LET jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'au décès, pour estimer la survie sans arrêt du LET par méthode Kaplan-Meier. La durée du traitement a été évaluée dans un sous-groupe de patients présentant une cure de LET identifiée comme complète (i.e., date de fin de traitement antérieure à la fin de suivi).

#### RÉSULTATS

Parmi les 1 706 patients initiant LET, 1 649 ont été inclus après exclusion des patients AME. Parmi eux, 511 (31,0%) patients présentaient une allo-GCSH et un suivi  $\geq 6$  mois, dont 304 avaient une 1<sup>er</sup> cure complète. Parmi les 511 patients greffés, l'âge médian (IQR) à l'initiation du LET était de 58,0 (46,0–65,0) ans. Les comorbidités les plus fréquentes étaient les pathologies cardiovasculaires (66,7%), l'insuffisance hépatique (28,8%), les pathologies respiratoires chroniques (20,5%) et le diabète (13,3%). Le score de Charlson médian (IQR) était de 6 (5–7). A 90 jours, 80,8% (IC95% : [76,8%–84,1%]) des patients étaient toujours traités par letermovir. La durée médiane (IQR) avant arrêt de traitement était de 192 (173–204) jours. Parmi les 304 patients présentant une 1<sup>er</sup> cure complète, la durée moyenne (ET) de celle-ci était de 152 (96) jours, quel que soit le nombre de cures. Parmi eux, près des deux tiers (64,1%, n=195) présentaient une seule cure de LET, avec une durée moyenne de traitement (ET) de 180 (94) jours. Parmi les 109 (35,9%) patients avec une 2<sup>e</sup> cure, les durées moyennes (ET) des 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> cures étaient respectivement de 102 (77) et 103 (82) jours, correspondant à une durée moyenne totale de 205 (154) jours.

#### CONCLUSION

Il s'agit de la première étude en vie réelle décrivant l'utilisation du LET chez les patients avec une allo-GCSH en France. La durée moyenne d'une 1<sup>er</sup> cure (avec ou sans 2<sup>e</sup> cure) de LET est de 152 jours, soit plus que les 100 jours actuellement recommandés. Plus d'un tiers des patients ont une 2<sup>e</sup> cure de letermovir, attestant d'une persistance du besoin d'un traitement prophylactique. Les patients nécessitant une 2<sup>e</sup> cure de LET ont une 1<sup>er</sup> cure plus courte que ceux traités avec une seule cure de LET. Ces résultats suggèrent qu'une exposition initiale plus longue du LET serait associée à une diminution du recours à une seconde cure de prophylaxie.

## P-02

## DESCRIPTION DES PATIENTS ET DE LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE CHRONIQUE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE (CGVHD) EN FRANCE BASÉE SUR LE TRAITEMENT DU LANGAGE NATUREL (NLP) À PARTIR DES COMPTES-RENDUS MÉDICAUX ÉLECTRONIQUES

COLAS Sandrine<sup>(1)</sup>, GILLES Véronique<sup>(1)</sup>, CHANTEPIE Sylvain<sup>(2)</sup>, DAGUINDEAU Etienne<sup>(3)</sup>, HUYNH Anne<sup>(4)</sup>, LOSCHI Michael<sup>(5)</sup>, ROBIN Marie<sup>(6)</sup>, RAUS Nicole<sup>(6)</sup>, REQUILLARD Carole<sup>(7)</sup>, CHUTTOO Lisa<sup>(7)</sup>, POPLU Aliette<sup>(7)</sup>, ALLALI Noémie<sup>(1)</sup>, **KIPRIJANOVSKI Darko**<sup>(1)</sup>, LE OUAY Franck<sup>(7)</sup>, JEANBAT Viviane<sup>(8)</sup>, KIRION Justin<sup>(8)</sup>, COTTIN Juliette<sup>(8)</sup>, BUCHBINDER Nimrod<sup>(9)</sup>, FRANÇOIS Sylvie<sup>(10)</sup>, VILLATE Alban<sup>(11)</sup>, BOUÉE Stéphane<sup>(8)</sup>

(1) Sanofi, Gentilly, FRANCE ; (2) CHU de Caen, Caen, FRANCE ; (3) CHU de Besançon, Besançon, FRANCE ; (4) Oncopole de Toulouse, Toulouse, FRANCE ; (5) CHU de Nice, Nice, FRANCE ; (6) SFGM-TC, Paris, FRANCE ; (7) Lifan, Paris, FRANCE ; (8) CEMKA, Bourg-la-Reine, FRANCE ; (9) CHU de Rouen, Rouen, FRANCE ; (10) CHU d'Angers, Angers, FRANCE ; (11) CHU de Tours, Tours, FRANCE

### INTRODUCTION / OBJECTIFS

La maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGVHD) est la complication la plus fréquente et la plus grave après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-HSCT). En Europe, il n'existe pas d'algorithme thérapeutique pour les patients en échec de la deuxième ligne de traitement systémique (LOT).

L'objectif principal de cette étude était de décrire les caractéristiques des patients présentant une cGVHD ainsi que leurs lignes de traitement, en utilisant une approche innovante basée sur une méthode de traitement du langage naturel par intelligence artificielle (AI-NLP) pour structurer les données à partir des comptes-rendus médicaux électroniques (**Figure 1**).

### MATÉRIEL & MÉTHODE

Une cohorte de patients atteints de cGVHD a été identifiée de la façon suivante: l'AI-NLP a été appliquée à tous les dossiers médicaux électroniques des patients ayant reçu une allo-HSCT, puis a identifié parmi eux, ceux ayant eu un diagnostic de cGVHD et ayant été suivi au moins 12 mois après l'apparition de la cGVHD (critères d'éligibilité). Elle a ensuite extrait les variables d'intérêt définies dans le protocole de l'étude.

Pour garantir l'exhaustivité et l'exactitude des données ainsi dérivées, un contrôle qualité en trois étapes a été effectué:

- contrôle par un attaché de recherche clinique (ARC)
- comparaison avec le registre de transplantation de moëlle osseuse de la SFGM-TC
- validation par des experts investigateurs

### RÉSULTATS

Parmi les dossiers médicaux de 306 patients ayant eu une allo-HSCT, 20 répondaient aux critères d'éligibilité.

Dans cette cohorte, 60,0% étaient des hommes et l'âge moyen au moment de la greffe était de 49,6 ans.

Les indications de la greffe étaient la leucémie myéloïde aiguë (50,0%), le lymphome non hodgkinien (27,8%) et la leucémie lymphoblastique aiguë (11,1%). Le délai médian entre greffe et cGVHD était de 128 jours (moyenne: 245,1 jours). Huit patients ont présenté une GVHD sévère (gravité non disponible pour 9 patients).

Les organes touchés étaient : la peau (65%), la bouche (40%), le système digestif (40%), le foie (15%), les poumons (10%) et les yeux (5%).

Les lignes de traitements systémiques (LOT) de la cGVHD (**détaillées Table 1**) étaient principalement :

LOT-1 corticostéroïdes (41,2%), LOT-2 ruxolitinib (60,0%), LOT-3 belumosudil (57,1%).

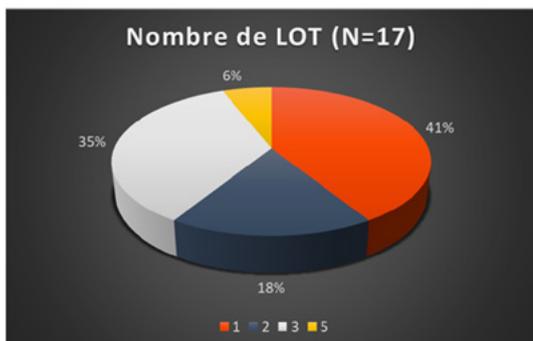
Huit patients avaient reçu au moins 3 LOTs à la date d'extraction des données.

L'exhaustivité des données variait selon la nature des variables, en fonction des informations documentées dans les dossiers médicaux : caractéristiques sociodémographiques et traitements de la cGVHD (100%), caractéristiques du greffon (>75%). Le contrôle réalisé par l'ARC n'a pas relevé de discordances, excepté pour les traitements de la cGVHD, pour lesquels quelques corrections ont été apportées. La comparaison avec le registre de la SFGM-TC a montré des taux de concordance élevés avec les données extraites (**Table 2**). La validation par les experts est en cours.

### DISCUSSION / CONCLUSION

Cette méthode innovante d'extraction de données à l'aide de l'AI-NLP a permis de générer avec un temps humain réduit, une base de données structurée, exhaustive, robuste et fiable incluant tous les patients atteint de cGVHD, à partir de données dispersées dans l'ensemble des documents des dossiers médicaux, très complexes à examiner par un ARC. Les analyses descriptives de ces données structurées apportent un premier aperçu de la prise en charge en vie réelle de la cGVHD en France.

*Etude financée par Sanofi.*



N=36 lignes de traitement	
<b>Treatment name if LOT 1</b>	
Corticosteroids	7 (41.2%)
Ruxolitinib	5 (29.4%)
Cyclosporine	2 (11.8%)
Mycophenolate	2 (11.8%)
Sirolimus	1 (5.9%)
<b>Treatment name if LOT 2</b>	
Ruxolitinib	6 (60.0%)
Vedolizumab	2 (20.0%)
Methotrexate	1 (10.0%)
Mycophenolate	1 (10.0%)
<b>Treatment name if LOT 3</b>	
Belumosudil	4 (57.1%)
Infliximab	1 (14.3%)
Methotrexate	1 (14.3%)
Ruxolitinib	1 (14.3%)
<b>Treatment name if LOT 4</b>	
Tacrolimus	1 (100.0%)
<b>Treatment name if LOT 5</b>	
Ruxolitinib	1 (100.0%)
<b>Duration if finished LOT 1 (days)</b>	
Mean (standard deviation)	11 (100.0%)
Median / Min / Max	72.8 (107.0)
Duration if finished LOT 2 (days)	32.0 / 6.0 / 361.0
Mean (standard deviation)	8 (100.0%)
Median / Min / Max	183.4 (166.3)
Duration if finished LOT 3 (days)	123.0 / 28.0 / 542.0
Mean (standard deviation)	4 (100.0%)
Median / Min / Max	85.3 (102.7)
Duration if finished LOT 4 (days)	41.0 / 21.0 / 238.0
Mean (standard deviation)	1 (100.0%)
Median / Min / Max	

Table 1 - Traitements de la cGVHD

Variables (communes aux 2 bases)	Taux de concordance	Commentaires - 1er contrôle sur la 1e structuration des 20 patients
Patient inclus dans un essai clinique	N=11/20 (55%)	
Hôpital	N=17/20 (85%)	Le centre de greffe (registre) peut être différent du centre chargé du suivi médical (Promise)
Date de dernière nouvelle	N=0/20 (0%)	Date plus récente dans Promise : le registre ne comporte pas toujours les dernières données de suivi
Sexe	N=20/20 (100%)	
Date de naissance	N=18/20 (90%)	Différence de 1 mois pour 2 patients
Poids	N=0/20 (0%)	Les dates de mesure du poids sont différentes, donc le poids aussi
Comorbidités	N=8/19 (42%)	Différences: 6 patients ont 1 ou plusieurs comorbidités renseignées dans Promise non présentes dans le registre / 4 ont 1 ou plusieurs comorbidité(s) présentes dans le registre et absentes dans Promise / 1 avait des comorbidités différentes
Statut vital	N=19/20 (95%)	1 différence car décès survenu après la date de dernière nouvelle saisie dans le registre
Indication de la greffe	N=17/18 (94%)	Pour 1 patient, l'indication dans Promise était "LNH" & "CLL Richter's syndrome" dans le registre mais ce syndrome se transforme souvent en LNH
Date de greffe	N=18/20 (90%)	Différence de 1 et 11 jours pour 2 patients
Type de cellules greffées	N=15/15 (100%)	
Compatibilité de la greffe	N=18/18 (100%)	
Donneur apparenté ou pas	N=19/19 (100%)	
Type de donneur apparenté	% Variable	100% quand le donneur = fratrie ; donnée manquante dans le registre quand le donneur est l'enfant
Sexe du donneur	N=13/14 (93%)	
Statut sérologique du donneur	N=14/17 (82%)	Différences : négatif dans Promise & positif dans le registre
Traitement de conditionnement	N=17/20 (85%)	
Traitement prophylactique de la cGVHD	N=16/20 (80%)	
ReCHUte de la maladie	N=20/20 (100%)	
Maladie lymphoproliférative	N=20/20 (100%)	
Date de diagnostic de la cGVHD	N=0/10 (0%)	Différence <1 mois entre les 2 bases pour 5 patients
Organes impliqués dans la cGVHD	N=6/12 (50%)	
GVHa Grade II-IV	N=14/20 (70%)	
Sévérité cGVHD. Score NIH	Non comparables	Informations disparates
Score Karnofski-Lanski	N=2 (100%)	Donnée disponible dans les 2 bases pour 2 patients

Table 2 - Taux de concordance entre les données extraites par AI-NLP et celles du registre SFGM-TC

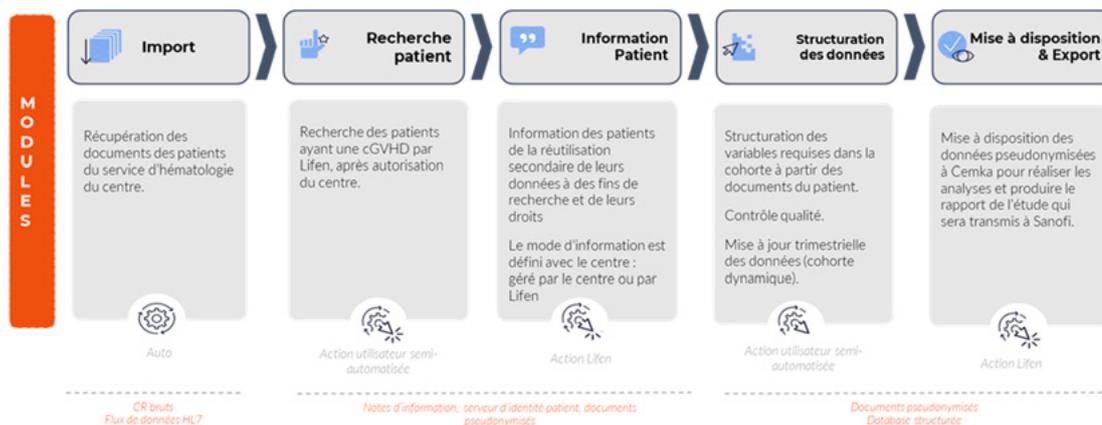


Figure 1 - Fonctionnement du Process d'AI-NLP

## P-03

## DESIGN DE L'ÉTUDE RESPECT : COMPARAISON DE LA REZAFUNGINE UNE FOIS PAR SEMAINE VERSUS PROPHYLAXIE ANTIMICROBIENNE STANDARD CHEZ LES ADULTES RECEVANT UNE ALLOGREFFE DE CELLULES HÉMATOPOÏÉTIQUES

**ROBIN Christine**<sup>(6)</sup>, MARTENS Johan<sup>(2)</sup>, WINSTON Drew J<sup>(3)</sup>, HAIDER Shariq<sup>(4)</sup>, SANDISON Taylor<sup>(6)</sup>

(1) Mundipharma, Paris, FRANCE ; (2) Université de Leuven, Leuven, BELGIQUE ; (3) University of California, Los Angeles, ETATS-UNIS ; (4) Juravinski hospital, Hamilton, CANADA ; (5) Hôpital Henri Mondor, Creteil, FRANCE ; (6) CIDARA, San Diego, ETATS-UNIS

Les recommandations actuelles préconisent une prophylaxie antifongique de première intention au décours d'une allogreffe allogénique de cellules hématopoïétiques (alloGCH) par le fluconazole, ou voriconazole/posaconazole, Le posaconazole étant recommandé pour les patients développant une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) en prévention de la pneumocystose (PCP) 1, 2, 3. Les problèmes de résistance, de sécurité et de tolérance ainsi que les interactions médicamenteuses sont des préoccupations majeures pour la prophylaxie antifongique chez ces patients. L'étude ReSPECT en cours vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la rezafungine intraveineuse (IV) une fois par semaine, une échinocandine de nouvelle génération en développement de phase 3, dans la prévention des infections fongiques à Aspergillus, Candida et Pneumocystis jirovecii versus une prophylaxie antifongique standard chez les adultes recevant une alloGCH.

### MÉTHODES

ReSPECT est un essai de phase 3, international, prospectif, multicentrique, randomisé, en double aveugle, évaluant la prophylaxie antifongique chez des adultes (âgés de  $\geq 18$  ans) recevant une alloGCH apparentée génoidentique ou haploidentique ou non apparentée avec ou sans mismatch. Les sujets inclus à ce jour ont été randomisés selon un rapport de 2:1 lors de l'alloGCH pour recevoir soit une perfusion IV de rezafungine une fois par semaine (jour 0 : 400 mg ; à partir du jour 7 : 200 mg) soit une prophylaxie standard comprenant du fluconazole oral (400 mg par jour à partir du jour 0) et du triméthoprime/sulfaméthoxazole (80 mg/400 mg ; quotidiennement à partir de la sortie d'aplasie ou au plus tard à 30) jusqu'au jour 90. Le fluconazole peut être remplacé par le posaconazole (300 mg deux fois par jour le premier jour et 300 mg par jour par la suite) en cas de GVHD aiguë. Le critère de jugement principal de l'efficacité est la survie sans infection fongique (SSIF) au jour 90. Les principaux critères de jugement secondaires comprennent l'arrêt de la prophylaxie dû à la toxicité/intolérance, la survie sans infection fongique SSIF chez les sujets avec/sans GVHD au jour 90 et le délai avant la survenue d'une infection fongique invasive (IFI) ou le décès. La mortalité globale et la mortalité attribuable à une IFI sont évaluées ainsi que les événements indésirables.

### RÉSULTATS

En Août 2024, 393 patients ont été randomisés dans ReSPECT en Belgique, au Canada, en France, en Allemagne, en Italie, en Espagne, en Suisse, au Royaume-Uni et aux États-Unis. L'objectif de randomisation est de 600 patients.

### CONCLUSION

L'essai ReSPECT a inclus plus de 50% de patients par rapport au recrutement prévu. Le critère de jugement principal (SSIF au jour 90) vise à évaluer l'efficacité pendant la phase aiguë de l'alloGCH. L'essai sera le premier à évaluer l'efficacité d'une échinocandine dans la prévention des infections à Candida, Aspergillus et Pneumocystis au décours d'une alloGCH.

## P-04

## TREOSULFAN VS BUSULFAN AS PART OF CLOFARABINE-BASED REDUCED-INTENSITY CONDITIONING REGIMEN BEFORE ALLOTRANSPLANT FOR MYELOID MALIGNANCIES

PRIN FELIX Laura<sup>(1)</sup>, JULIEN Maxime<sup>(1)</sup>, **LE BOURGEOIS Amandine**<sup>(1)</sup>, GARNIER Alice<sup>(1)</sup>, PETERLIN Pierre<sup>(1)</sup>, VANTYGHEM Sophie<sup>(1)</sup>, FOURMONT Aude Marie<sup>(1)</sup>, GUILLAUME Thierry<sup>(1)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(1)</sup>

(1) CHU Nantes, NANTES, FRANCE

This was a monocentric retrospective study comparing adult patients allotransplanted for myeloid malignancies with either a Clofarabine/busulfan or a Clofarabine/treosulfan reduced-intensity conditioning (RIC) regimen. The former consisted of clofarabine 30 mg/m<sup>2</sup>/day 5 days, busulfan 3.2 mg/kg/day 2 days and 2.5 mg/kg/day of rabbit anti-thymocyte globulin (ATG) 1 or 2 days (CLOB2A1/A2). The latter consisted of clofarabine 30 mg/m<sup>2</sup>/day 5 days, treosulfan 10 g/m<sup>2</sup>/day 3 days and 2.5 mg/kg/day of ATG 2 days (CLOT3A2, thereafter CloT3 group). Beside ATG, graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis consisted for both groups of ciclosporine and mycophenolate mofetil. All patients received peripheral blood stem cell as source of graft. Various outcomes were considered: neutrophils (>0.5 Giga/L) and platelets (>50 Giga/L) recoveries, overall survival (OS), disease-free survival (DFS), non-relapse mortality (NRM), relapse

incidence (RI), acute and chronic GVHD. Statistical analyses were performed in July 2024 using R version 4.2.2. A total of 142 adult patients were transplanted between August 2010 and July 2023 (CloB2A1/A2 n=108, CloT3A2 n=34). Having comparable outcomes (OS, DFS, NRM, RI, acute and chronic GVHD), patients receiving CloB2A2 (n=27) and CloB2A1 (n=81) were thus combined for the purpose of this study (CloB2 group). Patient characteristics were similar between CloB2 and CloT3 in terms of median age (65 yo vs 62 yo) and HCT-CI score (3 vs 3), disease (AML 67% vs 71%), donor type (all matched donors, median age 40 yo vs 37 yo, female donor to male recipient 12% vs 3%), ELN2017-risk for AML patients (adverse 60% vs 67%), CMV status (Recipient-/Donor- 46% vs 59%), median graft CD34+ and CD3+ cells infused. When comparing both groups, neutrophil recovery was significantly faster for the CloT3 sub-group (median 10 vs 16 days,  $p<0.001$ ) while platelets recovery delay was similar (13 vs 11 days,  $p=0.2$ ). Other outcomes were similar: 18-month OS (CloB2 69% vs CloT3 79%,  $p=0.3$ ), DFS (63% vs 70%,  $p=0.4$ ), NRM (15% vs 15%,  $p>0.9$ ), RI (22% vs 15%,  $p=0.3$ ), day-100 grade 2-4 (18% vs 24%,  $p=0.4$ ) and grade 3-4 (13% vs 21%,  $p=0.2$ ) aGVHD, chronic GVHD (41% vs 56%,  $p=0.06$ ) and extensive chronic GVHD (16% vs 18%,  $p=0.8$ ). The causes of death were not significantly different ( $p=0.4$ ). We then focused only on AML patients (CloB2 n=71, CloT3 n=24). The two groups had similar characteristics. 18-month OS (CloB2 72% vs CloT3 79%,  $p=0.6$ ), DFS (68% vs 75%,  $p=0.5$ ), NRM (9.9% vs 21%,  $p=0.13$ ), day-100 grade 2-4 (18% vs 25%,  $p=0.5$ ) and grade 3-4 (13% vs 21%,  $p=0.2$ ), chronic GVHD (42% vs 46%,  $p=0.5$ ) and moderate/severe chronic GVHD (20% vs 21%,  $p=0.9$ ) were comparable. However, CloT3 was associated with significant lower 18-month RI (4.4% vs 23%,  $p=0.04$ ). This was confirmed by multivariate analysis (HR: 0.14; 95%CI: 0.02-1.00,  $p=0.05$ ). The main cause of deaths was GVHD in the CloT3 sub-group (n=5/5, 100%) while it was relapse in the CloB2 sub-group (n=24/35, 69%),  $p=0.006$ . In conclusion, the use of a CloT3 RIC regimen provides similar outcomes compared to the use of a CloB2 RIC regimen in adults with myeloid malignancies receiving a PBSC matched transplant, with the exception of a faster neutrophils recovery. However, CloT3 is associated with significant lower RI but higher incidence of GVHD-related deaths in AML patients. These results have to be confirmed on larger prospective studies using maybe reinforced GVHD prophylaxis.

## P-05

# EXPLORING THE IMPACT OF CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE ON THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AND CAREGIVERS: A QUALITATIVE SURVEY-BASED STUDY IN FRANCE

**MICHONNEAU David**<sup>(1,2)</sup>, HUYNH Anne<sup>(3)</sup>, BOUGUET Guy<sup>(4)</sup>, CHAUVET Dominique<sup>(5)</sup>, HEBRARD MARICHAL Lucie<sup>(6)</sup>, HUET Agnès<sup>(7)</sup>, VITOU Laure<sup>(8)</sup>, KIPRIJANOVSKI Darko<sup>(9)</sup>, STOESEL Imen<sup>(9)</sup>

(1) Hematology Transplantation, AP-HP Saint Louis Hospital, Paris, FRANCE ; (2) Université Paris Cité, INSERM U976, Paris, FRANCE ; (3) Transplantation Unit, Hematology Department, CHU/University Cancer Institute, Toulouse, FRANCE ; (4) Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir (ELLYE), Paris, FRANCE ; (5) Association Laurette Fugain, Paris, FRANCE ; (6) RESTART Association, Marseille, FRANCE ; (7) Entraide aux Greffés de Moelle Osseuse (EGMOS), Paris, FRANCE ; (8) Patient author, cGvHD patient, Toulouse, FRANCE ; (9) Sanofi, Gentilly, FRANCE

## OBJECTIVE

Chronic graft-versus-host disease (cGvHD) is a disabling condition that impairs quality of life with limited research focusing on its health-related impacts. The objective of this qualitative study was to understand the patient journey since the onset of cGvHD by evaluating the experience of cGvHD, its impact on daily life, and its management and analyzing the needs and expectations of patients and caregivers.

## MATERIAL & METHOD

This qualitative survey-based study included phone or video-conference interviews (duration: 75 minutes) with participants across France (Paris, Occitanie, Hauts-de-France, Normandie, Bretagne, Centre-Val de Loire, Auvergne-Rhône-Alpes, Nouvelle-Aquitaine, and Provence-Alpes-Côte d'Azur) conducted between 15 April and 15 May 2024.

## RESULTS

A total of 22 in-depth interviews were conducted with 17 patients (12 female; age  $\leq 50$  years [n = 9] and  $>50$  years [n = 8]) and 5 informal caregivers. All patients had received  $\geq 1$  systemic treatment with a cGvHD diagnosis of  $>12$  months ( $\leq 10$  years [n = 14];  $>10$  years [n = 8]).

Survey responses indicated that patients and caregivers were aware of the risk of GvHD prior to transplant but with a focus on acute GvHD. cGvHD was diagnosed within the first year post transplant, while other complications emerged later. Nevertheless, cGvHD was perceived as a new disease affecting daily life as a "price to pay" for surviving the original disease. Respondents were able to distinguish cGvHD symptoms from treatment side effects but experienced these concurrently. cGvHD presented in various forms: patients were prepared for the cutaneous form except scleroderma, while the ocular and pulmonary forms were less expected, with ocular treatments being burdensome and pulmonary form causing significant disability and anxiety. Gastrointestinal and buccal forms impacted self-image, and the gynaecological form deeply affected personal identity and sexuality.

Patients experienced suboptimal symptom management. Haematologists were commended for their expertise and care, whereas organ specialists often lacked cGvHD expertise, leading to suboptimal patient–physician relationships, despite good coordination between healthcare professionals. Treatments were deemed insufficiently effective with severe side effects. These life-sustaining treatments greatly limited daily activities, which prompted some patients to explore alternative treatments, despite limited information and support. cGvHD affected all aspects (routine, family, friends, leisure, work) of a patient's daily life, often leading to emotional and psychological distress. Caregivers, considering their supporting role, were also impacted in terms of their own psychological well-being. Patients and caregivers expected improvements in cGvHD management, including enhanced treatment efficacy and tolerability, improved physician training (particularly non-haematologists) and psychological support, increased public awareness, and access to organ specialists beyond haematological care.

## DISCUSSION

This qualitative study elucidated the perceptions of patients and caregivers regarding the management of cGvHD. However, this study offers limited generalizability due to the differences in cGvHD forms and patient standard-of-care across France.

## CONCLUSION

This study highlighted the intense and multifaceted burden of cGvHD on the daily life of patients and caregivers, underscoring the need for better treatments and multidisciplinary coordinated disease management.

## P-06

# L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES À L'ÈRE DES NOUVELLES THÉRAPIES CELLULAIRES POUR LES LYMPHOMES B : L'EXPÉRIENCE D'UN CENTRE CANADIEN TERTIAIRE

CASTONGUAY Mathias<sup>(1)</sup>, CLAVEAU Jean-Sébastien<sup>(1)</sup>, ROY Jean<sup>(1)</sup>, COHEN Sandra<sup>(1)</sup>, LACHANCE Sylvie<sup>(1)</sup>, AHMAD Imran<sup>(1)</sup>, BAMBACE Nadia<sup>(1)</sup>, BERNARD Léa<sup>(1)</sup>, DELISLE Jean-Sébastien<sup>(1)</sup>, KISS Thomas<sup>(1)</sup>, FLEURY Isabelle<sup>(1)</sup>, MOLLICA Luigina<sup>(1)</sup>, ROY Denis-Claude<sup>(1)</sup>, SAUVAGEAU Guy<sup>(1)</sup>, VEILLEUX Olivier<sup>(1)</sup>

(1) Institut Universitaire d'hémo-oncologie et de thérapie cellulaire, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada, Montréal, CANADA

## INTRODUCTION

Le rôle de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (alloHSCT) dans le traitement des lymphomes B (BCL) rechutant ou réfractaires est incertain à l'ère des nouvelles thérapies cellulaires. L'alloHSCT peut être curative, mais les réponses sont hétérogènes selon les sous-types histologiques. De plus, la mortalité non liée à la rechute (NRM) limite son utilisation. De nouveaux régimes de conditionnement et stratégies pour prévenir et traiter la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) ont également modifié la morbidité et la mortalité associées à la greffe.

## MATÉRIEL & MÉTHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique chez les patients atteints de BCL traités par alloHSCT à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2023. Les objectifs primaires étaient l'évaluation de la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS). Les objectifs secondaires comprenaient l'évaluation de la NRM, la rechute et l'incidence de la GVH aiguë et chronique (GVHa, GVHc). Les sujets inclus sont le lymphome à grandes cellules B (LBCL) et ses sous-types, le lymphome du manteau (MCL) et les lymphomes B indolents (iBCL) définis comme le lymphome folliculaire (FL) et le lymphome de la zone marginale (MZL).

## RÉSULTATS

55 patients ont été traités avec une alloHSCT. **Le tableau 1** détaille les caractéristiques des patients et de leur maladie. La population était enrichie en caractéristiques à mauvais pronostic (FL avec POD24, MCL avec morphologie blastique/pléomorphe ou expression/mutation de P53/TP53). Les patients avaient reçu en médiane 3 lignes de traitement et 61,8 % une autoHSCT antérieurement. Aucun patient n'avait reçu de CAR-T. Les sources de greffon ainsi que les régimes de conditionnement utilisés sont détaillés dans le tableau 1. Les PFS/OS à 5 ans de l'ensemble de la cohorte étaient de 59,6/74,4%. Après un suivi médian de 6,1, 5,8 et 2,4 ans pour les LBCL, iBCL et MCL, les PFS/OS à 5 ans étaient de 62,1/66,8%, 80,0/93,3% et 39,0/68,8%, respectivement. La PFS/OS médiane n'a pas été atteinte (NA) pour les LBCL et iBCL. La PFS/OS médiane pour les MCL était de 1,72 ans/NA.

La NRM globale à 5 ans était de 15,8% avec une incidence de rechute de 24,5%. La GVHa est survenue chez 43,6% des patients, dont 18,1% de grade III-IV. À 3 ans, l'incidence globale de la GVHc (modérée/sévère) était de 55,8% (34,5%).

## DISCUSSION & CONCLUSION

Nos données soutiennent le rôle de l'alloHSCT pour les lymphomes B avec des taux de réponse particulièrement élevés et prolongés pour les iBCL et LBCL. Une explication possible des résultats impressionnants observés dans les cas de BCL est que plusieurs pourraient provenir de maladies indolentes, connues pour être plus sensibles à l'effet greffon contre lymphome. Bien que la NRM reste un défi majeur dans l'alloHSCT, nos résultats montrent des taux globaux de NRM faibles et comparables à certaines séries de patients recevant une thérapie CAR-T. Il est important de souligner la nature hétérogène de notre population et le fait que la relation clonale entre la transformation de Richter et leucémie lymphoïde chronique n'a pas pu être évaluée. En conclusion, l'alloHSCT demeure une option potentiellement curative et cette modalité thérapeutique devrait être envisagée pour les patients atteints de lymphomes B chimiosensibles.

**Tableau 1 : caractéristiques des patients avec BCL traités par alloHSCT**

	<b>LBCL</b> N=25	<b>MCL</b> N=14	<b>iLNH-B indolents</b> N=16
Sous-types	LDGCB, NOS <sup>I</sup> = 3 tLF <sup>II</sup> = 9 RT <sup>III</sup> = 10 PMBCL <sup>IV</sup> = 1 LGCB-ALK+ <sup>V</sup> = 1 HGBCL-DR <sup>VI</sup> = 1	Blastoïde/pléomorphe = 3 TP53 exprimé/muté = 4 sur 6 disponibles	FL = 15 MZL = 1
Âge médian, années	55[28-68]	59[46-67]	56[30-70]
Sexe, masculin	52%	86%	63%
HCT-CI, médiane	2[0-6]	0[0-3]	1[0-3]
Traitement			
# Médian de traitement	2[1-6]	2[1-3]	3[2-7]
POD24+ <sup>VII</sup>	N/A	N/A	44%
Primaire réfractaire	20%	14%	25%
AutoHSCT préalable	40%	62,5%	82%
Auto/Allo tandem	12%	0	44%
Statut de la maladie pré- alloHSCT			
Réponse complète	68%	93%	54%
Réponse partielle	12%	7%	40%
Maladie stable	0	0	0
Maladie progressive	20%	0%	6%
Source du greffon			
Apparentée <sup>VIII</sup>	16%	29%	19%
Non-apparentée <sup>IX</sup>	48%	64%	69%
Haplo identique	12%	7%	0
Cordon	24%	0	12%
Utilisation d'ATG <sup>X</sup>	36%	57%	32%
Conditionnement			
Myéloblatif	36%	29%	13%
Intensité réduite	36%	42%	25%
Non-myéloblatif	28%	29%	62%

<sup>I</sup>LDGCB: lymphome diffus à grandes cellules B. <sup>II</sup>tLF: LF transformé. <sup>III</sup>RT: transformation de Richter. <sup>IV</sup>PMBCL: lymphome B primaire du médiastin. <sup>V</sup>LDGCB-ALK+: LGCB, ALK positif. <sup>VI</sup>HGBCL-DR: lymphome de haut grade, MYC et BCL2 réarrangés. <sup>VII</sup>POD24+: progression de la maladie dans les 24 premiers mois du traitement. <sup>VIII</sup>Apparentée HLA identique (8/8). <sup>IX</sup>Non-apparentée HLA identique (8/8). <sup>X</sup>ATG: globuline anti-thymocytes.

*Tableau 1 : caractéristiques des patients avec BCL traités par alloHSCT*

P-07

## RECHERCHE DU BK-VIRUS ASSOCIÉ À LA CYSTITE HÉMORRAGIQUE APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

**AIT OUALI Dina**<sup>(1)</sup>, MEHDID Farih<sup>(1)</sup>, BENARFA Mohamed<sup>(2)</sup>, RAHMANI Abdelhakim<sup>(2)</sup>, SOUAI Nora<sup>(3)</sup>, BAAZIZI Mounira<sup>(1)</sup>, RAHMOUNE Nadia<sup>(1)</sup>, ZERKOUT Sara<sup>(1)</sup>, LOUAR Fouzia<sup>(1)</sup>, AKHROUF Sabrina<sup>(1)</sup>, BOUARAB Hanane<sup>(1)</sup>, KORICHI-OUAR mounira<sup>(2)</sup>, MOHAMMEDI Dhakya<sup>(3)</sup>, BENAKLI Malek<sup>(1)</sup>

(1) Service d'Hématologie-Greffe de moelle osseuse, CPMC, Alger, ALGERIE ; (2) Laboratoire de Microbiologie, CPMC, Alger, ALGERIE ; (3) Laboratoire Herpes virus, Papillomavirus et autres, Institut Pasteur d'Algérie, Alger, ALGERIE

### INTRODUCTION

La cystite hémorragique (CH) est une complication majeure de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH), son incidence est variable selon les séries (16-26%), elle est nettement supérieure dans les greffes haplo-identiques. Dans sa forme précoce (24 à 72 heures post-greffe), la cause principale est toxique avec l'utilisation du cyclophosphamide. La forme tardive (> 7 jours) est plus souvent liée à une réactivation virale [polyomavirus (BKV), adénovirus, cytomégalovirus (CMV)] favorisée par l'importance de l'immunosuppression (SAL, greffe haplo-identique, GVHD). Nous avons étudié les caractéristiques des patients (pts) présentant les signes de CH avec virurie et virémie à BKV dans cette population, durant une période de 6 mois.

### MATERIEL ET METHODES

De Novembre 2023 à Avril 2024, 43 pts (dont 22 <18 ans) ont bénéficié d'une allo-CSH pour hémopathie maligne (32 pts) ou non maligne (11 pts). L'âge moyen est de 21ans (3-59) avec un sex-ratio H/F de 3,77. L'allo-CSH est effectuée à partir d'un donneur géno-identique chez 37 pts, et haplo-identique chez 6 pts. Le Cyclophosphamide a été utilisé dans le conditionnement chez 22 pts et dans la prophylaxie de la GVHD chez 17 pts. Un greffon fait de cellules souches périphériques est utilisé chez 41 pts et médullaire chez 2 pts. La prophylaxie pour la CH a consisté en l'utilisation de Ciprofloxacine (22 pts) et Aciclovir (6 pts) en fonction du type de greffe. La recherche du BK-virus a consisté à effectuer des prélèvements urinaires et sanguins avec mesure de la charge virale par PCR, après la prise de greffe chez tous les pts de façon soit systématique ou lors d'une symptomatologie urinaire.

### RESULTATS

Une CH, de grade 2 à 4, a été observée chez 7 pts (16%) après un délai moyen postgreffe de 35 jours (31-57) dont 4 ont nécessité une hospitalisation. Tous ont reçu Cyclophosphamide dans le conditionnement (1 patient) ou en prophylaxie de la GVHD (6 pts). La symptomatologie clinique a consisté en une hématurie macroscopique chez 6 pts (85%), des douleurs pelviennes chez 4 pts (57%) et des brûlures mictionnelles chez 2pts. L'échographie abdomino-pelvienne retrouve un épaississement de la paroi vésicale allant de 5 à 7 mm chez 5 pts. L'étude bactériologique des urines est positive chez un seul patient (*Klebsiella pneumoniae*). Au diagnostic de CH, 4 pts étaient sous corticostéroïdes pour une GVHD aigue, et 3 pts sont sous traitement préemptif pour réactivation CMV. Tous avaient bénéficié d'une prophylaxie par Ciprofloxacine et/ou Aciclovir. La recherche du BKV est négative dans tous les prélèvements sanguins et la virurie est positive chez 18 pts avec un taux entre  $1,28 \times 10^7$  et  $2,78 \times 10^{10}$  copies/mL (dont 11pts asymptomatiques sans CH). Les pts avec CH ont tous bien évolué après lavage vésical (1 pt) avec une hyperhydratation et Aciclovir (indisponibilité de Cidofovir).

### CONCLUSION

La CH est une complication relativement fréquente des allo-CSH. En présence des facteurs de risque, la réalisation d'une PCR quantitative du BK-Virus est recommandée permettant un traitement préemptif en cas d'augmentation  $\geq 7 \log_{10}$  de la charge virale urinaire.

P-08

## LETERMOVIR PROVIDES PROTECTION AGAINST CLINICALLY SIGNIFICANT CMV INFECTIONS IN CMV-SERONEGATIVE RECIPIENTS OF AN ALLOTRANSPLANT FROM A CMV-SEROPOSITIVE DONOR

**LETAILLEUR Valentin**<sup>(1)</sup>, JULLIEN Maxime<sup>(1)</sup>, LE BOURGEOIS Amandine<sup>(1)</sup>, GARNIER Alice<sup>(1)</sup>, PETERLIN Pierre<sup>(1)</sup>, VANTYGHM Sophie<sup>(1)</sup>, FOURMONT Aude-Marie<sup>(1)</sup>, GUILLAUME Thierry<sup>(1)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(1)</sup>

(1) CHU Nantes, Nantes, FRANCE

Letermovir, an inhibitor of the cytomegalovirus (CMV) DNA terminase complex, has been a major breakthrough for the prophylaxis of CMV infection and disease in recipients of both organ or allogeneic hematopoietic stem cell (allo-HSCT) transplant. It is now approved up to day +200 post-transplant in CMV-seropositive (R+) allo-HSCT patients (pts) whatever the CMV status of the donor and in CMV-negative (R-) recipients of renal transplant from a CMV-positive donor (D+). Little is known however about letermovir efficacy in a D+/R- situation after allo-HSCT. Here, this retrospective monocentric study is presented aimed at demonstrating that letermovir could

be of benefit in this context. As D+/R- Allo-HSCT may represent a risk of CMV reactivation, infection or disease post-transplant, some D+/R- pts in our department have been proposed letermovir as part of a local practice. A retrospective analysis of Allo-HSCT pts performed between January 2015 and December 2023 allowed to retrieve 49 CMV D+/R- cases. The incidence of CMV clinically significant (CS) infections (requiring antiviral treatment or resulting in CMV disease) was then compared, according to the use of letermovir or not. High-risk CMV pts were defined as per Marty et al. (NEJM 2017), i.e. unrelated donor with at least one mismatch at one of the HLA gene loci HLA-A, B, C, and DRB1, haploidentical donor or acute graft-versus-host disease (aGVHD) of grade 2 or greater that led to the use of  $\geq 1$  mg/kg of prednisone daily.

Among the 49 D+/R- pts retrieved, 15 (median age 56 years, median follow-up [FU] 86.1 months [interquartile range, IQR] 35.6-88.4) were treated with letermovir while 34 (median age 56 years, median FU 16 months [IQR 14.6-19.2]) did not receive CMV prophylaxis. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, gender, disease, donor type, conditioning, high-risk of CS CMV infections and steroid-treated aGVHD incidence.

In the letermovir group, no CS CMV infection was documented. Conversely, in the absence of prophylaxis, 7 CS CMV infections were observed, including 1 CMV-related meningoencephalitis, at a median of 44 days post-transplant. The 1-year cumulative incidence of CS CMV infections was thus 0% in the letermovir group vs 19% (95% confidence interval [CI] 4-31) in the group without letermovir ( $p=0.08$ ). Comparable cumulative incidences of CS CMV infections were observed between pts who received steroid for aGVHD (14%; 95%CI 0-28) or not (12%; 95%CI 0-23,  $p=0.8$ ), and pts with haplo/mis-matched unrelated donors (12%; 95%CI 0-26) vs other donors (13%; 95%CI 0.3-25,  $p=0.9$ ). The use of letermovir was not associated with overall ( $p=0.13$ ) nor disease-free ( $p=0.11$ ) survival, non-relapse-mortality ( $p=0.15$ ), nor cumulative incidence of relapse ( $p=0.6$ ). Also, letermovir was not associated with significant toxicity. A bootstrap resampling approach was used, combined with Cox regression, to evaluate the effect of letermovir on CS CMV infections incidence in a multivariate analysis. The use of letermovir was the sole factor found to be highly significantly protective for CS CMV infections (Hazard Ratio: 2.55 10<sup>-9</sup>, 95%CI: 4.38 10<sup>-10</sup>-3.77 10<sup>-9</sup>,  $p=0.001$ ).

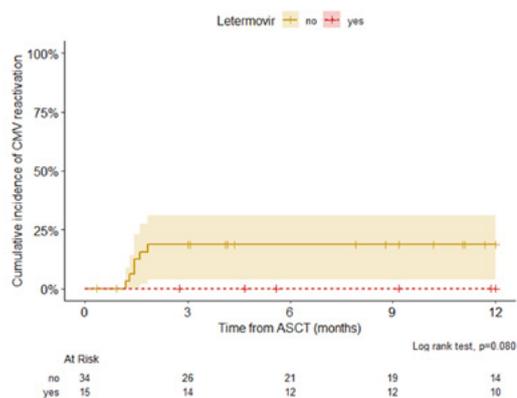
As for renal transplant, letermovir therefore appears to provide an efficient non-toxic protection against CS CMV infections in D+/R- allo-HSCT. Larger cohorts and comparative prospective studies are needed to confirm these results.

Characteristics	no, N = 34 <sup>1</sup>	yes, N = 15 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
Median age: year old	56 (45, 60)	54 (36, 61)	0.8
gender			0.2
Female	13 (38%)	9 (60%)	
Male	21 (62%)	6 (40%)	
disease			0.2
NHL	4 (12%)	1 (6.7%)	
AML	13 (38%)	8 (53%)	
ALL	6 (18%)	0 (0%)	
MDS	2 (5.9%)	4 (27%)	
MPN	4 (12%)	0 (0%)	
Other	2 (5.9%)	1 (6.7%)	
Hodgkin	3 (8.8%)	1 (6.7%)	
donor			0.2
MSD	11 (32%)	5 (33%)	
Haplo-id	13 (38%)	3 (20%)	
MUD	10 (29%)	5 (33%)	
mMUD	0 (0%)	2 (13%)	
conditioning			>0.9
MAC	4 (12%)	2 (13%)	
RIC	26 (76%)	12 (80%)	
Sequentiel	4 (12%)	1 (6.7%)	
relapse	16 (47%)	4 (27%)	0.2
steroid-treated aGVHD	16 (47%)	5 (33%)	0.4
CS CMV infections	7 (21%)	0 (0%)	0.084

<sup>1</sup>Median (IQR), n (%)

<sup>2</sup>Wilcoxon rank sum exact test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

Table : Patient characteristics.



CS CMV infections according to the use of letermovir or not after allotransplant in CMV- recipients with a CMV+ donor.

## BIBLIOGRAPHIE

Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2017 Dec 21;377(25):2433–44.

## P-09

# POST TRANSPLANTATION CYCLOPHOSPHAMIDE IMPROVES SURVIVAL OVER ANTITHYMOGLOBULIN AFTER HLA-MISMATCHED UNRELATED STEM CELL TRANSPLANTATION

**BORDAT Jonathan**<sup>(1)</sup>, KAPHAN Eleonore<sup>(1)</sup>, ROBIN Marie<sup>(1)</sup>, XHAARD Alienor<sup>(1)</sup>, SICRE DE FONTBRUNE Flore<sup>(1)</sup>, CHEVILLON Florian<sup>(1)</sup>, SOCIE Gerard<sup>(1)</sup>, PEFFAULT DE LATOUR Regis<sup>(1)</sup>, MICHONNEAU David<sup>(1)</sup>

(1) Hôpital Saint-Louis, Paris, FRANCE

## INTRODUCTION:

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT) is a major treatment for malignant hematological diseases. Mismatched unrelated donor (MMUD) is an alternative when a matched related or unrelated donor is not available, but it is associated with poorer outcomes due to increased non-relapse mortality (NRM) and graft-versus-host disease (GVHD). Retrospective studies suggest PTCY may offer better outcomes than rabbit anti-thymocyte globulin (ATG), potentially due to lower NRM and GVHD rates. However, results are inconsistent across studies, often involving heterogeneous ATG doses. This retrospective single-center study compares outcomes after GVHD prophylaxis with PTCY to high or low doses of ATG in MMUD alloSCT for hematological malignancies.

## METHOD AND RESULTS

We retrospectively analyzed patients who received MMUD (9/10 HLA) alloSCT for malignant hematological diseases between January 2010 and February 2024 at our center. Patients received high-dose ATG (HD group: ATG-T 10 mg/kg or ATG-F 60 mg/kg), low-dose ATG (LD group: ATG-T 5 mg/kg or ATG-F 30 mg/kg), or PTCY (PTCY 50mg/kg at day +3 and +4) as GVHD prophylaxis, along with cyclosporin and methotrexate or mycophenolate mofetil.

155 patients were included (41 in the PTCY group, 93 in the HD group, and 21 in the LD group), with median follow-ups of 15.2, 16.3, and 22.5 months, respectively. The PTCY group was transplanted more recently, with a median year in 2022 compared to 2013 and 2016 for the HD and LD groups. Most patients were transplanted for acute leukemia (53.6%, 59.2%, and 66.6%,  $p=0.48$ ). The proportion of patients with a high/very high Disease Risk Index (36.6%, 31.2%, and 42.8%,  $p=0.32$ ) or receiving a myeloablative conditioning regimen (46.4%, 43%, and 42.9%,  $p=0.93$ ) was similar among the PTCY, HD, and LD groups.

At 1 year, the PTCY group showed better overall survival (OS: 78.4% vs 56.5% and 64.8%,  $p=0.05$ ), progression-free survival (PFS: 74.8% vs 50% and 54%,  $p=0.02$ ) and lower NRM (8.7% vs 34.6% and 35.7%,  $p=0.02$ ) than HD and LD groups respectively. These results were confirmed in multivariate analysis. There were no significant differences in the cumulative incidences of relapse (18.1% vs 30.1% and 21.7%,  $p=0.3$ ) or GVHD-Free, Relapse-Free Survival (48.9% vs 33.0% and 28.5%,  $p=0.17$ ) despite a trend toward better outcomes in the PTCY group. The day-100 incidences of grade II-IV (61.4%, 62.1%, and 52.9%,  $p=0.9$ ) and grade III-IV acute GVHD (23.0% vs 38.8% and 26.0%,  $p=0.5$ ) did not differ significantly. 1-year chronic GVHD (59.7% vs 60.0% and 69.3%,  $p=0.4$ ) and extensive chronic GVHD incidences (22.4% vs 31.6% and 48.6%,  $p=0.5$ ) were not significantly different between the 3 groups.

(Figure 1 and 2)

The PTCY group presented lower CMV (9.8% vs 35.5% and 33.3%;  $p < 0.01$ ) and EBV (7.3% vs 48.4% and 33.3%,  $p < 0.01$ ) infection rates at 1 year. Relapses were the main cause of death in all groups, followed by infectious complications. GVHD-related deaths tended to be higher in HD and LD groups compared to PTCY (28.8% and 23.1% vs. 9.6%).

### CONCLUSION

Compared with high dose or low dose of ATG, the use of PTCY was associated with improved OS and PFS, and lower NRM. No differences in the cumulative incidence of GVHD or relapse were observed. However, the PTCY group exhibited lower infection rates and GVHD-related mortality. These results suggest that PTCY provides added value as GVHD prophylaxis in MMUD alloSCT.

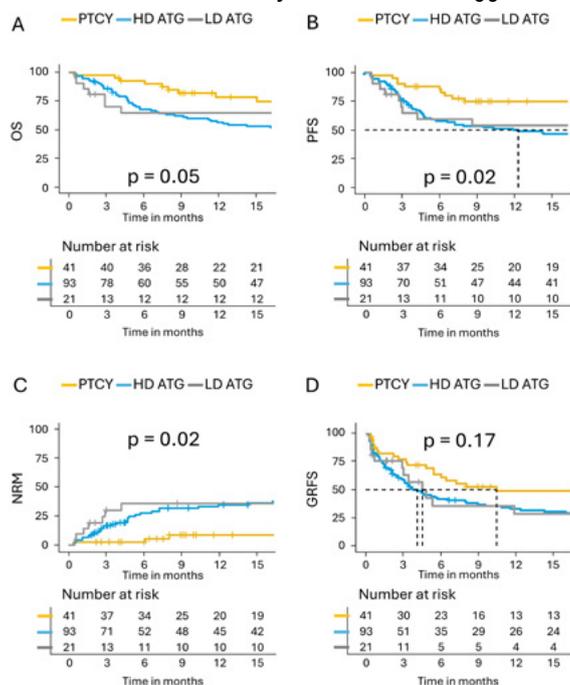


Figure 1: Main survival outcomes between the three groups. A: overall survival (OS); B: progression-free survival (PFS); C: non relapse mortality (NRM); D: severe GVHD/relapse-free survival (GRFS).

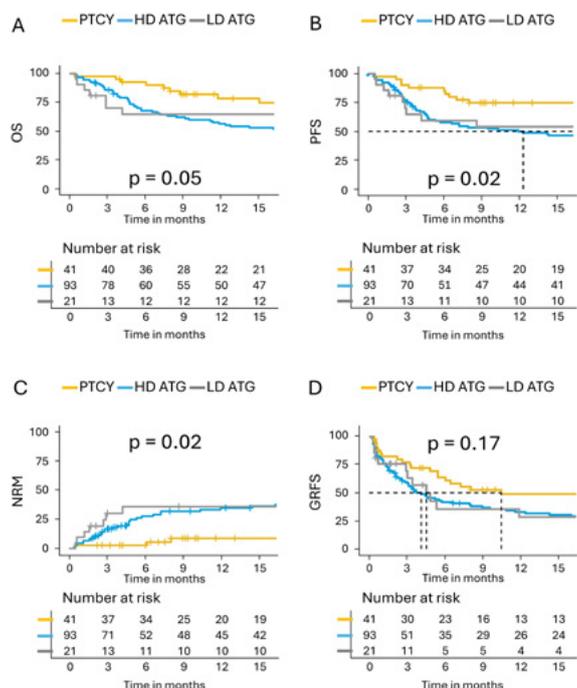


Figure 2: GVHD and relapse incidence between the three groups. A: incidence of acute GVHD grade II-IV; B: incidence of acute GVHD grade III-IV; C: incidence of moderate or severe (M/S) chronic GVHD; D: incidence of relapse.

P-10

## MEMBRANOUS NEPHROPATHY FOLLOWING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION : RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 8 CASES

**ELOIT Martin**<sup>(1)</sup>, PERALDI Marie-Noëlle<sup>(2)</sup>, VILLATE Alban<sup>(1)</sup>, SICRE DE FONTBRUNE Flore<sup>(2)</sup>, ROBIN Marie<sup>(2)</sup>, XHAARD Aliénor<sup>(2)</sup>, SOCIE Gerard<sup>(2)</sup>, MICHONNEAU David<sup>(2)</sup>

(1) CHRU TOURS, Tours, FRANCE ; (2) APHP - SAINT LOUIS, PARIS, FRANCE

### INTRODUCTION

Renal alteration is a frequently encountered complication following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), but among the many causes of renal complications, little is known about nephrotic syndrome (NS) following HSCT, with only few case reports published in the literature. The main objective of this work was to report clinical, biological, and histological descriptions with focus on treatment response. Methods. We retrospectively collected cases with membranous nephropathy (MN) proved by kidney biopsy, following HSCT, from patient transplanted in our institution.

### RESULTS

We reported 8 cases of MN following HSCT, mostly from matched related donor 6/8, with most of the time reduced intensity conditioning (7/8), and PBSC for all cases, with various hematologic diseases. Median occurrence of NS following transplantation was 39 [23.7, 46.0] months, with median time from immunosuppressor (IS) removal of 7 month [5.41, 12.4]. We found that NS occurred most of the time in patient with chronic graft versus host (cGVHD) (7/8), with for some of them active cGVHD (3/8) at the moment of diagnosis, among them 2 were still under IS, supporting the hypothesis of MN following HSCT as a renal manifestation of cGVHD. Histological and biological features shown that PLA2R antibody was found in 2/5 cases (when documentation was available), as described in non-transplanted patient with MN. Clinically, 4 patients presented with nephrotic syndrome, with acute kidney injury observed in all cases, haematuria in 2, and arterial hypertension in 3. Median proteinuria at diagnosis was 4.17 g/24h [1.99, 6.91] with median serum albumin at 21.00 [19.67, 27.50]. Regarding treatment, we found partial efficacy of the combination of CsA, with or without CS, in 6 patients (2/6 achieved complete remission, 2/6 achieved partial remission, and 2/6 showed no response). Eventually, we described use of rituximab for 4 patients with among them 2 patients with CR and 2 with PR.

### CONCLUSION

Retrospective analysis of these data suggests MN as renal manifestation of cGVHD. with support on use of CsA and CS in first intention and then rituximab for patients without response.

P-11

## COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN MISMATCHED UNRELATED DONORS AND HAPLO-IDENTICAL DONORS IN THE ERA OF POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE AS GVHD PROPHYLAXIS: A SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE STUDY

**BORDAT Jonathan**<sup>(1)</sup>, KAPHAN Eleonore<sup>(1)</sup>, ROBIN Marie<sup>(1)</sup>, XHAARD Aliénor<sup>(1)</sup>, SICRE DE FONTBRUNE Flore<sup>(1)</sup>, CHEVILLON Florian<sup>(1)</sup>, SOCIE Gerard<sup>(1)</sup>, PEFFAULT DE LATOUR Regis<sup>(1)</sup>, MICHONNEAU David<sup>(1)</sup>

(1) Hôpital Saint-Louis, Paris, FRANCE

### INTRODUCTION

Post-transplant cyclophosphamide (PTCY) has greatly improved outcomes in haplo-identical (HAPLO) and 9/10 HLA mismatched unrelated donor (MMUD) allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-SCT). As PTCY has become widely adopted, several studies have compared HAPLO and MMUD allo-SCT, but with controversial findings. In this single-center retrospective study, we aim to evaluate the differences in outcomes between HAPLO and MMUD transplants using PTCY as GVHD prophylaxis in patients receiving an allo-SCT for a hematological malignancy.

### METHODS

We retrospectively analyzed patients with hematologic malignancies who underwent an allo-SCT from a 9/10 HLA mismatched unrelated donor (defined as one allelic mismatch at one of the HLA-A, B, C, DQ, and DR loci) or a haplo-identical donor between January 2015 and February 2024 at Saint-Louis Hospital, Paris, France. Only patients who received PTCY-based GVHD prophylaxis, with no other in vivo or ex vivo T-cell depletion were included.

## RESULTS

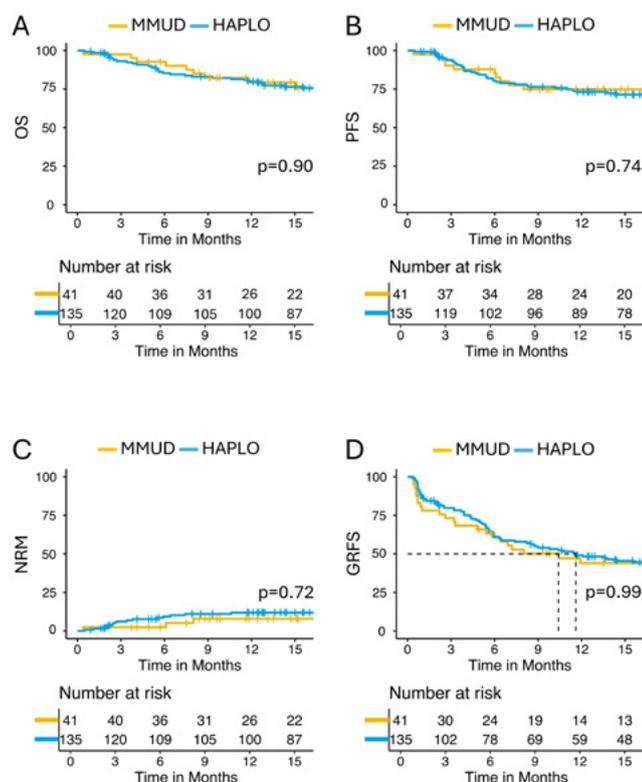
176 patients who received a MMUD (n=41) or an HAPLO (n=135) transplantation were included, with a median follow-up of 15.2 and 23.8 months, respectively. Group characteristics were balanced with no mean age (47.5 vs. 45.5 years,  $p=0.47$ ) or sex ratio (male: 53.7 vs. 65.9,  $p=0.20$ ) differences between MMUD group and HAPLO group respectively. Most patients were transplanted for acute leukemia (53.6% vs. 57.8%,  $p=0.80$ ). Myeloablative regimens were used at comparable rates between the two groups (46.4% vs. 40.7%,  $p=0.59$ ). The rate of second allo-SCT was low and similar between the two groups (2.4% vs 6.7%). The prior use of PTCY in haplo-identical transplantation led to an earlier median year of transplantation in the HAPLO group compared to the MMUD group (2020 vs. 2022,  $p<0.01$ ).

At one year, there were no significant differences in terms of overall survival (OS) (79.3% vs. 79.8%,  $p=0.9$ ) or progression-free survival (PFS) (74.9% vs. 73.2%,  $p=0.74$ ) with similar cumulative incidences of relapse (CIR) (18.1% vs. 18.7%,  $p=0.71$ ) and non-relapse mortality (NRM) (8.7% vs. 11.9%,  $p=0.72$ ) between the MMUD and HAPLO groups, respectively. One-year GRFS (Graft-versus-Host Disease-Free, Relapse-Free Survival) was similar in both groups (50.1% vs. 49.0%,  $p=0.99$ ). Despite a lower day-100 incidence of grade II-IV acute GVHD (49.2% vs. 71.6%,  $p=0.02$ ), the incidences of 100-day grade III-IV acute GVHD (15.9% vs. 23.0%,  $p=0.25$ ), one-year chronic GVHD (40% and 42.6%,  $p=0.99$ ) and one-year moderate/severe chronic GVHD (28.6% vs. 34.2%,  $p=0.73$ ) were not significantly different. (**Figure 1 and 2**)

On peripheral blood lymphocyte immunophenotyping, both groups exhibited lymphopenia with a persistent inversion of the CD4/CD8 ratio up to 2 years post-transplant. PTCY prophylaxis appears to predominantly affect naive T cells while sparing memory T cells, potentially reducing the risk of infection. B-cell reconstitution was also much slower, with significant recovery beginning around one year in both groups.

## CONCLUSION

This study found similar outcomes between the HAPLO and MMUD groups, not favoring one over the other. This approach expands the range of potential donors available for our patients, thereby enhancing the chances of identifying a suitable donor. All studies comparing HAPLO and MMUD are retrospective; therefore, prospective studies are necessary to clearly evaluate the impact of the donor source.



**Figure 1: Main survival outcomes between the three groups. A: overall survival (OS); B: progression-free survival (PFS); C: non relapse mortality (NRM); D: severe GVHD/relapse-free survival (GRFS).**

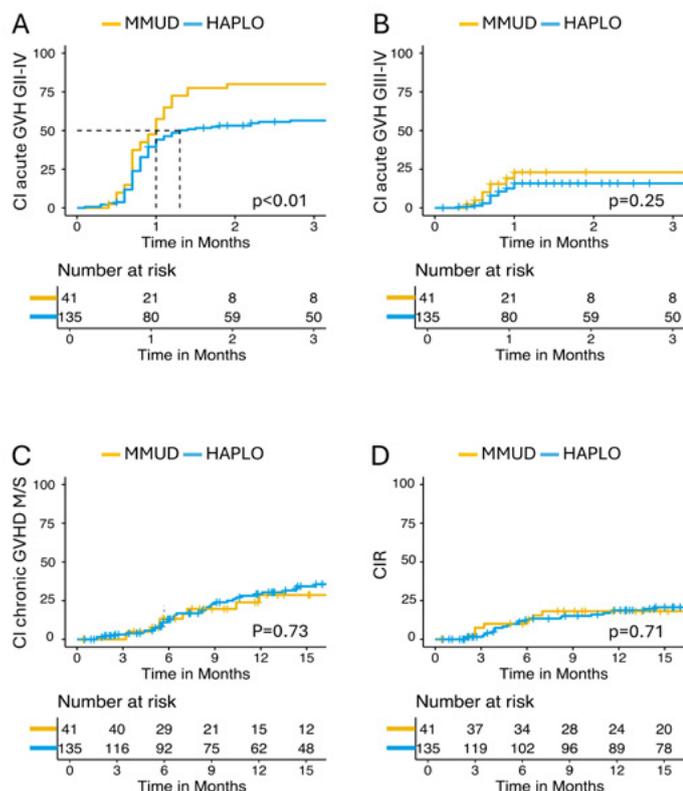


Figure 2: GVHD and relapse incidence between the three groups. A: incidence of acute GVHD grade II-IV, B: incidence of acute GVHD grade III-IV, C: incidence of moderate or severe (M/S) chronic GVHD, D: incidence of relapse.

## P-12

# FAISABILITE D'UN TRAITEMENT DE MAINTENANCE PAR AZACYTIDINE DANS LES SUITES D'UNE ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES POUR SYNDROME MYELODYSPLASIQUE OU LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE DE HAUT RISQUE DE RECHUTE

**NYKOLYSZYN Charlotte**<sup>(1)</sup>, HARBI Samia<sup>(1)</sup>, PAGLIARDINI Thomas<sup>(1)</sup>, BOUCHACOURT Benjamin<sup>(1)</sup>, PAGNUSSAT Federico<sup>(1)</sup>, JASELME Pauline<sup>(1)</sup>, FURST Sabine<sup>(1)</sup>, HICHERI Yosr<sup>(1)</sup>, CALMELS Boris<sup>(1)</sup>, LEMARIE Claude<sup>(1)</sup>, CHATEAU Anne-Line<sup>(1)</sup>, DEMERLE Clémence<sup>(1)</sup>, CHABANNON Christian<sup>(1)</sup>, WEILLER Pierre-Jean<sup>(1)</sup>, BLAISE Didier<sup>(1)</sup>, DEVILLIER Raynier<sup>(1)</sup>

(1) INSTITUT PAOLI CALMETTES, Marseille, FRANCE

L'administration d'un traitement dit «de maintenance», capable d'augmenter l'effet du greffon contre la maladie ou d'exercer une activité anti tumorale directe représente une solution prometteuse pour éviter les rechutes des myélodysplasies (SMD) ou leucémies aigües myéloïdes (LAM) en post allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AlloCSH). Cependant, il reste difficile d'identifier une stratégie thérapeutique adaptée chez ces patients fragiles.

Au regard des différentes publications disponibles dans la littérature, depuis le début de l'année 2020, nous avons adopté, à l'Institut Paoli Calmettes, une stratégie thérapeutique post AlloCSH utilisant l'Azacytidine (AZA) chez les patients allogreffés pour un SMD ou une LAM à haut risque de rechute.

Nous avons réalisé une étude monocentrique examinant la faisabilité et l'efficacité de l'AZA faible dose en entretien post AlloCSH chez les patients atteints de LAM ou de SMD de haut risque (LAM de risque défavorable selon l'ELN 2022, incluant les SMD/LAM, LAM ou SMD avec blastose médullaire  $\geq 5\%$  blastes au moment de l'allogreffe, LAM ou SMD/LAM en rémission complète avec maladie résiduelle positive au moment de la greffe, en l'absence de thérapie ciblée disponible).

Les patients éligibles bénéficient à partir du J60 post allogreffe du traitement suivant : AZA 32 mg/m<sup>2</sup>, en injection sous cutanée de J1 à J5. La durée du traitement prévue est de 12 cycles de 28 jours au total.

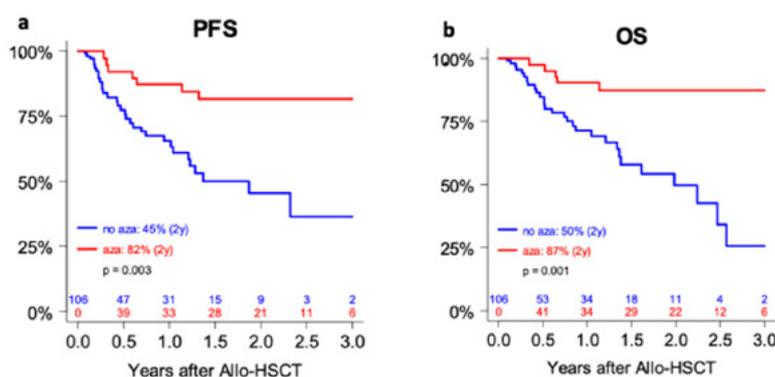
Entre le 01 janvier 2020 et le 30 juin 2023, 106 patients allogreffés sur l'Institut Paoli Calmettes étaient éligibles à cette stratégie. 45 d'entre eux ont pu recevoir au moins une cure sur les 12 prévues. Le nombre médian de cycles reçus était de 4. La majorité des patients

(n = 32) ont également bénéficié d'injection de lymphocytes du donneur (DLI) prophylactiques.

La tolérance du traitement est correcte avec principalement des cytopénies (un seul cas de grade 4) et des altérations du bilan hépatique (toutes de grades 1 ou 2). On ne constate pas d'excès de GVH chez les patients ayant reçu le traitement. La survie globale (OR 0,17 ; p 0,00047) et la survie sans progression (0,27 ; p 0,00254) étaient très significativement améliorées par le traitement par AZA (**figure 1**).

Nous avons confirmé ici, dans cette étude rétrospective monocentrique, la faisabilité d'un traitement de maintenance post AlloCSH basé sur l'AZA faible dose. Nous rapportons un net bénéfice de survie globale et de survie sans progression (PFS) chez les patients ayant bénéficié de ce traitement de maintenance. Cette étude comporte cependant plusieurs biais, notamment un manque d'homogénéité du traitement reçu intra et inter groupes. En effet, des DLI prophylactiques ont été réalisées au sein des deux groupes de patients. Par ailleurs, le nombre de cures d'AZA reçu est très variable. Enfin, on note une majorité de LAM au sein du groupe n'ayant pas reçu l'AZA versus plus de SMD au sein du groupe AZA.

Pour conclure, l'AZA faible dose en traitement de maintenance post AlloCSH peut être une stratégie prometteuse, éventuellement en association avec d'autres thérapeutiques pour limiter les rechutes chez les patients allogreffés pour SMD ou LAM de haut risque. De futures études sont nécessaires afin de déterminer le schéma thérapeutique le plus adéquat et efficace dans cette indication.



Résultats de l'analyse univariée : PFS et OS à 3 ans.

## P-13

# ÉVOLUTION DES PRATIQUES ET IMPACT DES NOUVELLES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LES RECHUTES DE LEUCÉMIES AIGÜES MYÉLOÏDES APRÈS UNE ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DE LA SFGM-TC

**COUTURIER Audrey**<sup>(1)</sup>, PEFFAULT DE LATOUR Régis<sup>(2)</sup>, DEVILLIER Raynier<sup>(3)</sup>, FORCADE Edouard<sup>(5)</sup>, HUYNH Anne<sup>(5)</sup>, DAGUINDAU Etienne<sup>(6)</sup>, SROUR Micha<sup>(7)</sup>, BENAKLI Malek<sup>(8)</sup>, POIRIÉ Xavier<sup>(9)</sup>, CHALANDON Yves<sup>(10)</sup>, CASTILLA LLORENTE Cristina<sup>(11)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(12)</sup>, GABELLIER Ludovic<sup>(13)</sup>, MALARD Florent<sup>(14)</sup>, BULABOIS Claude Eric<sup>(15)</sup>, MAERTENS Johan<sup>(16)</sup>, LABUSSIÈRE-WALLET Hélène<sup>(17)</sup>, BAY Jacques-Olivier<sup>(18)</sup>, NGUYEN Stéphanie<sup>(19)</sup>, RUBIO Marie-Thérèse<sup>(20)</sup>, CORNILLON Jérôme<sup>(21)</sup>, SUAREZ Felipe<sup>(22)</sup>, LIOURE Bruno<sup>(23)</sup>, CHANTEPIE Sylvain<sup>(24)</sup>, MAURY Sébastien<sup>(25)</sup>, LOSCHI Michaël<sup>(26)</sup>, BARON Frédéric<sup>(27)</sup>, BAZARBACHI Aïi<sup>(28)</sup>, FRANCOIS Sylvie<sup>(29)</sup>, CHARBONNIER Amandine<sup>(41)</sup>, LEWALLE Philippe<sup>(30)</sup>, TURLURE Pascal<sup>(31)</sup>, MAILLARD Natacha<sup>(32)</sup>, CONTENTIN Nathalie<sup>(33)</sup>, COUTURIER Marie-Anne<sup>(34)</sup>, VILLATE Alban<sup>(35)</sup>, BEKADJA Mohamed Amine<sup>(36)</sup>, STERIN Arthur<sup>(37)</sup>, PRANGER Delphine<sup>(38)</sup>, RENARD Cécile<sup>(39)</sup>, BRUNO Bénédicte<sup>(40)</sup>, MEAR Jean-Baptiste<sup>(1)</sup>, MARCHAND Tony<sup>(1)</sup>

(1) CHU Rennes, Rennes, FRANCE ; (2) CHU Saint-Louis, Paris, FRANCE ; (3) Institut Paoli & Calmette, Marseille, FRANCE ; (4) CHU Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (5) Oncopole Toulouse, Toulouse, FRANCE ; (6) CHU Besançon, Besançon, FRANCE ; (7) CHU Lille, Lille, FRANCE ; (8) CHU Alger, Alger, ALGERIE ; (9) Bruxelles Saint Luc, Bruxelles, BELGIQUE ; (10) HUG Genève, Genève, SUISSE ; (11) Institut Gustave Roussy, Villejuif, FRANCE ; (12) CHU Nantes, Nantes, FRANCE ; (13) CHU Montpellier, Montpellier, FRANCE ; (14) CHU Saint-Antoine, Paris, FRANCE ; (15) CHU Grenoble, Grenoble, FRANCE ; (16) CHU Leuven, Louvain, BELGIQUE ; (17) CHU Lyon Sud, Lyon, FRANCE ; (18) CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, FRANCE ; (19) CHU La Pitié Salpêtrière, Paris, FRANCE ; (20) CHU Nancy, Nancy, FRANCE ; (21) CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne, FRANCE ; (22) Necker Enfants malades, Paris, FRANCE ; (23) Cancéropôle Est, Strasbourg, FRANCE ; (24) CHU Caen, Caen, FRANCE ; (25) CHU Henri Mondor, Créteil, FRANCE ; (26) CHU Nice, Nice, FRANCE ; (27) CHU Liège, Liège, FRANCE ; (28) American University of Beirut Medical Center, Beirut, LIBAN ; (29) CHU Angers, Angers, FRANCE ; (30) Institut Jules Bordet, Bruxelles, BELGIQUE ; (31) CHU Limoges, Limoges, FRANCE ; (32) CHU Poitiers, Poitiers, FRANCE ; (33) CHU Rouen Becquerel, Rouen, FRANCE ; (34) CHU Brest, Brest, FRANCE ; (35) CHU Tours, Tours, FRANCE ; (36) CHU Oran, Oran, ALGERIE ; (37) CHU La Timone, Marseille, FRANCE ; (38) Grand Hôpital de Charleroi, Charleroi, FRANCE ; (39) Institute of Hematology and Pediatric Oncology, Lyon, FRANCE ; (40) Lille Jeanne de Flandres, Lille, FRANCE ; (41) CHU Amiens, Amiens, FRANCE

## INTRODUCTION

La rechute d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) survient chez 20 à 40 % des patients et est associée à un pronostic défavorable. Récemment, de nouveaux traitements ont enrichi l'arsenal thérapeutique dans le traitement des LAM. L'objectif de cette étude était d'analyser l'évolution des pratiques dans la prise en charge des rechutes après allogreffe entre 2013 et 2023, et d'évaluer son impact sur le pronostic.

## MATÉRIEL & MÉTHODES

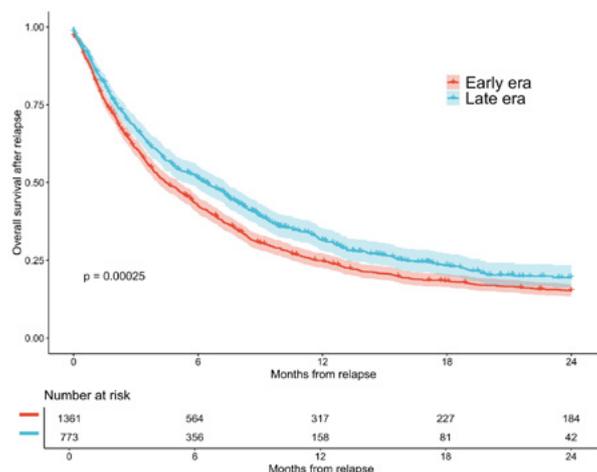
Nous avons mené une étude de registre multicentrique rétrospective sous l'égide de la société francophone de greffe de moelle et thérapie cellulaire (SFGM-TC). Les données de 2134 patients ayant rechuté après avoir reçu une allogreffe de CSH entre janvier 2013 et mai 2023 ont été collectées. Les patients ayant présenté une rechute avant octobre 2019 ont été comparés à ceux ayant rechuté après cette date. Une analyse pondérée en fonction du score de propension a été réalisée afin d'évaluer l'impact des différentes stratégies thérapeutiques utilisées à la rechute.

## RÉSULTATS

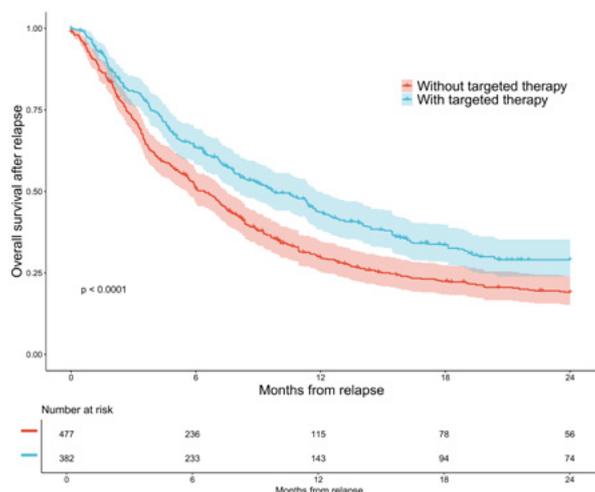
La prise en charge des rechutes de LAM après allogreffe a fortement évolué au cours du temps avec notamment un recours plus large aux thérapies ciblées à partir de 2019. En termes de pronostic, le taux de survie globale à 2 ans était estimé à 15 % chez les patients ayant présenté une rechute avant octobre 2019, et de 20 % chez les patients ayant rechuté après octobre 2019 (95% IC [13 - 17%], 95% IC [16 - 23%], respectivement,  $p < 0.001$ ). L'analyse pondérée en fonction du score de propension révèle que le traitement de sauvetage par thérapie ciblée est associé à une amélioration de la survie globale ( $p < 0.001$ ). En analyse multivariée, l'utilisation d'une thérapie ciblée, un délai greffe – rechute plus long, la présence d'une GVH chronique et le recours à une seconde allogreffe ou aux injections de lymphocytes du donneur (DLI) sont associés à une amélioration de la survie globale. À l'inverse, un caryotype intermédiaire ou défavorable, le recours à un donneur haplo-identique et l'utilisation d'un traitement de maintenance avant la rechute apparaissent comme des facteurs associés à une diminution de la survie globale.

## CONCLUSION

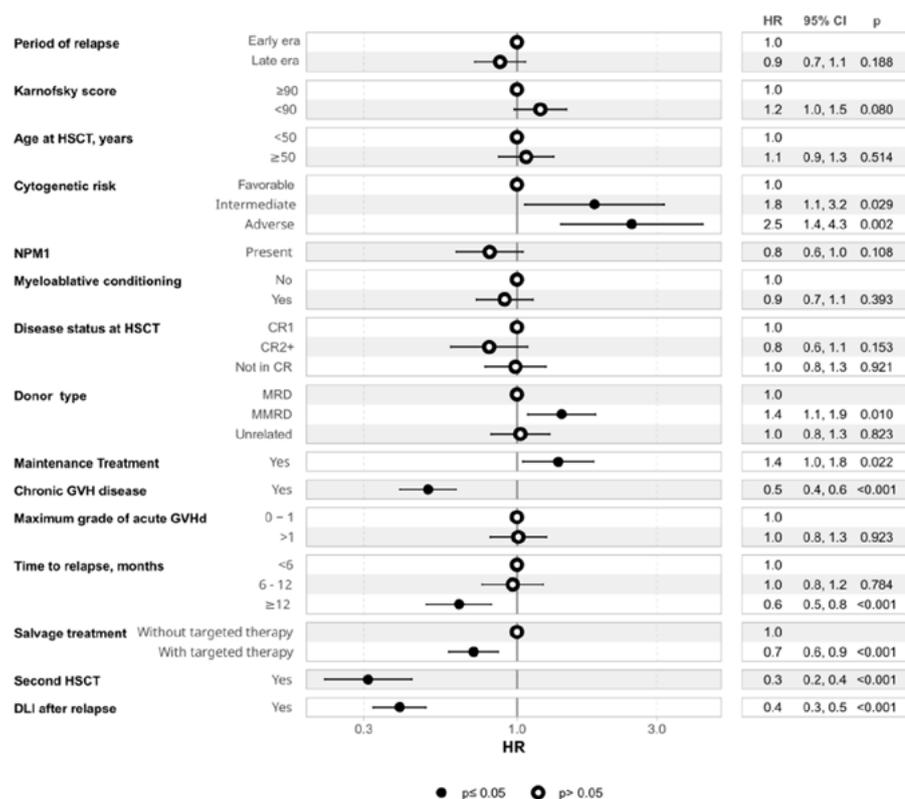
Cette étude met en évidence une amélioration du pronostic chez les patients présentant une rechute de LAM après allogreffe de CSH après octobre 2019. Nos résultats suggèrent qu'un rattrapage utilisant une thérapie ciblée pourrait être associé à une survie plus longue. Néanmoins, le recours à une seconde thérapie cellulaire, 2<sup>e</sup> allogreffe ou DLI, représente un facteur prédictif d'une survie prolongée et ce, indépendamment de la stratégie de rattrapage mise en œuvre.



*Unadjusted post-relapse survival curves according to period of relapse.*



Overall survival according to the choice of salvage treatment. Figure shows IPTW adjusted Kaplan-Meier analysis of overall survival according to choice of salvage treatment.



Forest plot of factors associated with outcome. Figure shows IPTW-adjusted HRs and 95% CI for Overall Survival.

P-14

## CRYOCONSERVATION DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS LE CADRE DES GREFFES ALLOGÉNIQUES : IMPACT SUR LA POPULATION LYMPHOCYTAIRE ET RETENTISSEMENT CLINIQUE.

**GRANT Fiona**<sup>(1)</sup>, BOREL Cécile<sup>(1)</sup>, HUYNH Anne<sup>(1)</sup>, FLEURY Sandrine<sup>(2)</sup>, SOLER Pauline<sup>(2)</sup>

(1) IUCT-Onocopole, Toulouse, FRANCE ; (2) Etablissement Français du Sang - Occitanie, Toulouse, FRANCE

### INTRODUCTION/ OBJECTIFS

La cryoconservation est d'usage répandu dans l'autogreffe mais reste peu employée dans le cadre de l'allogreffe alors que son utilisation permettrait une plus grande flexibilité.

Notre étude évaluait l'impact de la congélation et décongélation sur la population lymphocytaire et son retentissement sur le risque de rechute, de rejet ou de GVH.

### MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique incluant des patients ayant reçu entre 2020 et 2022 une allogreffe provenant d'un donneur géno-identique ou phéno-identique pour une hémopathie maligne (LAM, LAL, SMD, SMP, SMD/SMP).

Nous avons comparé l'incidence de GVH tous grades, et la survie sans rechute, rejet, GVH aigue grade 3-4 ni GVH chronique extensive chez les patients ayant reçu une greffe de cellules souches périphériques congelées (groupe CSP congelées) ou fraîches (groupe CSP fraîches). Les CSP étaient congelées par descente en température contrôlée, dans une solution de cryoprotection composée de DMSO et d'albumine.

### RÉSULTATS

96 patients ont reçu une greffe de CSP congelées et 85 patients ont reçu des CSP fraîches. La médiane d'âge était de 61.3 ans, les greffes géno-identiques étaient plus souvent des CSP fraîches et les phéno-identiques, des CSP congelées.

Le procédé de congélation-décongélation était responsable d'une perte de cellules souches hématopoïétiques et lymphocytes entre 20 à 30%. Les greffons de CSP fraîches étaient significativement plus riches en CSH (teneurs médianes respectives 6.42 vs 4.83 10<sup>6</sup>/kg, p<0.001) et en lymphocytes T CD4 (teneurs médianes respectives 121.26 vs 76.6 10<sup>6</sup>/kg, p<0.001), sans différence de teneur en lymphocytes T CD8.

La survie sans événement médiane était de 18.2 mois (CI 95% 8.73 - NA) dans le groupe CSP congelées et de 20.6 mois (CI 95 % 11.23 - NA) dans le groupe CSP fraîches, sans différence significative entre les deux groupes (HR 1.07, CI 95% 0.7-1.6, p=0.725). La survie globale à 3 ans était de 62.7% (CI 95% 50-72.1) dans le groupe CSP congelées et de 72.2% (CI 95% 60.4-82.2), sans différence entre les deux groupes (HR 1.29, CI 95 % 0.76-2.21, p=0.35). La teneur en lymphocytes n'impactait pas la survie globale, une teneur élevée en lymphocytes T CD4 était associée à une moins bonne survie sans événement.

Le risque de GVH aigue était plus important dans le groupe CSP congelées avec 73% de GVH aiguë dans le groupe CSP congelées vs 53% dans le groupe CSP fraîches (OR 2.39, CI 95% 1.29-4.45, p=0.005), sans incidence sur le risque de GVH aigue grade 3-4. Le risque de GVH chronique était lui plus élevé dans le groupe CSP fraîches avec 17% de GVH chronique vs 34% de GVH chronique dans le groupe CSP fraîches (OR 0.39, CI 95% 0.19-0.78, p=0.007), sans incidence sur le risque de GVH chronique extensive. La cellularité du greffon n'était pas corrélée à la survenue de GVH aigue ou chronique.

### DISCUSSION/ CONCLUSION

Le procédé de congélation- décongélation était responsable d'une perte cellulaire modérée mais significative, sans répercussion sur la survie sans événement ni la survie globale. Notre étude trouvait chez les patients ayant reçu des CSP congelées un risque plus élevé de GVH aigue et plus faible de GVH chronique, cette différence n'était cependant pas significative pour les GVH aiguës grade 3-4 ni les GVH chroniques extensive. Notre étude est donc en faveur d'une utilisation plus large de la cryoconservation de CSP allogéniques.

P-15

## POSACONAZOLE VERSUS FLUCONAZOLE AS PRIMARY ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS FOR PATIENTS AT HIGH RISK OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS RECEIVING ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

LETAILLEUR Valentin<sup>(1)</sup>, JULLIEN Maxime<sup>(1)</sup>, GARNIER Alice<sup>(1)</sup>, PETERLIN Pierre<sup>(1)</sup>, VANTYGHEM Sophie<sup>(1)</sup>, FOURMONT Aude-marie<sup>(1)</sup>, GUILLAUME Thierry<sup>(1)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(1)</sup>, LE BOURGEOIS Amandine<sup>(1)</sup>

(1) CHU Nantes, Nantes, FRANCE

Posaconazole is recommended as primary antifungal prophylaxis (PAP) for prolonged neutropenia or acute graft versus host disease with steroid use (aGvHD) <sup>(1,2)</sup>. Data is too scarce about its use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) outside of severe aGvHD context. Yet, mold infections, not covered by fluconazole (standard PAP) spectrum, are predominant in patients defined at high-risk (HR) of invasive fungal infections (IFI). The aim of this retrospective monocentric study was to compare, for adult pts at HR of IFI, posaconazole as PAP after allo-HSCT, to an historical cohort of pts treated with fluconazole.

As part of local practice, HR pts were given posaconazole as PAP since 2020. Definition of HR was (at least 1 criterium) 1/use of alternative donor or use of high-dose post-transplant cyclophosphamide (HD PTCy) 2/active disease at transplant 3/previous allo-HSCT. We considered 96 HR pts with fluconazole (2017-2019) and 63 with posaconazole (2020-2021) as PAP. Pts received PAP from day (D) 1 to D100 post-transplant. Primary endpoint was incidence of IFI (possible, probable, proven <sup>(3)</sup>) between D0 to D100 post-transplant with grade II-IV aGvHD +  $\geq 1$  mg/kg of corticosteroids and death as competing risks (D100 IFI).

**Table I** shows pts' characteristics. 96 (60%) and 63 (40%) pts had respectively 1 or  $\geq 2$  HR of IFI criteria.

2y CI of IFI in the whole cohort was 22.6% (n=36), including 8 (22.2%) from yeasts 27 (75%) from molds and 1 (2.3%) other. IFI was associated with worst 2y outcomes (**Table II**). CI of D100 IFI was 12% (7.5-18%). No factor was identified as predicting D100 or 2y IFI by multivariate analysis.

Median duration of IFI prophylaxis was 65.5D (IQR: 25-95) with posaconazole compared to 45D (23.25-91) with fluconazole (p = 0.291). Pharmacologic management details are shown in **Table III**.

Main outcomes (OS, DFS, NRM and RI, grade II-IV or grade III-IV aGvHD, chronic extensive GVHD) were not influenced by the type of antifungal prophylaxis (**Table II**). The CI of D100 IFI were similar between both groups (posaconazole 9.5% (95%CI: 3.8-18%) vs. fluconazole 14% (7.6-21%), p=0.2). Pts developed an IFI in the posa and the fluco groups at a median of 13.5 (IQR: 9-36.75) and 16 (5-29) D post-transplant, respectively. However, the number of proven IFI was higher in the fluco group (n=4/13, 31% vs 0/6, 0%, p=0.12) while no mucormycosis infection and no IFI-related deaths were documented in the posa group (vs 2 and 3 in the fluco group) (**Table IV**).

Posaconazole is not superior to fluconazole as IFI prophylaxis in HR IFI recipients of allo-HSCT in terms of decreasing IFI incidences or improving outcomes but it may be superior to prevent severe complications related to IFIs. It was well tolerated but issues about its pharmacokinetics and management were identified. This study also showed that IFI are still source of non-relapse mortality despite use of PAP.

Characteristic	Overall, N = 159 <sup>1</sup>	Antifungal prophylaxis		
		Fluco group, N = 99 <sup>1</sup>	Posa group, N = 63 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
age	50 (49-65)	59 (49-64)	57 (47-67)	0.9
gender, female	66 (42%)	41 (43%)	25 (40%)	0.7
diabetes	12 (7.5%)	6 (6.3%)	6 (9.5%)	0.5
HCT-CI	1.00 (0.00-3.00)	1.00 (0.00-3.00)	2.00 (0.00-3.00)	<b>0.035</b>
≥3	52 (32.7%)	27 (28.13%)	25 (39.68%)	0.1287
Previous HSCT disease	18 (11%)	10 (10%)	8 (13%)	0.7
myeloid	120 (75%)	74 (77%)	46 (73%)	0.13
AML/MDS	91 (57%)	59 (61%)	32 (51%)	
MPS/Mixed MPS-MDS	29 (18%)	15 (16%)	14 (22%)	
lymphoid	36 (23%)	22 (23%)	14 (22%)	
HL	8 (5.0%)	3 (3.1%)	5 (7.9%)	
ALL	12 (7.5%)	7 (7.3%)	5 (7.9%)	
B NHL /Brey zone	6 (3.8%)	4 (4.2%)	2 (3.2%)	
T NHL/T-PLL	9 (5.7%)	7 (7.3%)	2 (3.2%)	
CLL	1 (0.6%)	1 (1.0%)	0 (0%)	
benign	3 (1.9%)	0 (0%)	3 (4.8%)	
status				0.8
CR	78 (49%)	48 (50%)	30 (48%)	
no CR	81 (51%)	48 (50%)	33 (52%)	
PR	17 (11%)	10 (10%)	7 (11%)	
SD	5 (3.1%)	0 (0%)	5 (7.9%)	
PD	59 (37%)	38 (40%)	21 (33%)	
DRI				0.8808
low + intermediate	107 (67.3%)	65 (67.7%)	42 (66.7%)	
high + very high	50 (31.4%)	31 (32.3%)	19 (30.1%)	
Unknown	2	0	2	
donor				0.3
matched	50 (31%)	27 (28%)	23 (37%)	
MUD	15 (9.4%)	8 (8.3%)	7 (11%)	
MUD	35 (22%)	19 (20%)	16 (25%)	
alternative	109 (69%)	69 (72%)	40 (63%)	
HAPLO	100 (63%)	61 (64%)	39 (62%)	
CB	5 (3.1%)	4 (4.2%)	1 (1.6%)	
09/10	4 (2.5%)	4 (4.2%)	0 (0%)	
HSC				0.4
PBSC	153 (96%)	92 (96%)	61 (97%)	
BM	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (1.6%)	
CB	5 (3.1%)	4 (4.2%)	1 (1.6%)	
CD34 (x10 <sup>6</sup> /kg) in graft	7.5 (5.4-9.8)	7.6 (5.5-9.9)	7.3 (5.3-9.5)	0.6
Unknown	2	1	1	
CD3 (x10 <sup>6</sup> /kg) in graft	24 (17-32)	24 (19-32)	23 (15-32)	0.2
Unknown	21	8	13	
conditioning				0.081
non Seq	131 (82%)	75 (78%)	56 (89%)	
RIC	129 (81%)	74 (77%)	50 (87%)	
MAC	2 (1.3%)	1 (1.0%)	1 (1.6%)	
Seq	28 (18%)	21 (22%)	7 (11%)	
IS drugs				>0.9
HD PTCy	136 (86%)	82 (85%)	54 (86%)	
HD PTCy only	21 (13%)	7 (7.3%)	14 (22%)	
HD PTCy + Cyclosporin	3 (1.9%)	2 (2.1%)	1 (1.6%)	
HD PTCy + Cyclosporin + MMF	111 (70%)	72 (75%)	39 (62%)	
HD PTCy + Cyclosporin + MTX	1 (0.6%)	1 (1.0%)	0 (0%)	
No HD PTCy	3 (1.9%)	2 (2.1%)	1 (1.6%)	
Cyclosporin	19 (12%)	12 (13%)	7 (11%)	
Cyclosporin + MMF	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (1.6%)	
Cyclosporin + MTX	108 (68%)	56 (58%)	52 (83%)	
ATG	108 (68%)	56 (58%)	52 (83%)	0.001
Gr ≥3 mrdits	35 (22%)	24 (25%)	11 (17%)	0.3
CMV				0.0151
D-R-	77 (51.3%)	52 (56%)	25 (40%)	
D-R+ or D-R- or D-R+	73 (48.7%)	35 (40%)	38 (60%)	
Unknown	9	9	0	
nb High-Risk factors of IFI				>0.9
1	96 (60%)	58 (60%)	38 (60%)	
2	53 (40%)	38 (40%)	25 (40%)	
Previous antifungal treatment	80 (50%)	48 (50%)	32 (51%)	>0.9

Table I: Patients characteristics. 1Median (IQR); n (%); 2Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test.

Characteristic	Overall, N = 159 <sup>1</sup>	Outcome			Antifungal prophylaxis		
		no IFI, N = 123 <sup>1</sup>	IFI, N = 36 <sup>1</sup>	p-value	Fluco group, N = 96 <sup>1</sup>	Posa group, N = 63 <sup>1</sup>	p-value
D100 IFI <sup>1</sup>	12% (7.5%-18%)	-	-	-	14% (7.6%-21%)	9.5% (3.8%-18%)	0.22 <sup>2</sup>
2y IFI <sup>1</sup>	23% (17%-30%)	-	-	-	26% (18%-35%)	18% (9.3%-28%)	0.2 <sup>2</sup>
2y OS	52% (45%-61%)	56% (48%-66%)	39% (26%-59%)	<0.001 <sup>3</sup>	52% (43%-63%)	53% (42%-67%)	0.7 <sup>3</sup>
2y NRM	30% (23%-38%)	25% (17%-32%)	50% (33%-65%)	0.002 <sup>3</sup>	29% (20%-38%)	32% (21%-44%)	>0.9 <sup>3</sup>
2y DFS	46% (38%-54%)	49% (41%-59%)	33% (21%-53%)	0.003 <sup>3</sup>	47% (38%-58%)	44% (33%-58%)	>0.9 <sup>3</sup>
2y RI	24% (18%-31%)	26% (19%-34%)	17% (6.6%-31%)	0.8 <sup>7</sup>	24% (18%-33%)	24% (14%-35%)	0.5 <sup>7</sup>
D100 Grade II-IV aGVHD <sup>4</sup>	36% (30%-45%)	-	-	-	43% (33%-52%)	30% (19%-42%)	0.3 <sup>2</sup>
D100 Grade II-IV aGVHD <sup>5</sup>	16% (13%-25%)	-	-	-	22% (14%-31%)	13% (5.9%-22%)	0.14 <sup>2</sup>
2y cGVHD <sup>6</sup>	16% (11%-22%)	-	-	-	19% (12%-27%)	11% (5.0%-21%)	0.4 <sup>2</sup>
2y extensive cGVHD <sup>6</sup>	7.7% (4.2%-13%)	-	-	-	8.3% (3.9%-15%)	6.6% (2.1%-15%)	0.7 <sup>2</sup>

Table II: D100 and 2y outcomes according to IFI incidence and primary antifungal prophylaxis. 1% (95%CI); 2Gray's test; 3log-rank test; 4With grade II-IV aGVHD requiring > 1mg/kg of corticosteroids and death as competing risks; 5With death as competing

	POSACONAZOLE (n=63)	FLUCONAZOLE (n=96)
Starting dosage	300 mg/24 <sup>h</sup> ; n= 63 (100%)	400 mg/24 <sup>h</sup> ; n= 96 (100%)
Upgraded, n(%)		
400mg/24h	3 (4.8%)	NA
500mg/24h	2 (3.2%)	
1 (1.6%)		
Start of prophylaxis (median days post-transplant, [Q1; Q3])	5 (5,5)	1 (1,1)
Length of primary prophylaxis (median days post-transplant, median[Q1; Q3]) <sup>1</sup>	65,5 [25 ; 95]	45 [23,25 ; 91]
Toxicity-related interruption, n(%)	7 (11,1%)	3 (3,1%)
Definitive	4 (6,3%)	3 (3,1%)
Transient	3 (4,8%)	0
Causes :		
Liver toxicity	4 (6,3%)	3 (3,1%)
QTc prolongation	2 (3,2%)	0
Hyperesthesia	1 (1,6%)	0
Assessment of posaconazole Cmin, n(%)		
One assessment	46 (73%)	
Two assessments	14 (22,2%)	
Delay from start of primary prophylaxis (median days [Q1 ; Q3])		
First assessment	9 [6,18,5]	
Second assessment	39 [22,5 ; 58,25]	

Table III: Pharmacologic description of posaconazole or fluconazole prophylaxis. 1: 300 mg/12h the first day 2: Last day of prophylaxis was also set at first day of grade II-IV aGvHD incidence as we only analyze primary prophylaxis outside of aGvHD

Patients characteristic	Prophylaxis (D start)	C <sub>max</sub> (mg/L)	DIF	Fungus	Probability	Clinical and/or radiology and/or biology findings	Curative treatment	IF outcome	IF-related Death
M63/MPS/MUD, no seq	Posa (5)	ND	15	Mold	Probable	Lobar consolidation / GM BAL <sup>+</sup> = 0,9 and GM plasma <sup>+</sup> >0,7	Vori	CR	Alive
F67/Mixed MPS-MDS/haplo/, no seq	Posa (5)	ND	8	Mold	Probable	Pulmonary nodules / GM BAL <sup>+</sup> >1	Vori then Isa	CR	No
M14ML/59/haplo, seq	Posa (5)	ND	8	Mold	Probable	Pulmonary nodules / GM BAL <sup>+</sup> >3 and GM plasmatic >1	Vori then Isa	PR	No
M55/MDS/haplo, no seq	Posa (5)	1,39	12	Mold	Possible	Multiple pulmonary nodules / negative mycological assays	LAmphoB then Isa	CR	No
M51/Mixed MPS-MDS/haplo, no seq	Posa (5)	0,94	80	Mold	Possible	Pulmonary nodule / negative mycological assays	LAmphoB then Vori	PR	No
M65/Mixed MPS-MDS/MUD, no seq	Posa (5)	0,78	44	Mold	Possible	Broncho-invasive aspergillosis pattern / negative mycological findings	LAmphoB	PR	No
M69/AML/haplo/seq	Fluco (1)	NA	29	Mold	Proven	Rhinocerebral mucormycosis confirmed by biopsy (Lichtemia)	LAmphoB	PD	yes (D47)
M67/AML/haplo, no seq	Fluco (1)	NA	16	Yeast	Proven	Candidemia with endocarditis (C.Krusei)	Caspo	CR	No
F61/AML/CB, no seq	Fluco (1)	NA	44	Mold	Probable	IPA (Hypodense sign) / GM BAL <sup>+</sup> >6 and GM plasma <sup>+</sup> >7	Vori then LAmphoB	PD	yes (D88)
F61/AML/haplo, seq	Fluco (1)	NA	19	Mold	Probable	IPA (Pulmonary nodule) / GM BAL <sup>+</sup> >4	Vori	CR	No
M63/MDS/MSD, no seq	Fluco (1)	NA	5	Mold	Probable	Pulmonary mucormycosis (reverse halo sign) / Mucorales PCR plasma <sup>+</sup>	LAmphoB then Isa	CR	Alive
F49/MPS/MSD/seq	Fluco (1)	NA	3	Yeast	Proven	Candidemia (C.albicans)	Caspo, then Fluco	CR	Alive
F44/AML/haplo, no seq	Fluco (1)	NA	17	Mold	Possible	Multiple pulmonary nodules / negative mycological assays	Vori then LAmphoB then Isa	CR	No
M64/MPS/MUD, seq	Fluco (1)	NA	10	Mold	Possible	Multiple pulmonary micronodules / negative mycological assays	Vori	CR	Alive
M68/MDS/haplo/no seq	Fluco (1)	NA	15	Mold	Possible	Multiple pulmonary micronodules / negative mycological assays	Vori	PR	No
M30/T NHL/haplo/seq	Fluco (1)	NA	60	Mold	Possible	IPA (Nodule with halo sign) / negative mycological assays	LAmphoB then Isa	PD	yes (D75)
M49/AML/haplo, seq	Fluco (1)	NA	4	Mold	Possible	IPA (Nodule with halo sign) / negative mycological assays	Vori	CR	Alive
F54/MDS/haplo/seq	Fluco (1)	NA	1	Yeast	Proven	Candidemia (C.tropicalis)	Caspo, then Fluco	CR	no
M54/CLL/CB/no seq	Fluco (1)	NA	90	Mold	Possible	Ground glass pulmonary nodules / negative mycological assays	Vori	CR	no

Table IV: Description of D100 IFI events (with aGvHD II-IV requiring > 1mg/mg and death as competing events). 1: according to EORTC criteria (3) according to EORTC criteria (3)

## BIBLIOGRAPHIE

- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007 Jan 25;356(4):348-59.
- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007 Jan 25;356(4):335-47.
- Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE et al. Revision and update of consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin Infect Dis* 2020 ; 71(6) : 1367-1376.

P-17

## CARACTÉRISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DES HÉMOPATHIES AVEC EXCÈS DE PDC EN FRANCE

LABAIGT Tony<sup>(1)</sup>, ROUSSEL Xavier<sup>(1)</sup>

(1) CHU Besançon, Besançon, FRANCE

ROMI-E2S, une étude rétrospective, multicentrique, conduite au CHU de Besançon sur les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques et thérapeutiques des hémopathies myéloïdes avec excès de cellules dendritiques plasmocytoides.

### INTRODUCTION

Les proliférations de cellules dendritiques plasmocytoides matures (MPDCP), associés aux hémopathies myéloïdes ont été récemment incluses dans la classification OMS-2022. Quelques données observationnelles, issues d'un nombre restreint d'étude, ont montré que cette entité serait de mauvais pronostic, avec récurrence des mutations intéressant le gène RUNX1, où l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) pourrait permettre une rémission durable.

### OBJECTIF

L'objectif de cette étude était de décrire et d'analyser les caractéristiques clinico-biologiques et thérapeutiques des patients atteints d'une hémopathie myéloïde avec excès de pDC matures, en particulier les LAM-pDC

### MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons analysé rétrospectivement et de façon multicentrique, 39 patients, pris en charge en France, de plus de 18 ans atteints de MPDCP associée à une hémopathie myéloïde, diagnostiqués entre janvier 2008 et mai 2023.

### RÉSULTATS

L'âge médian était de 68 ans, le diagnostic de LAM était le plus fréquent, dans plus de 75% des cas. Nous avons montré que le diagnostic de MPDCP était difficile, car les pDC sont peu rapportées en cytologie, avec un apport important de la cytométrie en flux. Les LAM-pDC étaient principalement des LAM-M0 et des LAM-M4/5 selon la classification FAB, et la majorité des cas étaient des LAM-MR (myelodysplasia-related), de-novo selon la classification OMS-2022. La mutation la plus fréquemment rencontrée était celle de RUNX1,

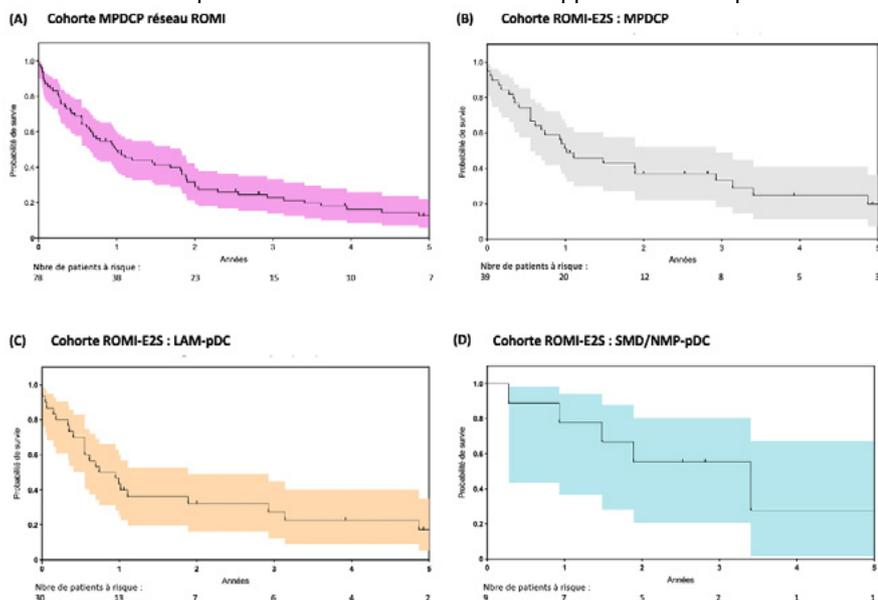
dans presque 70% des cas, associée à des caryotypes normaux ou simples, responsable d'un pronostic défavorable selon l'ELN-2022. La plupart d'entre elles ont été traitées selon le protocole BIG-1, avec une association de cytarabine et d'anthracycline, suivie d'une allogreffe. La survie globale (SG) médiane était de 371 jours, avec une survie à 2 ans et à 5 ans de 37% et de 20%, respectivement (**Figure 1**). Les patients avaient une moins bonne SG à 5 ans s'ils étaient traités par chimiothérapie intensive sans consolidation par allogreffe, par chimiothérapie non intensive, ou par un traitement palliatif, comparée aux patients traités par chimiothérapie intensive avec une consolidation par allogreffe (**Figure 2**).

**DISCUSSION**

Les MPDCP associées à une hémopathie myéloïde et notamment associées aux LAM sont des entités de mauvais pronostic. Le diagnostic passe principalement par l'immunophénotypage et la stratégie thérapeutique par chimiothérapie intensive et allogreffe permet de compenser l'effet péjoratif des mutations RUNX1, observée dans 70% des cas.

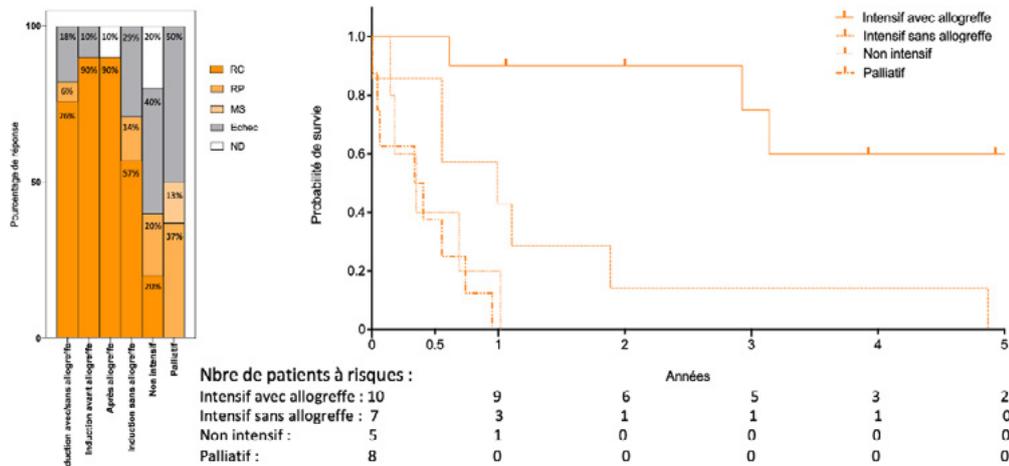
**CONCLUSION**

La poursuite du projet avec l'inclusion d'autres centres est en cours et augmenterait la puissance de cette étude. Des études de prévalence, de fonctionnalité, et de criblage pharmacologique des MPDCP et de leurs hémopathies sous-jacentes pourraient permettre une meilleure compréhension de mécanismes d'échappement et l'adaptation des stratégies thérapeutiques



Survie globale des MPDCP, (A) cohorte MPDCP issue des 78 cas du réseau ROMI ; (B) cohorte de MPDCP issue des 39 cas de l'étude ROMI-E2S, (C) cohorte des LAM-pDC de l'étude ROMI-E2S, (D) cohorte des SMD/NMP-pDC de l'étude ROMI-E2S

(A) Réponses LAM-pDC selon traitement (B) Survie globale LAM-pDC selon traitement



Réponse et survie des LAM-pDC selon la stratégie de prise en charge avec, (A) taux et type de réponse selon le traitement de première intention, (B) survie globale selon le type de traitement de première intention

P-18

## COMPARAISON DU FLUDARABINE-TREOSULFAN AU FLUDARABINE-MELPHALAN EN CONDITIONNEMENT DES ALLOGREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES MYELOFIBROSES

**DRILLET Gaëlle**<sup>(1)</sup>, BAHAOUI Hanane<sup>(2)</sup>, BARON Frédéric<sup>(3)</sup>, POIRE Xavier<sup>(4)</sup>, MEDIAVILLA Clémence<sup>(5)</sup>, MAILLARD Natacha<sup>(6)</sup>, NGUYEN Stéphanie<sup>(7)</sup>, RUBIO Marie-Thérèse<sup>(8)</sup>, SROUR Micha<sup>(9)</sup>, DAGUINDAU Etienne<sup>(10)</sup>, CORNILLON Jérôme<sup>(11)</sup>, CHARBONNIER Amandine<sup>(12)</sup>, TURLURE Pascal<sup>(13)</sup>, MARCAIS Ambroise<sup>(14)</sup>, VILLATE Alban<sup>(15)</sup>, ALANI Mustafa<sup>(16)</sup>, BILGER Karin<sup>(17)</sup>, LIOURE Bruno<sup>(17)</sup>, CHANTEPIE Sylvain<sup>(18)</sup>, BAY Jacques Olivier<sup>(19)</sup>, FRANÇOIS Sylvie<sup>(20)</sup>, BERNARD Marc<sup>(1)</sup>, BULABOIS Claude Éric<sup>(21)</sup>, CEBALLOS Patrice<sup>(22)</sup>, LORON Sandrine<sup>(23)</sup>, CURIS Emmanuel<sup>(2,24)</sup>, ROBIN Marie<sup>(25)</sup>

(1) CHU Rennes, Rennes, FRANCE ; (2) UR 7537 BioSTM, faculté de pharmacie de Paris, université Paris Cité, Paris, FRANCE ; (3) CHU Liège, Liège, BELGIQUE ; (4) Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain Bruxelles Woluwe, BELGIQUE ; (5) CHU Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (6) CHU Poitiers, Poitiers, FRANCE ; (7) Hôpital de la Pitié Salpêtrière, AP- HP, Paris, FRANCE ; (8) CHRU de Nancy, Nancy, FRANCE ; (9) CHU Lille, Lille, FRANCE ; (10) CHU Besançon, Besançon, FRANCE ; (11) CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne, FRANCE ; (12) CHU Amiens-Picardie, Amiens, FRANCE ; (13) CHU Limoges, Limoges, FRANCE ; (14) Hôpital Necker Enfants malades, AP-HP, Paris, FRANCE ; (15) CHRU Tours, Tours, FRANCE ; (16) Centre Henri Becquerel, Rouen, FRANCE ; (17) ICANS, CHU Strasbourg, Strasbourg, FRANCE ; (18) CHU Caen Normandie, Caen, FRANCE ; (19) CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, FRANCE ; (20) CHU Angers, Angers, FRANCE ; (21) CHU Grenoble Alpes, Grenoble, FRANCE ; (22) CHU Montpellier, Montpellier, FRANCE ; (23) Hospices civils Lyon, hôpital Lyon Sud, Lyon, FRANCE ; (24) Laboratoire d'hémostase, hôpital Lariboisière, AP- HP, Paris, FRANCE ; (25) Hôpital Saint Louis, AP- HP, Paris, FRANCE

### INTRODUCTION

L'étude de phase 3 montrant de meilleurs résultats de l'association fludarabine treosulfan (FT) par rapport à fludarabine busulfan dans la leucémie aiguë myéloïde, de plus en plus de centres l'utilisent dans d'autres indications <sup>(1-4)</sup>. La dernière étude prospective de la SFGM-TC préconisait l'association fludarabine melphalan (FM) pour les patients atteints de myélofibrose, mais des taux élevés de maladie du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë sévère et de mortalité ont été décrits <sup>(5-8)</sup>.

Dans cette étude rétrospective, FM sera comparée à FT chez des patients atteints de myélofibrose.

### MATÉRIELS ET MÉTHODES

Sont inclus les patients âgés de plus de 50 ans du registre SFGM-TC ayant subi une allogreffe génoidentique ou phénoïdentique 10/10<sup>e</sup> pour myélofibrose primitive ou secondaire entre janvier 2016 et juin 2023, recevant un conditionnement fludarabine-melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> ou fludarabine-tréosulfan 30 g/m<sup>2</sup>. Afin de rendre les deux cohortes comparables, les patients n'ayant pas reçu de sérum anti-lymphocytaire (SAL) pour une allogreffe phénoïdentique et les patients splénectomisés ont été exclus. Les données à l'inclusion ont été comparées à l'aide de tests non-paramétriques ; les données de suivi, en survie par un modèle de Cox (fin de suivi à 1 an). Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R et la bibliothèque survival.

### RÉSULTATS

Dans cette cohorte de 87 patients FM et 27 patients FT, les deux groupes différaient principalement par la prophylaxie de la GVH, assurée majoritairement par l'association ciclosporine/mycophénolate mofétil dans le groupe FM et par l'association ciclosporine/méthotrexate dans le groupe FT (**tableau 1**). Plus de la moitié des patients FM ont reçu 90 mg/m<sup>2</sup> de fludarabine ; l'ensemble des patients FT ont reçu de la fludarabine à 150 ou 120 mg/m<sup>2</sup>. Tous les patients FT ont été allogreffés après décembre 2021, expliquant le suivi médian de 528 jours pour FM et de 367 jours pour FT.

Deux patients FT n'ont pas eu de prise de greffe, un patient FM a eu un rejet de greffe précoce. La sortie d'aplasie et le délai de reconstitution plaquettaire étaient plus tardives pour FT (médiane : 24 jours et 25 jours, respectivement) que pour FM (médiane : 14 jours et 18 jours, respectivement ;  $p < 0,001$ ,  $p = 0,02$  ; **tableau 2**). Les GVH aiguës de grade 3-4 à J100 étaient nettement plus fréquentes chez les patients traités par FM (33 % des patients) que chez ceux recevant du FT (1 seul patient sur 27 soit 4 % ;  $p = 0,005$ ). Nous rapportons 34 décès secondaires à une GVH parmi les 50 décès à 1 an dans le groupe FM et aucun dans le groupe FT. La NRM à 1 an était de 36 % pour FM et de 11 % pour FT, sans différence statistiquement significative ( $p = 0,09$ ). Quoique le taux de rechute à 1 an soit deux fois plus élevé dans le groupe FT (19 %) par rapport au groupe FM (9 %), cette différence n'était pas significative ( $p = 0,2$ ). Enfin, il n'y avait pas de différence significative de survie globale à 1 an entre les deux groupes (58 % pour FM et 80 % pour FT ;  $p = 0,07$ ).

### DISCUSSION, CONCLUSION

Nous avons observé que le conditionnement FT, comparé au FM, dans l'allogreffe des myélofibroses, permettait d'assurer une prise de greffe satisfaisante malgré une augmentation du délai de sortie d'aplasie, en étant bien moins pourvoyeur de GVH aiguës sévères. Il faudra augmenter les effectifs pour vérifier l'absence d'excès de rechute après conditionnement FT, ainsi qu'une éventuelle meilleure survie globale.

	Melphalan	Tréosulfan	p
Nombre de patients	87	27	
Suivi médian (mois)	17	12	
Sexe ratio (F/H)	0,58	0,69	0,82
Âge médian à la greffe, années, [q <sub>1</sub> ; q <sub>3</sub> ]	62 [58,2 ; 65]	63 [60 ; 66,5]	0,63
Classification, n (%)			0,86
Myélobiose primitive	52 (60)	18 (67)	
Myélobiose secondaire à une PV ou TE	35 (40)	9 (34)	
Traitement pré-allogreffe			0,84
Hydroxyurée	26 (30)	6 (22)	
Ruxolitinib	29 (33)	11 (37)	
Anagrélide	23 (26)	6 (22)	
Interféron	1 (1)	0	
Score DIPSS à la greffe	3 [2 ; 3]	3 [2 ; 4]	0,45
Score DIPSS intermédiaire-2 ou élevé, n (%)	44 (81)	20 (83)	0,53
Score de Sorror à la greffe	0 [0 ; 2]	2 [0,75 ; 3]	<b>0,021</b>
HLA match, n (%)			0,51
Génoïdétique	33 (38)	7 (26)	
Phénoïdétique 10/10 <sup>a</sup>	54 (62)	20 (74)	
Dose de fludarabine, n (%)			<b>&lt; 0,01</b>
90 mg/m <sup>2</sup>	49 (56)	0	
120 mg/m <sup>2</sup>	17 (19)	3 (11)	
150 mg/m <sup>2</sup>	21 (24)	24 (89)	
SAL, n (%)			<b>&lt; 0,01</b>
Pas de SAL, n (%)			
Phénoïdétique	0	0	
Génoïdétique	23 (26)	4 (15)	
SAL, n (%)			
Phénoïdétique	54 (62)	20 (74)	
Génoïdétique	10 (11)	3 (11)	
Prophylaxie de la GVHD			<b>&lt; 0,01</b>
Ciclosporine	2 (2)	1(4)	
Ciclosporine – Mycophénolate mofétil	58 (69)	7(27)	
Tacrolimus-Mycophénolate mofétil	20 (23)	0	
Ciclosporine -Méthotrexate	4 (5)	18(69)	
CD34, x10 <sup>6</sup> /kg	6,4 [5,2 ;8]	6,9 [5,3 ;10,4]	0,33

Tableau 1 – Caractéristiques de la population

	Melphalan	Tréosulfan	p
Nombre de patients	87	27	
Incidence cumulée de GVHD aiguë de grade 2-4 à J100, n (%)	49 (56 %)	9 (33 %)	0,06
Incidence cumulée de GVHD aiguë de grade 3-4 à J100, n (%)	29 (33 %)	1 (4 %)	<b>0,005</b>
NRM à J100, %	10 %	11 %	0,9
NRM à 1 an (%)	36 %	11 %	0,09
SG à 1 an (%)	58 %	80 %	0,07
Rechute à 1 an, n (%)	8 (9,2%)	5 (18,5 %)	0,2

Tableau 2 – Incidence de GVH aiguë, de NRM, taux de survie globale et de rechute

## BIBLIOGRAPHIE

- Shimoni A, Labopin M, Savani B, Hamladji RM, Beelen D, Mufti G et coll. Intravenous Busulfan Compared with Treosulfan-Based Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia: A Study on Behalf of the Acute Leukemia Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1 avr 2018 ; 24(4):751?7.
- Beelen DW, Trenchel R, Stelljes M, Groth C, Masszi T, Reményi P et coll. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 1 janv 2020 ; 7(1):e28?39.
- Claudiani S, Marktel S, Piemontese S, Assanelli A, Lupo-Stanghellini MT, Carrabba M et coll. Treosulfan based reduced toxicity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Hematol Oncol.* 2016 ; 34(3):154?60.
- Atagunduz IK, Klyuchnikov E, Wolschke C, Janson D, Heidenreich S, Christopeit M et coll. Treosulfan-Based Conditioning Regimen for Second Allograft in Patients with Myelofibrosis. *Cancers.* 23 oct 2020 ; 12(11):3098.
- Robin M, Porcher R, Wolschke C, Fontbrune FS de, Alchalby H, Christopeit M et coll. Outcome after Transplantation According to Reduced-Intensity Conditioning Regimen in Patients Undergoing Transplantation for Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1 juil 2016 ; 22(7):1206?11.
- Rondelli D, Goldberg JD, Isola L, Price LS, Shore TB, Boyer M et coll. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood.* 14 août 2014 ; 124(7):1183?91.
- Robin M, Porcher R, Orvain C, Bay JO, Barraco F, Huynh A et coll. Ruxolitinib before allogeneic hematopoietic transplantation in patients with myelofibrosis on behalf SFGM-TC and FIM groups. *Bone Marrow Transplant.* août 2021 ; 56(8):1888?99.
- Murthy GSG, Kim S, Estrada-Merly N, Abid MB, Aljurf M, Assal A et coll. Association between the choice of the conditioning regimen and outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica.* 9 févr 2023 ; 108(7):1900?8.

## P-19

## APPROACH BASED ON REDUCED-INTENSITY CONDITIONING REGIMEN AND LOW-DOSE OF POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE FOR ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN T-CELL LYMPHOMA: A SINGLE-CENTER CASE SERIES

MESSEANT Ondine<sup>(1)</sup>, DRILLET Gaëlle<sup>(1)</sup>, LE BARS Laëtizia<sup>(1)</sup>, NIMUBONA Stanislas<sup>(1)</sup>, BERNARD Marc<sup>(1)</sup>, MARCHAND Tony<sup>(1)</sup>, MEAR Jean-Baptiste<sup>(1)</sup>

(1) CHU Pontchaillou, Rennes, FRANCE

### INTRODUCTION/OBJECTIVES

Allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) represents the sole potentially curative option for patients with relapsed or refractory (R/R) T-cell non-Hodgkin's lymphomas (T-NHL), yet is frequently associated with considerable toxicity. Studies support the efficiency of a reduced-intensity conditioning (RIC) regimen in this context. The efficacy of post-transplant cyclophosphamide (PtCy) in the prevention of graft-versus-host disease (GvHD) has been well-established. A recent Phase I/II study from the University of Pennsylvania indicated that a PtCy dose of 25 mg/kg/day on days 3 and 4 post-graft resulted in accelerated engraftment with minimal toxicity and relapse incidence.

The aim of this study was to standardise the alloSCT strategies employed for patients with T-NHL with the lightest conditioning regimen and a low-dose PtCy.

### PATIENTS & METHODS

A monocentric pilot study was conducted, including adult patients diagnosed with R/R T-NHL who received an alloSCT between November 2022 and August 2024.

All patients received the same RIC regimen (Baltimore), followed by low-dose (25 mg/kg) PtCy on days 3 and 4. A comparison was made between two groups: the new strategy group (NSG) and the historical group (HG), comprising patients who received an allograft for T-cell NHL between 2018 and 2022.

### RESULTS

Between November 2022 and August 2024, 8 patients underwent an alloSCT in the NSG, while 15 consecutive patients were identified in the HG. The median age at transplant was 62 [43-69] in the NSG and 56 years [21-69] in the HG. The median number of prior treatment lines was 2. Four patients (50%) had a Sorror score  $\geq 3$ , which was not significantly different from the HG. A total of 6 patients (75%) received grafts from matched donors in the NSG, compared to 11 patients (73%) in the HG. Three patients (20%) in the HG received myeloablative conditioning (MAC).

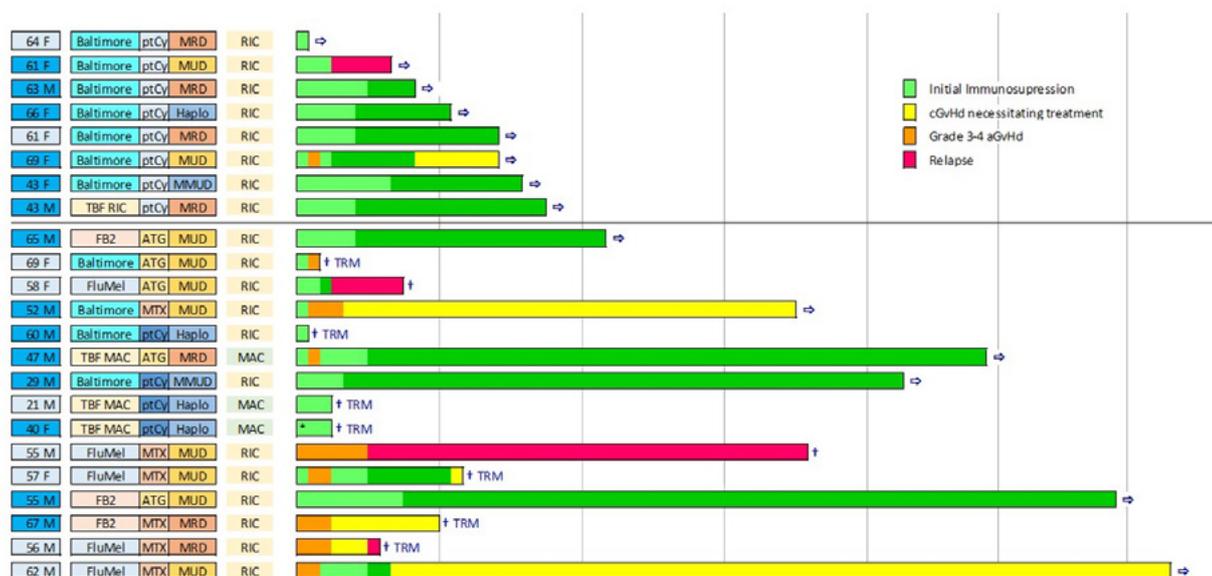
At the time of publication, 7 patients have reached day 100, and 6 patients have reached one year post-transplant in the NSG. All patients successfully engrafted, with a median time of 14.5 days [11-17] in the NSG and 17 days [0-34] in the HG. The incidence of acute GvHD grades III-IV and chronic GvHD was 13% and 25%, respectively, in the NSG and 53% and 27%, respectively, in the HG. There were no deaths in the NSG. In the HG, mortality was 27% at D+100 and 47% at one year. The one-year relapse incidence was 1/6 in the NSG and 3/15 in the HG.

### DISCUSSION

The results indicate that non-relapse mortality (NRM) was the primary cause of death among patients with T-NHL who underwent alloSCT. The patients studied in the NSG were found to exhibit neither a lower disease burden nor a lower level of frailty than those in the HG. Severe toxicities occur less frequently in the NSG group, and haematological reconstitution occurs more rapidly. The apparent reduction in toxicity was not associated with an increased risk of GVHD, although further observation is necessary. The incidence of relapse was not increased in the NSG. These findings are in accordance with other studies that have reduced the doses of PtCy. Eventually, this approach facilitated the identification of an appropriate donor for most patients, thereby reducing the number of alloSCT cancellations.

### CONCLUSION

This study provides preliminary support for the use of the Baltimore regimen with low-dose PtCy in T-NHL alloSCT. However, a longer follow-up period and prospective comparative data are necessary to extend this strategy.



Patient outcomes.

## P-20

# REVISITING VACCINATION PROTOCOLS AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN LIGHT OF NEW ADVANCES

SAADE Anastasia<sup>(1)</sup>

(1) CHU de Rennes, Rennes, France

## INTRODUCTION

International guidelines for the prevention of infectious risks following allogeneic stem cell transplantation date back to the 2013 IDSA recommendations. Specific vaccination guidelines are provided by the 2017 ECIL recommendations and the 2023 BIA/BSBMTCT/CCLG guidelines. These recommendations are based on a limited number of studies, most of which evaluate pneumococcal vaccination by measuring IgG titers or conducting opsonophagocytosis assays. However, a validated correlate of protection for pneumococcal vaccination is still lacking. Most studies use the threshold of 0.35 µg/mL, a benchmark established for vaccine licensing but not necessarily indicative of an optimal immune response.

In 2024, the introduction of PREVENAR 20 presents an opportunity to reconsider vaccination strategies post-allogeneic transplant. To date, there are no studies evaluating the role of PREVENAR 20 in the post-transplant vaccination regimen. However, replacing PREVENAR 13 with PREVENAR 20 appears to be a logical step forward.

## METHODS

We propose revisiting the post-transplant vaccination schedule to integrate new vaccine developments, account for immune reconstitution, and adjust for concurrent infectious prophylaxis.

## RESULTS

We propose a vaccination schedule to be initiated 6 months after allogeneic stem cell transplantation, tailored to the patient's immune recovery status and concurrent infectious prophylaxis. The schedule includes new vaccines such as RSV, varicella zoster (ZONA), and pneumococcus.

## CONCLUSION

Updating vaccination schedules for post-transplant patients should consider factors such as immune reconstitution and concurrent infectious prophylaxis. Furthermore, in the absence of correlates of protection, prospective studies involving international collaboration among hematologists, infectious disease specialists, microbiologists, and immunologists are essential to optimize these protocols.

## ALLOGREFFE CLINIQUE PÉDIATRIE

P-21

**RESULTATS DE L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES DANS DES LEUCEMIES AIGÛES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT DANS LE SUD TUNISIEN**

**FRIKHA Imen**<sup>(1)</sup>, BEN ABDELJELIL Nour<sup>(2)</sup>, MEKNI Sabrina<sup>(2)</sup>, BEN AMOR Imen<sup>(1)</sup>, KALLEL Faten<sup>(1)</sup>, CHARFI Maha<sup>(1)</sup>, FAKHFAKH Yossra<sup>(1)</sup>, MEDHAFFER Moez<sup>(1)</sup>, ELLOUMI Moez<sup>(1)</sup>

(1) Hôpital Hédi Chaker, Sfax, Tunisie, Sfax, TUNISIE ; (2) Centre National de Greffe de Moelle Osseuse, Tunis, TUNISIE

**INTRODUCTION/OBJECTIF**

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) représente la pierre angulaire du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'enfant à haut risque. L'objectif de l'étude était d'évaluer les résultats de l'allo-CSH dans les LAL de l'enfant et de l'adolescent dans le sud Tunisien, et d'étudier les résultats en termes de maladie aiguë et chronique du greffon contre l'hôte (GVHD), de mortalité non liée à la rechute (NRM), de rechute et de survie globale (SG) et de survie sans événement (SSE) en post greffe.

**MATÉRIEL ET MÉTHODE**

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, réalisée entre le service d'hématologie du CHU Hédi Chaker de Sfax et le Centre National de Greffe de Moelle Osseuse de Tunis. Cette étude a inclus les enfants et les adolescents atteints de LAL, allogreffés à partir d'un donneur géno-identique entre Janvier 2009 et Décembre 2021.

Les patients étaient traités initialement selon le protocole EORTC 58951. Le conditionnement pré-greffe était de type irradiation corporelle totale (ICT) fractionnée (9,9 Gy en 3 séances) associée à l'étoposide (60mg/kg) ou au cyclophosphamide (120mg/kg) ou de type chimiothérapie seule à base de busulfan iv (entre 12,8 et 19,2 mg/kg). La source du greffon était la moelle osseuse (MO) ou les cellules souches périphériques (CSP). La prophylaxie de la GVHD était assurée par ciclosporine (CsA) avec ou sans méthotrexate court. Nous avons étudié la survenue de GVH aiguë et chronique, la NRM, la survenue de rechute en post greffe, les facteurs prédictifs de rechute (notamment l'ICT dans le conditionnement et le statut MRD en prégreffe) et enfin les survies (SG et SSE).

**RÉSULTATS**

Un total de 33 cas classés risque élevé ont été inclus (25 cas LALB dont 4 et 11 cas LALT). L'âge médian était de 12 ans (5 – 28 ans). En pré-greffe, 25 patients (76%) étaient en première rémission complète (RC1), 6 patients en RC2 et 2 patients en échec. Parmi les 25 patients évaluable, 16 patients (64%) avaient une maladie résiduelle (MRD) négative en pré-greffe. Le conditionnement pré-greffe était à base d'ICT chez 20 patients (61%). La prophylaxie de la GVHD était de type CSA seule chez 13 patients (39%). Une GVHD aiguë  $\geq$  grade II et une GVHD chronique étaient observées chez 12 patients (36%) et 8 patients (24%), respectivement. Un décès toxique (NRM) était noté chez 2 patients (GVH cutanée et hépatique). Neuf rechutes (27%) sont survenues en post-greffe après un délai médian de 5 mois. Tous les patients avaient une rechute médullaire et un patient avait une rechute combinée médullaire et neuro-méningée. Tous les patients en rechute post allogreffe sont décédés. Une MRD négative en pré-greffe et l'utilisation d'une ICT étaient les deux facteurs ayant significativement impacté la rechute (12% vs 56%, MRD- vs MRD+,  $p=0,02$ ) et (10% vs 54%, ICT+ vs ICT-,  $p=0,006$ ). Après un délai moyen de suivi de 71 mois (32-177 mois), la SG et la SSE à 5 ans étaient les deux à 65,1%.

**CONCLUSION**

L'allo-CSH chez nos patients a permis les résultats avec un taux de rechute de 27% et des survies (SG, SSE) de 65% à 5 ans et avec une toxicité acceptable en matière de GVHD et de NRM. Mais nos résultats sont inférieurs à ceux de la littérature et ceci est expliqué par le taux élevé de rechute en post greffe. Pour cela l'utilisation de la thérapie ciblée en prégreffe, telle que le blinatumomab pour les patients avec une MRD positive et la généralisation de l'ICT pourraient réduire ce risque.

## P-22

## ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS LE DÉFICIT D'EXPRESSION DES MOLÉCULES EN CMH DE CLASSE II

MEHDID Farih<sup>(1)</sup>, BAAZIZI Mounira<sup>(1)</sup>, RAHMOUNE Nadia<sup>(1)</sup>, **AIT OUALI Dina**<sup>(1)</sup>, ZERKOUT Sara<sup>(1)</sup>, LOUAR Fouzia<sup>(1)</sup>, BENOUATTAS Rihab<sup>(1)</sup>, AKHROUF Sabrina<sup>(1)</sup>, BOUARAB Hanane<sup>(1)</sup>, HARIECHE Farida<sup>(1)</sup>, AHMED NACER Redhouane<sup>(1)</sup>, HAMLADJI Rose-Marie<sup>(1)</sup>, BENAKLI Malek<sup>(1)</sup>

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

### INTRODUCTION

Le déficit d'expression des molécules en complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II est une forme de déficit immunitaire combiné sévère entrant dans le cadre des Erreurs Innées de l'Immunité (IEI), rare, mais potentiellement mortel. La majorité des patients est d'origine Nord-Africaine. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-HSCT) reste le seul traitement curatif. Nous avons analysé les résultats chez 5 patients (pts) qui ont bénéficié de cette procédure dans notre centre.

### PATIENTS ET MÉTHODES

De février 2022 à février 2024, 5 pts présentant un déficit d'expression des molécules en CMH de classe II ont bénéficié d'une allo-HSCT. L'âge médian est de 5 ans (6-9), sex-ratio (M/F) de 1,5 et 2 pts sont issus d'un mariage consanguin. L'Age au diagnostic est de 36 mois (16-60) et il est confirmé par phénotypage lymphocytaire (5pts) et génétique (RFXANK chez 2 pts). Tous ont reçu une prophylaxie anti-infectieuse et immunoglobulines (4 pts). L'allo-HSCT est réalisée après un délai diagnostic-greffe de 38 mois (3-63). Une ou plusieurs comorbidités sont retrouvées chez chacun des pts : ulcérations coliques multiples, DDB, épilepsie, diverticulose colique). Le conditionnement a associé l'administration Busulfan-Fludarabine et la prévention de la GVHD a comporté l'association Ciclosporine-Méthotrexate. Quatre pts ont reçu un greffon de cellules souches périphériques (CSP), après mobilisation par G-CSF, avec un taux moyen de cellules CD34+ de 9,26.106/kg (5,04–11,51). Un pt a reçu un greffon médullaire avec un taux de cellules nucléées de 6,95.108/kg.

### RÉSULTATS

Tous les pts ont présenté une aplasie. La sortie d'aplasie est observée en moyenne à J14 (16-18). Aucun rejet n'est constaté. Une GVH aiguë est survenue chez un patient (20 %) de grade I. Aucun patient n'a présenté de GVH chronique, ni réactivation CMV. Le phénotypage lymphocytaire effectué à distance de la greffe, est normal chez 2 pts (28 et 30 mois), en cours d'évaluation chez les 2 autres. Après un suivi médian de 17 mois (8-32), 4 pts (80%) sont vivants et bien portant avec chimérisme donneur. Un pt est décédé de cardiomyopathie... après greffe. Les survies actuarielles globales et sans événements sont de 75 % à 36 mois.

### CONCLUSION

Cette étude limitée d'allo-HSCT avec un conditionnement associant Busulfan et Fludarabine et un greffon CSP est une option de traitement sûre et efficace, avec une greffe rapide, sans complications majeures, et d'excellents résultats à long terme ; à condition qu'elle soit effectuée avant l'apparition de complications viscérales graves.

## P-23

## CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES EN SUPPORT DE GREFFE DANS LES DEUXIEMES GREFFES POUR HEMOPATHIES NON MALIGNES

**LE MOIGNIC Aline**<sup>(1)</sup>, TARDY Cléa<sup>(1)</sup>, SIRVENT Anne<sup>(3)</sup>, FAHD Mony<sup>(1)</sup>

(1) APHP, Paris, FRANCE ; (2) Sorbonne Université, Paris, FRANCE ; (3) CHU de Montpellier, Montpellier, FRANCE

Le rejet de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une complication sévère qui représente 3,8% à 5,6% des greffes de CSH<sup>1,2</sup>. L'un des facteurs de risque est le diagnostic initial, puisque les patients greffés pour des hémopathies non malignes ont un risque 3,3 fois supérieur de présenter un rejet de greffe<sup>3</sup>. La prévention de ce rejet repose principalement sur la gestion des facteurs de risque bien connus dont la sélection du donneur (HLA, sexe, immunisation) et le type de conditionnement<sup>3</sup>. Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont des cellules souches multipotentes naturellement présentes dans la moelle osseuse. Elles assument une fonction de tissu de soutien ainsi qu'un rôle d'immuno-régulation par leurs interactions étroites avec les CSH. Les CSM peuvent être obtenues à partir de plusieurs tissus comme la moelle ou le sang et sont facilement cultivables in vitro, ce qui en fait un outil de choix dans différents modèles de thérapie cellulaire. Plusieurs études ont suggéré l'intérêt des CSM dans la prévention et le traitement de la GvH après une greffe de CSH<sup>4-6</sup>. Par ailleurs, un essai randomisé contrôlé de phase 2 a montré en 2017 la sécurité d'utilisation des CSM dans le cadre des greffes haplo-identiques<sup>7</sup>.

L'objectif de cette étude est d'étudier le rôle des CSM dans le soutien à la prise de greffe et la prophylaxie du rejet chez des enfants greffés pour des hémopathies non malignes après un premier rejet de greffe.

De manière rétrospective, nous avons analysé les données cliniques des 9 patients des centres de R. Debré et de Montpellier qui ont été greffés pour des hémopathies non malignes entre 2004 et 2024, et qui, suite à un premier rejet de greffe, ont bénéficié d'une seconde greffe de moelle avec adjonction de CSM. L'advenue d'un rejet primaire ou secondaire de greffe a été étudié, ainsi que les délais de sortie d'aplasie et d'indépendance transfusionnelles et les complications infectieuses et dysimmunes.

Sur les 9 patients inclus dans l'étude, tous avaient reçu un conditionnement d'intensité réduite (8 conditionnements type Baltimore). 6 des donneurs étaient haplo-identiques, 1 était géno-identique et 2 phéno-identiques 9/10e. La source du greffon était médullaire pour 7 patients sur 9 avec une richesse médiane de  $6,4 \times 10^8$  CNT ( $3 \times 10^8$  à  $12,4 \times 10^8$ ) et de  $9,1 \times 10^6$  CD34+ ( $4,8 \times 10^6$  à  $12,4 \times 10^6$ ). Les 2 autres patients ont reçu des CSH périphériques avec des richesses supérieures (moyenne de  $23,5 \times 10^8$  CNT et  $10,9 \times 10^6$  CD34+). Sur les 9 patients, 8 ont reçu  $30 \times 10^6$  CSM à J0 de greffe, toutes issues d'un même pool de donneur (Obnitix) et 1 a reçu  $3 \times 10^6$  CSM issue d'un donneur haplo-identique, à J0 de greffe et à J48. Aucun rejet primaire n'a été observé et un seul rejet secondaire été rapporté. Le délai de sortie d'aplasie médian était de 18 jours (11-34j) ; l'autonomie transfusionnelle était obtenue en un temps médian de 75 jours (10-158j) pour les CGR et 76 jours (16-157j) pour les CPA. L'incidence cumulée de GvH aigue (grade III-IV) était de 22%.

Les données de cette étude suggèrent que les CSM pourraient être une approche intéressante et sécurisée dans la prévention du rejet dans les secondes greffes, en particulier lorsque l'indication repose sur un diagnostic d'hémopathie non maligne, exposées à un plus grand risque de rejet. Des données supplémentaires sont en cours d'analyse afin de comparer ces résultats avec une cohorte historique de patients ayant bénéficié d'une seconde greffe sans adjonction de CSM.

## BIBLIOGRAPHIE

- Ozdemir, Z.N., and Bozda?, S.C. (2018). Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus. Apher. Sci.* 57, 163–167. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.04.014>.
- Cluzeau, T., Lambert, J., Raus, N., Dessaux, K., Absi, L., Delbos, F., Devys, A., De Matteis, M., Dubois, V., Filloux, M., et al. (2016). Risk factors and outcome of graft failure after HLA matched and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a study on behalf of SFGM-TC and SFHI. *Bone Marrow Transplant.* 51, 687–691. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.351>.
- Olsson, R., Remberger, M., Schaffer, M., Berggren, D.M., Svahn, B.-M., Mattsson, J., and Ringden, O. (2013). Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 48, 537–543. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.239>.
- Gao, L., Zhang, Y., Hu, B., Liu, J., Kong, P., Lou, S., Su, Y., Yang, T., Li, H., Liu, Y., et al. (2016). Phase II Multicenter, Randomized, Double-Blind Controlled Study of Efficacy and Safety of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells in the Prophylaxis of Chronic Graft-Versus-Host Disease After HLA-Haploidentical Stem-Cell Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 34, 2843–2850. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.3642>.
- Liu, Z., Zhang, Y., Xiao, H., Yao, Z., Zhang, H., Liu, Q., Wu, B., Nie, D., Li, Y., Pang, Y., et al. (2017). Cotransplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia: an interim summary for a multicenter phase II trial results. *Bone Marrow Transplant.* 52, 704–710. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.347>.
- Wang, Z.-K., Yu, H.-J., Cao, F.-L., Liu, Z.-H., Liu, Z.-Y., Feng, W.-J., Liu, X.-L., Yu, Y.-Y., Xiao, Y., Li, L.-M., et al. (2019). Donor-derived marrow mesenchymal stromal cell co-transplantation following a haploidentical hematopoietic stem cell transplantation trial to treat severe aplastic anemia in children. *Ann. Hematol.* 98, 473–479. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3523-2>.
- Liu, K., Chen, Y., Zeng, Y., Xu, L., Liu, D., Chen, H., Zhang, X., Han, W., Wang, Y., Zhao, T., et al. (2011). Coinfusion of mesenchymal stromal cells facilitates platelet recovery without increasing leukemia recurrence in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a randomized, controlled clinical study. *Stem Cells Dev.* 20, 1679–1685. <https://doi.org/10.1089/scd.2010.0447>.

P-24

## MISE EN PLACE D'ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES POST-GREFFE EN ONCOHEMATOLOGIE PEDIATRIQUE DANS UN CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

WALD Claire<sup>(1)</sup>, EL AATMANI Anne<sup>(1)</sup>, NAZON Charlotte<sup>(1)</sup>, GOURIEUX Bénédicte<sup>(1)</sup>, **PAILLARD Catherine<sup>(1)</sup>**

(1) Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, FRANCE

### INTRODUCTION

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement reconnu de certaines hémopathies malignes et pathologies non malignes en pédiatrie nécessitant l'hospitalisation du patient pendant plusieurs semaines puis un suivi très régulier et une prise quotidienne de médicaments. Le pronostic du patient et l'adhésion au traitement médicamenteux post-greffe étant étroitement liés, la mise en place d'entretiens pharmaceutiques (EP) auprès de cette population présente un intérêt. L'objectif de ce travail était de mettre en place des EP en sortie d'hospitalisation et lors du suivi post-greffe, et d'évaluer leur impact à travers les interventions pharmaceutiques (IP) réalisées et la satisfaction des patients.

### MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude prospective et monocentrique réalisée au sein du service d'onco-hématologie pédiatrique de juillet 2022 à juillet 2024, incluant les enfants nouvellement allogreffés et parlant français (le patient et son/ses aidant(s)). Le patient était vu par l'interne en pharmacie quelques jours avant la sortie pour préparer le retour à domicile. Des informations étaient données sur chaque médicament de l'ordonnance : indication, modalités de prise, conservation, conduite à tenir en cas d'oubli et risque lié aux interactions médicamenteuses (IM). Un plan de prise personnalisé et une fiche de bon usage médicamenteux étaient remis au cours de l'entretien. Un ou plusieurs EP de suivi étaient ensuite proposés pour répondre aux questions et adapter les outils. Un questionnaire de satisfaction était remis aux participants 3 à 6 mois après le dernier EP.

### RÉSULTATS

Au total, 38 EP post-greffe ont été effectués chez 17 patients et 35 IP ont été réalisées : 20 auprès des médecins (taux d'acceptation de 85%) et 15 auprès des patients (taux d'acceptation de 100%). Elles concernaient une modification de la forme galénique (22,9%), une adaptation posologique (20%), une modification de l'horaire de prise (8,6%), une demande d'autorisation d'accès compassionnel non réalisée (5,7%) et une interaction médicamenteuse (IM) (42,8%) avec d'autres médicaments ou thérapies complémentaires. Parmi les 12 réponses obtenues (70,5%) au questionnaire de satisfaction, les EP répondaient globalement aux attentes et étaient d'une durée optimale ; les supports d'information ont été jugés très clairs (100%) et utiles (92%) tout comme les réponses apportées aux questions des patients.

### DISCUSSION/CONCLUSION

L'analyse pharmacologique et réglementaire de la prescription et la personnalisation des outils étaient réalisées en amont de l'EP de sortie et tracées dans le dossier médical. Un bénéfice pour les patients a été constaté à de nombreux égards : détection précoce des problèmes liés aux médicaments, meilleure compréhension de l'indication des traitements, adhésion médicamenteuse renforcée, meilleure adaptation face aux situations de stress et sensibilisation au risque d'IM.

P-25

## ANALYSE PHARMACEUTIQUE DE L'UTILISATION DE THERAPIES COMPLEMENTAIRES DANS UNE COHORTE DE PATIENTS PEDIATRIQUES ALLOGREFFES

WALD Claire<sup>(1)</sup>, EL AATMANI Anne<sup>(1)</sup>, NAZON Charlotte<sup>(1)</sup>, GOURIEUX Bénédicte<sup>(1)</sup>, **PAILLARD Catherine<sup>(1)</sup>**

(1) Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, FRANCE

### INTRODUCTION

A la suite de l'allogreffe, les patients pédiatriques sont traités plusieurs mois par immunosuppresseurs, anti-infectieux, protecteurs hépatiques et autres médicaments. Pour en limiter les effets indésirables, certains patients ont recours à des thérapies complémentaires (TC), définies par l'OMS comme des «approches, pratiques, produits de santé et dispositifs médicaux qui ne sont pas habituellement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle». Il peut s'agir d'une initiative directe du patient ou bien d'une proposition de proches aidants. Il est rare que l'équipe médicale soit informée de leur utilisation, exposant les patients à une iatrogénie médicamenteuse non négligeable. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité de la recherche des TC par le pharmacien et le risque lié à leur utilisation par les patients.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Lors de l'entretien pharmaceutique (EP) post-greffe, le pharmacien questionne le patient sur son utilisation de TC et autres produits de santé non prescrits. Il réalise une analyse pharmaceutique complète et recherche d'éventuelles interactions médicamenteuses (IM). La/les TC utilisées, l'analyse et les sources (MSKCC, Hédrine, ouvrages de référence et recherches bibliographiques) sont consignées dans le dossier médical du patient.

## RÉSULTATS

Parmi les 26 patients greffés entre juillet 2022 et juillet 2024, 17 ont bénéficié d'au moins un EP ; 14 (63,6%) patients ont mentionné l'utilisation d'une ou plusieurs TC et 15 des 19 produits cités présentaient un risque d'IM. Les catégories de TC les plus souvent mentionnées étaient l'aromathérapie (50%) utilisée per os, en diffusion ou topique, la phytothérapie (30%) et la supplémentation en vitamines/minéraux (15%) ou probiotiques (5%). Les interactions potentielles ciblaient majoritairement le cytochrome P450 (CYP450) : induction/inhibition modérée à puissante du CYP450 3A4 (millepertuis, ginseng, ravintsara/nigelle, gingembre, passiflore, valériane), inhibition puissante du CYP450 2C9 (menthe poivrée/verte), inhibition modérée des CYP450 1A2 (spiruline), 2C19 et 2E1 (propolis). L'huile essentielle (HE) de niaouli était contre-indiquée chez l'enfant de moins de 3 ans en raison de sa teneur en 1,8-cinéole. Une absence d'IM a été confirmée pour la vitamine E, le zinc, le sélénium et la lavande, permettant leur utilisation sans risque. Les données de la littérature étaient insuffisantes/contradictoires pour les probiotiques et ont conduit le pharmacien à en déconseiller l'usage par précaution. Des interactions avec les protéines de transport ont pu être relevées mais concernaient des TC déjà à risque d'IM avec le CYP450 3A4. Les médicaments post-greffe les plus impliqués dans le risque d'IM étaient la ciclosporine et les antifongiques azolés, inhibiteurs puissants du CYP450 3A4.

## DISCUSSION

L'utilisation de TC est relativement fréquente chez les patients greffés et en pratique jamais déclarée au médecin. Au total, 100% des interventions réalisées par le pharmacien ont été acceptées par le patient. En dehors des risques d'IM avec les CYP450, l'usage d'HE topique non diluée peut exposer à des risques de brûlures et l'usage de probiotiques à une augmentation du risque infectieux.

## CONCLUSION

En collaboration avec l'équipe médicale, l'approche proactive du pharmacien a conduit à l'identification de situations à risque d'effets iatrogènes majeurs mais également d'inefficacité des médicaments dits «essentiels».

## P-26

# A SFGM-TC REAL-WORLD STUDY TO CHARACTERIZE PEDIATRIC PATIENTS UNDERGOING ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEMCELL TRANSPLANTATION (HSCT) AND IDENTIFY THE CYTOMEGALOVIRUS (CMV) SEROLOGY STATUS OF BOTH RECIPIENTS AND THEIR DONORS

BOURGE Xavier<sup>(1)</sup>, **TOURNAIRE Guilhem**<sup>(1)</sup>, OUACHEE-CHARDIN Marie<sup>(4)</sup>, STERIN Arthur<sup>(3)</sup>, JUBERT Charlotte<sup>(5)</sup>, BRUNO Bénédicte<sup>(6)</sup>, GANDEMER Virginie<sup>(7)</sup>, POCHON Cécile<sup>(8)</sup>, RIALLAND Fanny<sup>(9)</sup>, PAILLARD Catherine<sup>(10)</sup>, ROBIN Marie<sup>(2)</sup>, SIRVENT Anne<sup>(11)</sup>, BUCHBINDER Nimrod<sup>(12)</sup>, PLANTAZ Dominique<sup>(13)</sup>, KANOLD Justyna<sup>(14)</sup>, GUILLERM Gaëlle<sup>(15)</sup>, DAGUINDAU Etienne<sup>(16)</sup>, HUYNH Anne<sup>(17)</sup>, CHARBONNIER Amandine<sup>(18)</sup>, SUAREZ Felipe<sup>(2)</sup>, MAILLARD Natacha<sup>(19)</sup>, FRANCOIS Sylvie<sup>(20)</sup>, MALFUSON Jean-Valère<sup>(22)</sup>, DEVILLIER Raynier<sup>(21)</sup>, NGUYEN-QUOC Stephanie<sup>(2)</sup>, NEVEN Bénédicte<sup>(2)</sup>, DALLE Jean-Hugues<sup>(2)</sup>

(1) MSD France, PUTEAUX, FRANCE ; (2) Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, FRANCE ; (3) Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Marseille, FRANCE ; (4) Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, LYON, FRANCE ; (5) CHU Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (6) CHRU Lille, Lille, FRANCE ; (7) CHU Rennes, Rennes, FRANCE ; (8) CHRU Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, FRANCE ; (9) CHU Nantes, Nantes, FRANCE ; (10) CHRU Strasbourg, Strasbourg, FRANCE ; (11) CHU Montpellier, Montpellier, FRANCE ; (12) CHU Rouen, Rouen, FRANCE ; (13) CHU Grenoble, Grenoble, FRANCE ; (14) CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, FRANCE ; (15) CHU Brest, Brest, FRANCE ; (16) CHU Besançon, Besançon, FRANCE ; (17) Toulouse Oncopôle, Toulouse, FRANCE ; (18) CHU Amiens, Amiens, FRANCE ; (19) CHU Poitiers, Poitiers, FRANCE ; (20) CHU Angers, Angers, FRANCE ; (21) Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FRANCE ; (22) Hôpital d'instruction des armées Percy, Clamart, FRANCE

## BACKGROUND

The aim of this study was to perform a description of paediatric patients' characteristics undergoing an allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) and to identify their cytomegalovirus (CMV) serology status and that of their donors.

## MATERIALS

Patients under the age of 18 who received an allogeneic HSCT in a French center reporting data in the ProMiSe database of the francophone society of bone marrow transplant and cellular therapy (SFGM-TC) during the period comprised between January 1, 2019, and December 31, 2021.

## RESULTS

904 allo-HSCT were performed between January 1, 2019, and December 31, 2021, in 22 hematopoietic stem cell transplant centres in France. Among them 57,5% (520) were males (Figure 1). Patients ages were analysed with 14,7% (133) being strictly below 2 years old, 29,8% (269) being between 2 and 6 years old, 25,9% (234) being between 7 and 11 years old and 29,7% (268) being between 12 and 18 years old. Age classes distribution wasn't different throughout the years analysed, as shown in Figure 2

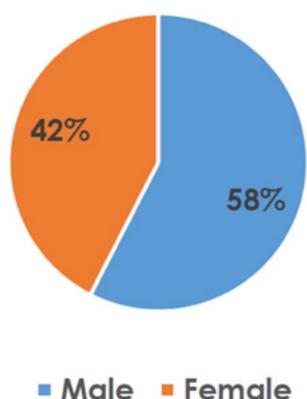
CMV serostatus of both donor and recipient were available for 96% of patients. Donor negative and Recipient negative (D-/R-) accounted for 32% of the population, Donor positive and Recipient negative (D+/R-) accounted for 16%, Donor Positive and Recipient positive (D+/R+) accounted for 29% and lastly Donor negative and Recipient positive (D-/R+) accounted for 19%. Serostatus was analysed through age classes (Table 1) showing a numerical trend toward a higher CMV seropositivity for recipient being older than 2 years old. R+ patients were 42,1% below 2 years old and 49,3% in the 2 to 6-year-old age group. The percentage remained stable in older patients.

The primary diagnoses leading to the graft were mainly primary immune deficiency for patients under 2 years old, accounting for 45.1% (60/133). After 2 years old, the leading cause was acute leukaemia (Table 2). Paediatric patients mainly received bone marrow (71%) as the source of stem cells, followed by cord blood (18%) and peripheral blood (11%) (Table 3).

## CONCLUSIONS

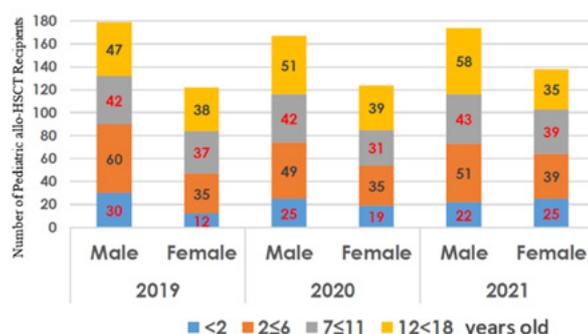
The diagnosis leading to HSCT in the paediatric population differs according to age class. Serostatus also differs according to age class, with older patients approaching the levels of seropositivity seen in adults.

Figure 1 Gender repartition among Paediatric allo-HSCT Recipients between 2019-2021 (n=904)



Gender repartition

Figure 2 Age and gender repartition throughout years



Age and gender repartition throughout years

CMV Serostatus	Ages				
	<2 yo	2-6 yo	7-11 yo	2-11 yo	12-18 yo
D-/R-	29.3 %	32.5 %	29.8 %	31.2 %	35.1 %
D-/R+	21.8 %	19.4 %	20.0 %	19.7 %	16.0 %
D+/R-	24.1 %	14.9 %	16.2 %	15.5 %	12.3 %
D+/R+	20.3 %	29.9 %	28.9 %	29.4 %	34.3 %
D/R Not Available	4.5 %	3.4 %	5.1 %	4.2 %	2.2 %

CMV Serostatus according to age of recipients

Table 2 Primary disease diagnosis:

	<2 yo	2-11 yo	2≤6 yo	7≤11 yo	12<18 yo	Total
Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL)	13	142	69	73	80	235
Acute Myeloblastic Leukaemia (AML)	18	66	34	32	48	132
Acute undifferentiated leukaemia (Undiff AL)	0	9	6	3	2	11
Biphenotypic Acute Leukaemia (Bipheno AL)	1	3	3	0	3	7
Primary immune deficiency	60	64	38	26	25	149
Bone marrow failure	2	107	50	57	48	157
Haemoglobinopathy	1	67	34	33	43	111
Inherited disorders	17	16	13	3	2	35
Familial Haemophagocytic lymphohistocytosis (FELH)	18	7	4	3	1	26
Juvenile Myelomonocytic Leukaemia (JMML)	3	12	12	0	0	15
Auto-immune disease	0	0	0	0	1	1
Chronic Myeloid Leukaemia (CML)	0	2	1	1	2	4
Non Hodgkin Lymphoma / Hodgkin (NHL/HD)	0	2	1	1	8	10
Myelodysplasia (MDS)	0	4	2	2	5	9
Myeloproliferative Neoplasia (MPN)	0	2	2	0	0	2

*Primary disease diagnosis*

## AUTOGREFFE

P-27

**CONTRÔLE QUALITÉ DES CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES AUTOLOGUES À L'ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG : BILAN NATIONAL 2023**

**DELESALLE Nathalie**<sup>(1)</sup>, EL SAMALOUTY Abderrhman<sup>(1)</sup>, BAIMA Alexis<sup>(1)</sup>, RÉSEAU DES RESPONSABLES DU CONTRÔLE Qualité ITC de l'EFS<sup>(2)</sup>, Aoustin Laurent<sup>(1)</sup>, LEGENDRE Anne<sup>(1)</sup>

(1) EFS Siège, Saint Denis, FRANCE ; (2) EFS UTC, Toutes régions, FRANCE

Un bilan des résultats de contrôle qualité (CQ) des Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) Autologues (Auto) des 16 banques de cellules de l'EFS a été réalisé pour l'année 2023.

Ce bilan portait sur les 2952 prélèvements de CSH-auto réceptionnés par les unités de thérapie cellulaire (UTC) de l'EFS et 1956 poches décongelées par ces mêmes UTC durant toute l'année 2023. Les données exploitées sont les données de chaque UTC extraites du logiciel médico-technique Inlog. Des indicateurs d'intérêt ont été définis et la saisie des données dans Inlog a été harmonisée en amont entre 2019 et 2021.

En l'absence d'exigences réglementaires concernant les caractéristiques des produits autologues, les différentes recommandations (JACIE, SFGM-TC, ANSM, ABM, interne EFS) décrivant des spécifications ont permis de fixer des objectifs de qualité concernant le nombre de CD34 viables ( $\geq 2 \times 10^6$ /greffe), les rendements CD34 ( $\geq 70\%$  à la décongélation), la viabilité cellulaire totale ( $\geq 60\%$  à la décongélation), le taux de granuleux ( $< 30\%$  au prélèvement), l'efficacité de déplaquettisation ( $\geq 40\%$  après transformation), les sorties d'aplasie ( $\leq 14$  jours post greffe), etc ...

La qualité des CSH auto prélevées, préparées et décongelées en 2023 est conforme aux objectifs de qualité définis. Une analyse multivariée montre que les paramètres influençant significativement les rendements en CD34 sont : le procédé utilisé, la méthode de lavage, le taux de cellules nucléées totales, le taux de granuleux avant transformation, ainsi que le taux de plaquettes. Concernant le procédé, l'utilisation d'albumine principalement aux étapes de congélation, de lavage et de remise en suspension montre de meilleurs rendements qu'avec du NaCl seul ou du NaCl glucosé.

L'exploitation nationale des données de CQ permet d'établir un suivi régulier de la qualité des CSH auto prélevées, préparées et décongelées et de comparer l'impact des différences de procédés sur la qualité des produits dans le but d'amélioration continue, de standardisation des méthodes et d'harmonisation des pratiques.

P-28

**PLACE DE L'AUTOGREFFE DES CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES LYMPHOMES AGRESSIFS**

**SAHBANI Hela**<sup>(1)</sup>, SAYADI Malek<sup>(1)</sup>, JABEUR Dorra<sup>(1)</sup>, MILED Wafa<sup>(1)</sup>, KACEM Karima<sup>(1)</sup>, BEN NEJI Hend<sup>(1)</sup>, BCHIR Manel<sup>(1)</sup>, KHARRAT Rachid<sup>(1)</sup>, BERRED Rabe<sup>(1)</sup>, SELMI Amany<sup>(1)</sup>, MANSOURI Raoudha<sup>(1)</sup>, BENLAKHAL Raihane<sup>(1)</sup>

(1) Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis, Hôpital Aziza Othmana à Tunis, Service d'hématologie clinique, Tunis, TUNISIE

**INTRODUCTION/ OBJECTIF**

L'immunochimiothérapie (ICT) associée à l'autogreffe de cellules souches périphériques (ACSP) représente le traitement de première ligne des lymphomes agressifs ayant un score pronostique élevé. L'objectif de notre étude était de décrire le profil des patients autogreffés et d'évaluer l'impact de l'ACSP sur la survie.

**MATÉRIELS ET MÉTHODES**

Nous avons étudié rétrospectivement les patients suivis au service d'hématologie clinique de l'hôpital Aziza Othmana à Tunis, pour un lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) avec un score IPI  $\geq 2$ , lymphome du manteau (LM), lymphome T (LT) et Grey zone lymphoma (GZL), et ayant bénéficié d'une ACSP entre 2020 et 2023. L'étude descriptive et analytique des données a été faite par IBM SPSS 25.

**RÉSULTATS**

Nous avons colligé 58 patients, avec un âge médian de 45 ans et un sexe ratio à 1,32. Ils étaient suivis pour LBDGC (n=39, 67%), LM (n=11, 19%), LT (n=6, 10%) et GZL (n=2, 4%). Le LBDGC était de type GC (n=20) et non GC (n=19). Le LT était de type anaplasique

(n=4), NOS (n=1) et angio-immunoblastique (n=1). Deux malades avaient un stade I (4%), six avec un stade II (10%), sept avec un stade III (12%) et 43 avec un stade IV (74%). Les localisations médullaires (n=19) et osseuses (n=16) étaient prédominantes. Un bulky était trouvé chez 12 patients (21%) au diagnostic. Un IPI à 3 et un MIPI  $\geq$  6 étaient objectivés respectivement chez 11 et 9 patients. L'ICT de première ligne était à base de (R)CHOP (n=45, 78%) et RDHAOX (n=13, 22%), avec un nombre médian de cures à six. L'évaluation par scanner post-ICT a montré une réponse chez 53 malades (91%), une maladie stable (n=4, 7%) et une progression (n=1, 2%). Les cinq malades en échec thérapeutique (4 LBDGC et 1 LT) ont été rattrapés par des cycles (R)DAHAOX (n=4) et RICE (n=1) avec obtention d'une réponse complète (RC) (n=3) et partielle (RP) (n=2), puis autogreffés.

Le délai médian entre le diagnostic et l'ACSP était de 7 mois. Le conditionnement était par BEAM pour tous les malades. La richesse médiane du greffon était de 5,46.106 CD34/Kg. Quatre malades (7%) n'étaient pas évaluables post-ACSP devant un décès toxique pour 3 patients, et un patient était perdu de vue à 2 mois post-ACSP.

A 3 mois post-ACSP, six malades étaient en rechute précoce (11%) et 48 patients étaient en réponse (89%). A la date des dernières nouvelles, huit patients présentaient une rechute (5 LBDGC, 1 LM et 2 LT) avec un délai médian de 4 mois post-ACSP [2-15]. Ils avaient tous un stade IV au diagnostic, les localisations médullaires (n=4) et pulmonaires (n=3) étaient les plus fréquentes. Un IPI à 3 était trouvé chez deux malades. Leur statut pré-ACSP était RC (n=3) et RP (n=5). A la rechute, ils étaient tous en stade IV avec une localisation neurologique dans deux cas. Trois malades parmi les huit en rechute ont répondu à un traitement de rattrapage dont deux étaient allogreffés, avec maintien d'une RC pour un malade et un décès toxique pour l'autre. Les cinq autres patients étaient sous soins palliatifs.

Après un recul médian de 4 ans, la survie globale à 2 ans était de 63% et la survie sans évènement (SSE) était de 81% à 3 ans. La SSE après ACSP était de 65% à 1 an et demi.

## CONCLUSION

Nos résultats sont concordants avec la littérature. La rechute précoce post-ACSP est un facteur de mauvais pronostic pour les lymphomes agressifs. Néanmoins, les nouvelles thérapies et le CAR-T cells ont permis d'améliorer de façon incontournable le pronostic de ces patients.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bozkaya Y, Uncu D, Dagdas S, Erdem GU, Dogan M, Özet G, et al. Evaluation of lymphoma patients receiving high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: experience of a single center. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017 Jul; 33(3):361-369.
2. Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, Husnain M, Chan O, Bin Riaz I, et al. A review of autologous stem cell transplantation in lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017 Jun; 12(3):217-226.
3. Dahi PB, Lazarus HM, Sauter GS, Giralt SA. Strategies to improve outcomes of autologous hematopoietic cell transplant in lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Jul;54(7):943-960.

## THÉRAPIE CELLULAIRE ET MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE DANS LE CONTEXTE DE LA GREFFE DE CSH

P-29

### QUANTUM-FIRST TRIAL: FLT3-ITD-SPECIFIC MEASURABLE RESIDUAL DISEASE (MRD) CLEARANCE ASSESSED THROUGH INDUCTION (IND) AND CONSOLIDATION (CONS) IS ASSOCIATED WITH IMPROVED OVERALL SURVIVAL (OS) IN NEWLY DIAGNOSED (ND) FLT3-ITD+ AML PATIENTS (PTS)

**RECHER Christian**<sup>(1)</sup>, ERBA Harry P.<sup>(2)</sup>, MONTESINOS Pau<sup>(3)</sup>, VRHOVAC Radovan<sup>(4)</sup>, PATKOWSKA Elzbieta<sup>(5)</sup>, KIM Hee-Je<sup>(6)</sup>, ZAK Pavel<sup>(7)</sup>, WANG Po-Nan<sup>(8)</sup>, CONNOLLY ROHRBACH Jaime E.<sup>(9)</sup>, CHANG Ken C.N.<sup>(9)</sup>, LIU Li<sup>(9)</sup>, MOSTAFA KAMEL Yasser<sup>(9)</sup>, IMADALOU Karima<sup>(9)</sup>, LESEGRETAIN Arnaud<sup>(9)</sup>, CORTES Jorge<sup>(10)</sup>, SEKERES Mikkael A.<sup>(11)</sup>, DOMBRET Hervé<sup>(12)</sup>, AMADORI Sergio<sup>(13)</sup>, WANG Jianxiang<sup>(14)</sup>, SCHLENK Richard F.<sup>(15)</sup>, LEVIS Mark J.<sup>(16)</sup>, PERL Alexander E.<sup>(17)</sup>

(1) Toulouse Hospital, Toulouse, FRANCE ; (2) Duke Cancer Institute, Durham, ETATS-UNIS ; (3) La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, ESPAGNE ; (4) University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, CROATIE ; (5) Institute of Hematology and Blood Transfusion, Warsaw, POLOGNE ; (6) Catholic Hematology Hospital, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, REPUBLIQUE DE COREE ; (7) University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, REPUBLIQUE TCHEQUE ; (8) Chang Gung Medical Foundation, Linkou, TAIWAN ; (9) Daiichi Sankyo, Basking Ridge, ETATS-UNIS ; (10) Georgia Cancer Center at Augusta University, Augusta, ETATS-UNIS ; (11) Sylvester Cancer Center, University of Miami Health System, Miami, ETATS-UNIS ; (12) Saint Louis Hospital, University of Paris, Paris, FRANCE ; (13) Tor Vergata Polyclinic Hospital Rome, Rome, ITALIE ; (14) Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Tianjin, CHINE ; (15) Heidelberg University Hospital and German Cancer Research Center, Heidelberg, ALLEMAGNE ; (16) Johns Hopkins University, Baltimore, ETATS-UNIS ; (17) University of Pennsylvania, Philadelphia, ETATS-UNIS

#### BACKGROUND

FLT3-ITD is among the most common mutations in AML but has not historically been routinely assessed in pts in remission due to limitations of conventional detection methods. In the phase 3 QuANTUM-First (Q-F) trial, quizartinib (Quiz), a type-II FLT3 inhibitor, significantly improved OS vs placebo (Pbo) when added to intensive chemotherapy (IC) and as maintenance monotherapy in pts with FLT3-ITD+ ND-AML. We analyzed the impact of FLT3-ITD-specific MRD on clinical outcomes in Q-F.

#### METHODS

Genomic DNA from BM or PB in pts with remission after 1-2 courses of induction (IND) and at end of consolidation (CONS; prior to transplant [HCT] or continuation [CONT] for HCT pts and prior to CONT for non-HCT pts) was analyzed with a FLT3-ITD PCR-NGS assay. ITD mutations after IND were cross-validated against ITDs at enrollment; ITD variant allele frequencies (VAFs) were calculated with a sensitivity of ~10<sup>-5</sup> and MRD was classified as undetectable below a 0 cutoff or as MRD- using a predefined 10<sup>-4</sup> cutoff. Composite CR (CRc; CR+CRi) rates by MRD status during IND were compared between arms by stratified CMH test. ITD VAFs during IND and CONS were compared between arms by Wilcoxon rank sum test. Nominal P-values were not adjusted for multiplicity.

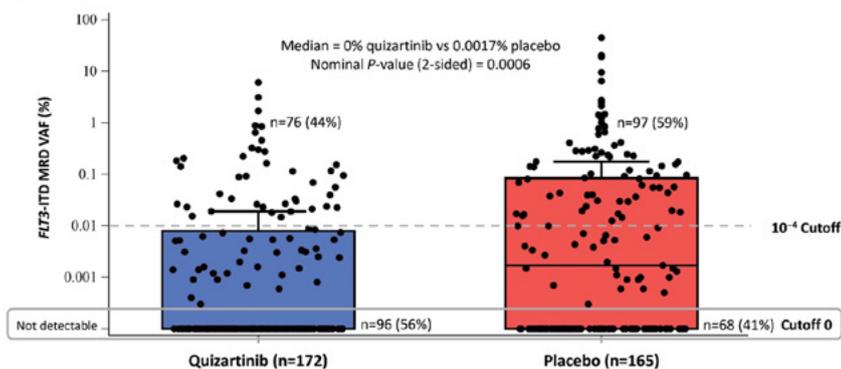
#### RESULTS

539 pts were randomized to Quiz (268) or Pbo (271); 368 pts (68.3%) achieved CRc after IND and MRD analysis was performed on 321 (87.2%) of these pts (162 Quiz, 159 Pbo) during IND response assessments. MRD was also assessed in 337 pts (172 Quiz, 165 Pbo) at end of CONS prior to CONT; of these, 166 (87 Quiz, 79 Pbo) received HCT. The % of pts in CRc at end of IND with ITD MRD <10<sup>-4</sup> was similar between arms (Quiz 25.4% vs Pbo 21.8%; P=0.3430), but a greater % of pts had CRc with undetectable MRD (0 cutoff) with Quiz vs Pbo (12.3% vs 7.0%; P=0.0403). For pts with CRc at end of IND, the median best ITD VAF by end of CONS was lower with Quiz vs Pbo (0% vs 0.0017%; P=0.0006) (**Figure 1**). Using the 0 ITD VAF cutoff at end of IND, a longer OS was observed with Quiz vs Pbo regardless of MRD status (HR: 0.79 in MRD-, 0.75 in MRD+; Figure 2). In MRD+ pts, median OS was not reached with Quiz and 35.4 months with Pbo (**Figure 2**). Results were similar using an MRD- cutoff of 10<sup>-4</sup>.

#### CONCLUSIONS

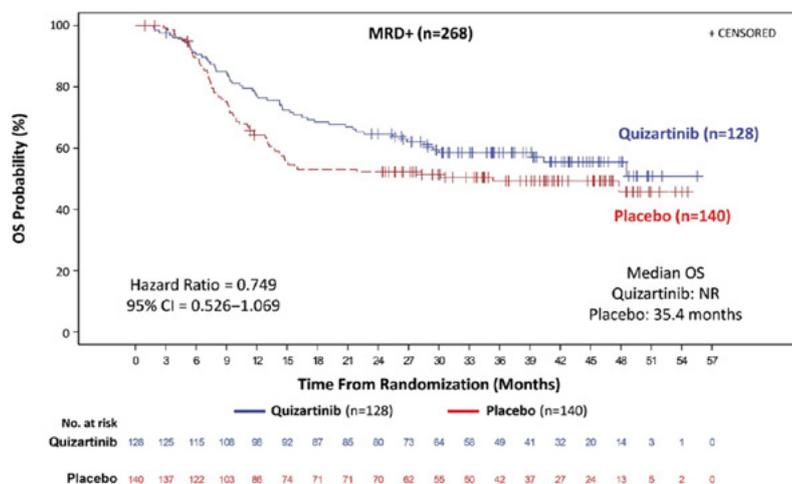
These findings demonstrate the prognostic utility of ITD-specific MRD measurements in the management of pts with FLT3-ITD+ AML, and suggest that long-term OS benefits with Quiz derive in part from a deep and sustained reduction of FLT3-ITD.

**Figure 1. FLT3-ITD MRD VAF at End of Consolidation by Treatment Arm in Patients Who Achieved CRc per IRC by the End of Induction**



CRc, composite complete remission; FLT3-ITD, FMS-like tyrosine kinase 3–internal tandem duplication; IRC, independent review committee; MRD, measurable residual disease.

**Figure 2. OS by FLT3-ITD MRD Status (Cutoff 0) in Patients Who Achieved CRc per IRC by the End of Induction With MRD Positivity**



CRc, composite complete remission; IRC, independent review committee; MRD, measurable residual disease; OS, overall survival.

## P-30

# QUANTUM-FIRST: SAFETY BY TREATMENT PHASE AND BY AGE IN NEWLY DIAGNOSED (ND) PATIENTS (PTS) WITH FMS-LIKE TYROSINE KINASE 3–INTERNAL TANDEM DUPLICATION (FLT3-ITD) POSITIVE ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML)

**RECHER Christian**<sup>(1)</sup>, **DOMBRET Hervé**<sup>(2)</sup>, **PERL Alexander E**<sup>(3)</sup>, **MITOV Tsvetomir**<sup>(4)</sup>, **LIU Li**<sup>(5)</sup>, **MOSTAFA KAMEL Yasser**<sup>(5)</sup>, **IMADALOU Karima**<sup>(5)</sup>, **CHOI Youngsook**<sup>(6)</sup>, **LEVIS Mark J**<sup>(7)</sup>, **SCHLENK Richard F**<sup>(8)</sup>, **ERBA Harry P**<sup>(9)</sup>

(1) Toulouse Hospital, Toulouse, FRANCE ; (2) Saint Louis Hospital, University of Paris, Paris, FRANCE ; (3) Division of Hematology/Oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, ETATS-UNIS ; (4) Daiichi Sankyo, London, ROYAUME-UNI ; (5) Daiichi Sankyo, Basking Ridge, ETATS-UNIS ; (6) Daiichi Sankyo, Munich, ALLEMAGNE ; (7) Division of Hematologic Malignancies, Johns Hopkins University, Baltimore, ETATS-UNIS ; (8) Heidelberg University Hospital and German Cancer Research Center, Heidelberg, ALLEMAGNE ; (9) Duke Cancer Institute, Durham, ETATS-UNIS

## BACKGROUND

In the phase 3 QuANTUM-First (Q-F) trial, quizartinib (Quiz) significantly improved OS vs placebo (Pbo) when added to intensive chemotherapy and as maintenance monotherapy in pts with FLT3-ITD+ ND-AML. We describe Quiz safety by treatment (Tx) phase (Induction [IND], Consolidation [CONS], Continuation [CONT]) and age (<60, 60-64, ≥65 years [y]) in Q-F.

## METHODS

Pts aged 18-75 y were randomized 1:1 to Quiz 40 mg/d or Pbo with standard IND chemotherapy; pts in remission then received CONS chemotherapy + Quiz (40 mg/d)/Pbo, followed by monotherapy CONT with Quiz (30-60 mg/d)/Pbo for up to 36 cycles. Safety was evaluated in pts who received study drug.

## RESULTS

TEAE rates were similar between arms in IND & CONS; grade  $\geq 3$  TEAEs were more common with Quiz in CONT (Table). Common TEAEs were GI events, infections, hypokalemia, pyrexia, febrile neutropenia, rash in IND & CONS; and upper respiratory tract infections, GI events, cytopenias, increased ALT in CONT. In IND & CONS, most pts in both arms had myelosuppression (median <4 wk to count recovery); in CONT, more pts had myelosuppression with Quiz. QT prolongation was more common with Quiz in all phases. QTcF >500 ms was low and only seen in IND & CONS. Ventricular arrhythmias with Quiz in 2 pts (0.8%): cardiac arrest/ventricular fibrillation with severe hypokalemia. Infections were the most common serious TEAEs (SAEs). TEAEs leading to death were numerically higher with Quiz in IND & CONS, mainly due to infections in older pts, but lower with Quiz in CONT. TEAEs leading to discontinuation (disc) were higher with Quiz vs PBO. TEAEs leading to disc of Quiz were mostly infections in IND & CONS and cytopenias in CONT. SAEs, TEAEs leading to death, and TEAEs leading to disc were more common in older ( $\geq 65$  y [n=134]) vs younger pts (<60 or 60-64 y [n=399]). Infections in the elderly were most commonly severe, serious, or fatal and a main cause of early death. With Quiz, cytopenias were more common in younger vs older pts; QT prolonged was highest in the 60-64 y group. GI AEs were more common in older pts with Quiz. QTcF >500 ms occurred mainly with Quiz in pts 60-64 y.

## CONCLUSIONS

In Q-F, Quiz-associated infections and cytopenias were observed across phases; QTcF >500 ms was rare. In both arms, pts  $\geq 65$  y had more SAEs and TEAEs leading to death or disc, vs younger pts. Quiz safety profile in different Tx phases and age subgroups supports an overall positive benefit/risk.

Figure. Summary of Overall Safety of QuANTUM-First by Treatment Phase and Patient Age

	IND		CONS		CONT		Quiz			Pbo		
	Quiz (n = 265)	Pbo (n = 268)	Quiz (n = 173)	Pbo (n = 175)	Quiz (n = 116)	Pbo (n = 92)	< 60 y (n = 159)	60-64 y (n = 37)	$\geq 65$ y (n = 69)	<60 y (n = 160)	60-64 y (n = 43)	$\geq 65$ y (n = 65)
Any TEAE	260 (98.1)	261 (97.4)	160 (92.5)	160 (91.4)	109 (94.0)	84 (91.3)	159 (100.0)	37 (100.0)	68 (98.6)	159 (90.4)	42 (97.7)	64 (98.5)
Drug-related	102 (39.5)	77 (29.7)	50 (29.9)	48 (27.4)	85 (73.3)	34 (37.0)	95 (59.7)	26 (70.3)	39 (56.5)	54 (33.8)	16 (37.2)	27 (41.5)
Grade $\geq 3$ TEAE	187 (70.6)	200 (74.6)	120 (69.4)	121 (69.1)	91 (78.4)	53 (57.6)	145 (91.2)	35 (94.6)	64 (92.8)	142 (88.8)	39 (90.7)	59 (90.8)
Drug-related	56 (21.1)	43 (16.0)	34 (19.7)	26 (14.9)	62 (53.4)	16 (17.4)	69 (43.4)	20 (54.1)	29 (42.9)	33 (20.6)	12 (27.9)	20 (30.8)
Serious TEAE	75 (28.3)	66 (24.6)	50 (34.1)	54 (30.5)	39 (33.6)	34 (37.0)	84 (52.8)	19 (51.4)	40 (58.0)	64 (40.0)	17 (39.5)	42 (64.6)
Drug-related	21 (7.9)	14 (5.2)	16 (9.2)	11 (6.3)	8 (6.9)	5 (5.4)	24 (15.1)	7 (18.9)	10 (14.5)	17 (10.6)	5 (11.6)	7 (10.8)
Grade 5 (fatal) TEAE	19 (7.2)	13 (4.9)	8 (4.6)	5 (2.9)	3 (2.6)	7 (7.6)	14 (8.8)	4 (10.8)	12 (17.4)	12 (7.5)	3 (7.0)	11 (16.9)
Drug-related	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (1.2)	2 (1.1)	0	0	2 (1.3)	0	2 (2.9)	3 (1.9)	1 (2.3)	0
TEAE leading to discontinuation	26 (9.8)	11 (4.1)	10 (5.8)	5 (2.9)	18 (15.5)	7 (7.6)	26 (16.4)	8 (21.6)	20 (29.0)	11 (6.9)	4 (9.3)	8 (12.3)
Drug-related	7 (2.6)	2 (0.7)	4 (2.3)	2 (1.1)	12 (10.3)	3 (3.3)	12 (7.5)	4 (10.8)	7 (10.1)	4 (2.5)	2 (4.7)	1 (1.5)
TEAE leading to dose interruption	24 (9.1)	30 (11.2)	14 (8.1)	13 (7.4)	65 (56.0)	22 (23.9)	55 (34.6)	9 (24.3)	26 (37.7)	26 (16.3)	8 (18.6)	20 (30.8)
Drug-related	8 (3.0)	14 (5.2)	6 (3.5)	5 (2.9)	45 (39.7)	11 (12.0)	32 (20.1)	7 (18.9)	18 (26.1)	11 (6.9)	4 (9.3)	10 (15.4)
TEAE leading to dose reduction	7 (2.6)	3 (1.1)	4 (2.3)	0	42 (36.2)	14 (15.2)	34 (21.4)	7 (18.9)	9 (13.0)	10 (6.3)	0	7 (10.8)
Drug-related	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (1.2)	0	32 (27.6)	8 (8.7)	23 (14.5)	6 (16.2)	6 (8.7)	5 (3.1)	0	4 (6.2)
QTcF prolongation												
>450 ms	61 (23.0)	32 (11.9)	39 (22.5)	13 (7.4)	31 (26.7)	14 (15.2)	55 (34.6)	17 (45.9)	19 (27.5)	21 (13.1)	8 (18.6)	19 (29.2)
>480 ms	10 (3.8)	4 (1.5)	7 (4.0)	3 (1.7)	8 (6.9)	0	11 (6.9)	6 (16.2)	3 (4.3)	1 (0.6)	2 (4.7)	3 (4.6)
>500 ms	2 (0.8)	2 (0.7)	4 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)	4 (10.8)	1 (1.4)	0	0	2 (3.1)
Early deaths 30 days* 90 days*							6 (3.8) 7 (4.4)	2 (5.4) 2 (5.4)	7 (10.1) 11 (15.9)	3 (1.9) 6 (3.9)	2 (4.7) 2 (4.7)	4 (6.2) 5 (7.7)

\*Within 30/90 days of treatment.

TEAEs were coded by MedDRA v24.0 and graded for severity by NCI-CTCAE v4.03.

CONS, consolidation; CONT, continuation; IND, induction; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; ms, milliseconds; NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; Pbo, placebo; QTcF, QT interval corrected using Fridericia's formula; Quiz, quizartinib; TEAE, treatment-emergent adverse event; y, years.

## P-31

## COMPARAISON DU LOVO MED® ET DE LA COBE2991® POUR LE LAVAGE À DÉCONGÉLATION DES PRÉPARATIONS DE THÉRAPIE CELLULAIRE : DES RÉSULTATS DE CONTRÔLE QUALITÉ À L'IMPACT CLINIQUE

**RALLON Tristan**<sup>(1)</sup>, **MEBARKI Miryam**<sup>(1)</sup>, **FAIVRE Lionel**<sup>(1)</sup>, **LARGHERO Jérôme**<sup>(1)</sup>, **CORNU Stellie**<sup>(1)</sup>, **DENIAUX Marion**<sup>(1)</sup>, **ROBERT Isabelle**<sup>(1)</sup>, **CRAS Audrey**<sup>(1)</sup>, **NASONE Justine**<sup>(1)</sup>

(1) Hôpital Saint-Louis Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, paris, FRANCE

Le lavage des préparations de thérapie cellulaire (PTC) après décongélation est une pratique très répandue en France. Il permet de diminuer les quantités de diméthyl-sulfoxyde (DMSO) et de débris cellulaires, responsables d'effets indésirables lors de l'administration au patient. Devant l'arrêt imminent de commercialisation de la COBE2991®, largement utilisée, les laboratoires français doivent trouver une alternative pour le lavage à décongélation. Pour cela, l'unité de thérapie cellulaire de l'hôpital Saint-Louis s'est équipée du LOVO Med® (Fresenius) qui est un appareil automatisé dont les programmes sont personnalisables. Après deux ans d'utilisation en clinique, l'objectif de ce travail est de comparer les données en vie réelle du LOVO Med® à la COBE2991® en terme de contrôle qualité et d'impact clinique.

Une étude rétrospective a été réalisée sur la période du 1<sup>er</sup> septembre 2021 au 24 octobre 2023. Les produits analysés étaient des cellules souches périphériques (CSP) autologues, des CSP allogéniques et des cellules mononuclées pour injection de lymphocytes du

donneur (CMN pour DLI). La comparaison des cohortes LOVO Med® versus COBE2991® porte d'une part sur les données cellulaires obtenues (rendements et viabilités cellulaires ainsi que les résultats bactériologiques), et d'autre part sur les durées de manipulation, les effets indésirables (EI) à réinjection et les délais de sortie d'aplasie.

Au total, 653 déconglations de CSP autologues, 225 déconglations de CSP allogéniques et 68 déconglations de CMN pour DLI ont été étudiées. Les résultats de viabilité CD34+ et de rendement CD34+ pour les CSP, et de rendement CD3+ pour les CMN pour DLI, ont démontré une récupération cellulaire équivalente voire supérieure avec la cohorte LOVO® versus COBE2991®. Dans le cas où les rendements en CNT et les viabilités CD45+ étaient significativement différents en défaveur du LOVO®, les valeurs obtenues restaient conformes aux spécifications en vigueur. Le temps de manipulation était inférieur dans la cohorte LOVO® par rapport à la COBE2991® pour le lavage de 2 poches (médiane 59 minutes vs 69 minutes). De plus, les réinjections des cellules ne se sont jamais accompagnées d'EI graves et les durées de sorties d'aplasie ne diffèrent pas entre les deux cohortes (médiane de 11 jours pour la COBE2991® et 12 jours pour le LOVO® dans les greffes de CSP autologues ; et respectivement 19 et 20 jours dans les greffes de CSP allogéniques).

Il s'agit de la première étude présentant des données sur le lavage des PTC par le LOVO Med® en clinique sur une aussi large cohorte. Les résultats de contrôle de qualité cellulaire à déconglation démontrent que la méthode de lavage sur LOVO® permet de conserver voire d'améliorer la récupération cellulaire par rapport à la COBE® pour les cellules d'intérêt CD34+ (cas des CSP) et CD3+ (cas des CMN pour DLI). De plus, le lavage du DMSO et des débris cellulaires est efficace car les effets indésirables à la réinjection sont faibles dans les deux cohortes. Enfin, les délais de sortie d'aplasie étant comparables entre les 2 méthodes et conformes aux délais attendus selon les données de la littérature et des indicateurs de la SFGM-TC, la méthode LOVO® démontre une efficacité clinique par le maintien des fonctionnalités cellulaires.

Alors que plusieurs équipements arrivent en arrêt de commercialisation dont la COBE2991®, le LOVO® apparaît comme une alternative sûre et efficace pour le lavage des PTC décongelés.

## P-32

# MAAT033 POUR ASSURER UN MICROBIOTE INTESTINAL OPTIMAL AFIN D'AMÉLIORER LA SURVIE DES PATIENTS RECEVANT UNE ALLO-CSH : ESSAI PHOEBUS

**MALARD Florent**<sup>(1)</sup>, LABOPIN Myriam<sup>(1,2)</sup>, HOLLER Ernst<sup>(3)</sup>, DORE Joel<sup>(4)</sup>, GEMPERLE-ORTIZ Natalia<sup>(5)</sup>, PLANTAMURA Emilie<sup>(5)</sup>, MOHTY Mohamad<sup>(1)</sup>

(1) Sorbonne Université, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire, Centre de Recherche Saint-Antoine UMRs938, Lyon, FRANCE ; (2) EBMT Paris Office, 184 rue du faubourg Saint-Antoine, Paris, FRANCE ; (3) University Medical Center, Franz Josef, Regensburg, ALLEMAGNE ; (4) INRAE Metagenopolis, Université Paris- Saclay, Jouy-en-Josas, FRANCE ; (5) MaaT Pharma, Lyon, FRANCE

## CONTEXTE

L'allogreffe de cellules hématopoïétiques (alloCSH) est une thérapie bien établie pour de nombreuses hémopathies malignes. L'utilisation de l'alloCSH est en constante augmentation, avec près de 20 000 alloCSH /an (EBMT). Cependant, ce traitement est limité par une morbidité et une mortalité élevées liées aux rechutes, aux infections, à la GvHD et à la toxicité du conditionnement. Des études pionnières ont montré que la diversité du microbiote intestinal des patients est non seulement corrélée à l'apparition de complications médicales après alloCSH, notamment la GvHD <sup>(1, 2)</sup> et les bactériémies <sup>(3)</sup>, mais aussi à la rechute de la maladie sous-jacente <sup>(4)</sup>. La restauration de la diversité du microbiote intestinal par microbiothérapie fécale pourrait être un traitement efficace pour améliorer le devenir clinique des patients, y compris la survie globale (OS) post alloCSH, grâce à la prévention et à la résolution de la dysbiose intestinale.

## MÉTHODE

PHOEBUS est un essai de phase IIb multicentrique randomisé en double aveugle évaluant l'efficacité de MaaT033 pour améliorer la survie des patients adultes allogreffés (NCT05762211).

MaaT033 est un médicament lyophilisé à base de microbiote fécal (matières fécales humaines allogéniques poolées), à écosystème complet, à haute richesse et diversité, sous forme de gélules à libération retardée .

387 sujets de ≥ 50ans atteints d'hémopathies malignes pour lesquelles une alloCSH est indiquée seront randomisés 1:1 pour recevoir soit MaaT033 (bras expérimental) soit un placebo (bras témoin) avant le début du conditionnement puis de nouveau après la récupération hématopoïétique post alloCSH. La stratification des patients est effectuée en fonction de l'indice de risque de maladie (DRI) et de la compatibilité donneur-hôte (HLA-identique vs 1 ou 2 incompatibilités).

Les critères d'inclusion comprennent l'âge ≥ 50ans, l'alloCSH avec conditionnement à toxicité ou intensité réduite, les neutrophiles > 0,5G/L et l'administration d'antibiotiques à large spectre dans les 90 jours précédant l'inclusion. Les critères d'exclusion comprennent un conditionnement non myéloablatif, un conditionnement myéloablatif conventionnel, la déplétion in vitro des lymphocytes T, l'alloCSH avec des cellules du sang de cordon, l'utilisation d'alemtuzumab, de vedolizumab ou d'abatacept comme prophylaxie de la GvHD et les antécédents de maladie digestive chronique.

Le recrutement est actuellement en cours en France, en Allemagne, en Espagne et en Belgique. L'essai a été approuvé aux Pays-Bas et au Royaume-Uni.

## RÉSULTATS

Le critère d'évaluation principal est d'évaluer la survie globale à 12 mois après la randomisation. Les critères d'évaluation secondaires comprendront l'évaluation de la sécurité de MaaT033, la survie sans GvHD, l'incidence cumulée de l'aGvHD et cGVHD, la mortalité et la survie sans rechute et sans GvHD, la proportion de patients atteints d'infections sévères, la composition du microbiote intestinal et la qualité de vie.

Le 1er DSMB (juil 2024) a examiné les données de sécurité des 20 premiers patients et a recommandé que l'essai se déroule comme prévu sans modification. Il a conclu que la sécurité était acceptable et que le traitement était bien toléré.

## CONCLUSION

PHOEBUS explore pour la 1ère fois le potentiel d'une microbiothérapie écosystémique complète pour améliorer la survie des receveurs d'alloCSH. Le recrutement est en cours et les évaluations préliminaires de sécurité sont favorables.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Jenq et al. 2012
2. Stein-Thoeringer et al. 2019
3. Taur et al. 2012
4. Peled et al. 2017

## P-33

# IMMUNOSÉLECTION DES CD34+ : VERS UNE OPTIMISATION DU PROCESSUS À TRAVERS UNE ANALYSE MULTICENTRIQUE

**LEFÈVRE Kimberley<sup>(1)</sup>**, SAIAGH Soraya<sup>(1)</sup>, VRIGNAUD Florence<sup>(1)</sup>, CLEMENCEAU Béatrice<sup>(1,2)</sup>, BERCEGEAY Sylvain<sup>(1)</sup>, LAVAULT Amélie<sup>(1)</sup>, BENJELLOUN-ZAHAR Mina<sup>(1)</sup>

(1) Centre Hospitalier Universitaire, NANTES, FRANCE ; (2) Inserm, CRCI2NA, NANTES, FRANCE

## INTRODUCTION

La perspective d'élargissement de l'utilisation de l'immunosélection des cellules CD34+ a conduit l'Unité de Thérapie Cellulaire et Génique du CHU de Nantes (UTCG) à réévaluer le procédé de sélection et de conservation de ces cellules afin de proposer des modifications pour optimiser la qualité du procédé. De plus, une étude a été réalisée pour identifier les écarts dans les pratiques actuelles d'immunosélection des CD34+ entre les différents centres de production autorisés.

## MATÉRIEL/MÉTHODE

Une comparaison a été réalisée entre le procédé actuellement utilisé à l'UTCG et celui du manuel du fabricant Miltenyi, tout en se référant aux recommandations de la SFGM-TC. Cette analyse a permis de construire un questionnaire clinico-technique portant sur plusieurs aspects : indications thérapeutiques, automate de sélection utilisé, usage d'immunoglobuline (IgG) pour bloquer les sites non spécifiques avant l'incubation avec l'anticorps anti-CD34, stabilité du produit final, élimination du PBS-EDTA et du DMSO pour un produit décongelé, contrôles qualité, et utilisation de la fraction négative. Il a été adressé à 29 unités de centres hospitaliers et à l'établissement français du sang.

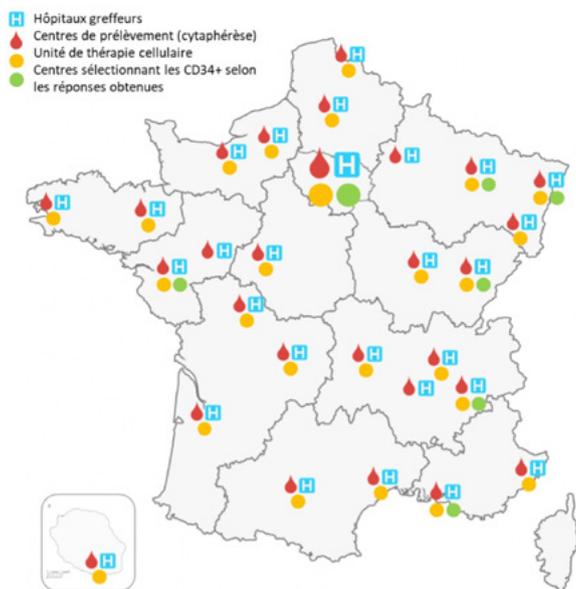
## RÉSULTATS

Sur les 29 questionnaires envoyés, 16 réponses ont été obtenues et ont permis d'identifier 7 centres autorisés à réaliser des sélections CD34+ (**figure 1**). Parmi eux, 5 centres utilisent l'automate Miltenyi Prodigy (4 centres autorisés et 1 en cours d'installation/validation) et deux centres (dont l'UTCG) réalisent les immunosélections sur l'automate CliniMACS Plus. Les principales indications sont les boosts CD34+ en cas de mauvaise fonction du greffon. La moitié des centres n'utilisent pas d'IgG pour bloquer les sites non spécifiques. La stabilité du produit fini varie : de 3 à 6 heures après sélection à température ambiante, et jusqu'à 20 heures entre +2°C et +8°C dans de l'albumine (4-5%) ou du Plasmalyte + Albumine (5%). Concernant les contrôles qualité, 5 centres testent systématiquement la clonogénicité. Deux centres effectuent des contrôles sur la fraction négative et réalisent sa congélation en cas de demande du clinicien d'infusions de lymphocytes du donneur (DLI). Cependant, 4 centres ont cessé cette pratique faute d'utilisation clinique.

## CONCLUSION

Cette étude a mis en évidence des procédés de préparation des CD34+ différents entre les 7 centres français. Ainsi, les lavages de la cytophère pourraient être automatisés pour réduire le temps de manipulation et améliorer la qualité de la matière première avant sélection. L'utilisation d'immunoglobulines, sujettes à des tensions d'approvisionnement fréquentes, ne semble pas essentielle et

pourrait donc être supprimée. L'intérêt du maintien du test de clonogénicité doit être rediscuté en fonction des dernières données de corrélation entre ce test et la réponse clinique des patients, en particulier la sortie d'aplasie. L'UTCG du CHU de Nantes, seul centre sur la région grand ouest, permettrait d'assurer une mise à disposition pour les hôpitaux et patients de cette région. Dans ce contexte, une étude d'extension de la stabilité des préparations CD34+ jusqu'à minimum 24h sera réalisée. Une modification du dossier unique de procédé de thérapie cellulaire est nécessaire avant d'implémenter les améliorations et modifications retenues.



Cartographie de l'activité de thérapie cellulaire en France selon les réponses au questionnaire

## P-34

# VALIDATION D'UNE MÉTHODE MANUELLE DE NUMÉRATION ET DE VIABILITÉ CELLULAIRE UTILISANT LE TEST D'EXCLUSION D'UNE COLORATION AU BLEU DE TRYPAN

**LEFÈVRE Kimberley**<sup>(1)</sup>, PONSOLLE Stéphanie<sup>(1)</sup>, BUDLOO Magalie<sup>(1)</sup>, JUDÉAUX Emilie<sup>(1)</sup>, LAINÉ Estelle<sup>(1)</sup>, PANDOLFINO Marie-Christine<sup>(1)</sup>, VRIGNAUD Florence<sup>(1)</sup>, SAIAGH Soraya<sup>(1)</sup>, LAVAUULT Amélie<sup>(1)</sup>, HIEN TIZANUO Ruth Marie<sup>(1)</sup>, CLEMENCEAU Béatrice<sup>(1,2)</sup>, BENJELLOUN-ZAHAR Mina<sup>(1)</sup>

(1) Centre Hospitalier Universitaire, NANTES, FRANCE ; (2) Inserm, CRCI2NA, NANTES, FRANCE

## INTRODUCTION

La numération cellulaire et la détermination de la viabilité cellulaire sont des contrôles qualité majeurs de la production de cellules thérapeutiques. En 2022, la Pharmacopée Européenne a révisé le chapitre Numération et viabilité des cellules nucléées (2.7.29) qui préconise pour une numération manuelle l'utilisation du bleu de trypan comme marqueur d'exclusion. Si le bleu de trypan présente l'inconvénient d'être classé parmi les agents cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR), il permet une meilleure discrimination entre les cellules viables et mortes que l'éosine qui est actuellement utilisé à l'UTCG du CHU de Nantes. Cette étude vise donc à valider l'utilisation du bleu de trypan pour la numération/viabilité manuelle.

## MATÉRIEL/MÉTHODE

La validation de numération manuelle sur cellule Malassez CHIP a été réalisée en comparant l'utilisation du bleu de trypan 0,4% (0,2% final) à l'éosine comme colorant d'exclusion avec 7 tests différents, réalisés par 3 opérateurs. L'étendue de mesure de la concentration cellulaire de la cellule Malassez CHIP est comprise entre  $5 \times 10^3$  et  $5 \times 10^6$  cellules par mL. La spécificité a été testée avec et sans cellules (lymphocytes T) dans 5 milieux différents. La linéarité, la fidélité et l'exactitude ont été évaluées sur des standards commerciaux de concentration et de viabilité et sur des suspensions de lymphocytes T et cellules mononuclées (CMN). La robustesse de la méthode a été testée en évaluant l'impact de la concentration protéique du milieu de suspension des cellules ainsi que celle du bleu de trypan.

## RÉSULTATS

Le bleu de trypan et l'éosine utilisés pour une numération/viabilité manuelle permettent de façon équivalente de distinguer les cellules mortes et vivantes et ce, quel que soit le milieu de suspension des cellules. Les  $R^2$  des droites de régression des différentes gammes sont supérieurs à 0,95 prouvant la linéarité. La fidélité des mesures de concentration cellulaire avec la méthode au bleu de trypan est

confirmée avec un coefficient de variation (CV%) < 10% pour toutes les concentrations et les viabilités mesurées par un opérateur à trois reprises et 3 opérateurs différents sur 3 microscopes différents. Les concentrations obtenues avec les deux colorants sont concordantes (3.96% de variations sur les lymphocytes T, 7.49% sur les CMN et 7.38% sur les standards) ainsi que pour les viabilités (2.30% de variations sur les lymphocytes T, 6.68% sur les CMN et 5.74% avec les standards). Les tests de robustesse montrent que la composition du milieu de conditionnement des cellules à compter (milieu de culture de base supplémenté ou non en sérum ou albumine humaine 4%), les différentes concentrations de bleu de trypan et le temps d'analyse n'ont pas d'impact significatif sur la toxicité cellulaire du colorant, avec des CV% < 10% dans tous les cas.

## CONCLUSION

L'ensemble de ces résultats est donc satisfaisant selon les méthodes statistiques utilisées. La méthode manuelle de numération et de viabilité des cellules nucléées par coloration au bleu de trypan 0,4%, est validée à l'UTCG selon la PE 2.7.29. La mise en œuvre de la méthode inclura la révision des documents, des mises à jour réglementaires, la formation des opérateurs et la gestion du risque d'exposition professionnel.

## P-35

# ADMINISTRATION PRECOCE APRES GREFFE DE MOELLE D'UN BOOST DE CELLULES SOUCHES PERIPHERIQUES SELECTIONNE CD34+, DANS LE BUT D'EVITER LE REJET DE GREFFE : EXPERIENCE DANS LES GREFFES HAPLO-IDENTIQUES POUR DREPANOCYTOSE

BARTHÉLEMY Clara<sup>(1)</sup>, JESTIN Matthieu<sup>(1)</sup>, BRIGNIER Anne<sup>(1)</sup>, PARQUET Nathalie<sup>(1)</sup>, CHEVILLON Florian<sup>(1)</sup>, BOISSEL Nicolas<sup>(1)</sup>, NASONE Justine<sup>(1)</sup>, PEFFAULT DE LATOUR Régis<sup>(1)</sup>, FAIVRE Lionel<sup>(1)</sup>, **DHEDIN Nathalie<sup>(1)</sup>**

(1) Hopital Saint Louis, APHP, Paris, FRANCE

## INTRODUCTION

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est le seul traitement curatif dans la drépanocytose. En l'absence de donneur HLA identique, les greffes haplo-identiques à conditionnement réduit avec une prévention de la GVHD basée sur l'Endoxan post-greffe, sont une alternative. Pour éviter la GVHD, les greffons de moelle sont préférés aux cellules souches périphériques (CSP), et ce, malgré un risque de rejet plus élevé (50% dans l'expérience initiale : Bolanos Blood 2012). Un renforcement du conditionnement a permis de réduire l'incidence de rejet (De la Fuente BBMT 2018). Dans ce contexte, la constitution d'un greffon riche en CSH est une priorité. Nous rapportons ici notre expérience d'administration précoce, après une greffe de moelle suboptimale en CSH, d'un boost de CSP après sélection CD34+, dans le but d'éviter un rejet de greffe.

## PATIENTS ET METHODES

De novembre 2013 à novembre 2023, 28 patients (pts) atteints d'une drépanocytose sévère, ont reçu une allogreffe HLA haplo-identique. Le conditionnement réduit était celui rapporté par l'équipe du Johns Hopkins (Fludarabine, Endoxan, ICT à 2 Gy et ATG), avec l'addition de Thiotépa chez 25 pts. La prévention de la GVH était basée sur l'Endoxan post-greffe + Mycophénolate Mofetil et Rapamune. Aucun pt n'avait d'anticorps HLA contre le donneur. L'objectif était de constituer un greffon médullaire d'au moins 4x10<sup>8</sup> cellules nucléées totales /kg de receveur. Les 6 premiers pts ont reçu une moelle primée par G-CSF.

Chez les pts ayant reçu un boost de CSP sélectionné CD34+, la mobilisation du donneur par G-CSF a débuté à J2 de la greffe ; les CSP ont été recueillies à partir de J6, la sélection CD34+ par colonne Miltenyi et l'injection au pt ont été réalisées à J7 (après l'Endoxan de J3 et J4). Dans un cas, avec une importante différence de poids receveur/donneur en défaveur du receveur, le boost a été prélevé avant la moelle, sélectionné, congelé puis injecté à J7 post-greffe (pt 26).

## RÉSULTATS

Parmi les 28 pts, 5 qui avaient reçu à J0 un greffon médullaire contenant moins de 2.5X10<sup>6</sup> CD34/kg, ont reçu un boost de CSP sélectionné CD34+. La tolérance du donneur à la mobilisation et au prélèvement était correcte. Le boost contenait, après sélection CD34, en médiane 4,4 X10<sup>6</sup> CD34/kg de receveur (range 2,6 à 6,5) et moins de 10<sup>4</sup> CD3/kg. Les 28 patients ont présenté une reconstitution hématopoïétique sans rejet primaire. Aucun des 5 patients ayant reçu un boost C34+ n'a présenté de rejet secondaire et leur chimérisme était complet (>95% donneur) au dernier suivi. Parmi les 23 autres patients, 2 ont rejeté et ont présenté une reconstitution autologue (1 n'avait pas reçu de Thiotépa, l'autre avait un greffon de 2.7X10<sup>6</sup> CD34/kg) et 2 ont un chimérisme mixte au dernier suivi (greffon de 2,1 et 5,9X10<sup>6</sup> CD34/kg respectivement). Un des 5 pts ayant reçu un boost CD34+, a présenté une GVHDc versus 3 des 23 n'ayant pas reçu de boost (**cf Tableau**).

## DISCUSSION/ CONCLUSION

Cette expérience montre la faisabilité d'une approche consistant à réaliser précocement après une greffe de moelle un boost de CSP

CD34+. Le très faible nombre de lymphocytes CD3 injectés ne doit pas induire une augmentation de l'incidence de GVHD. Aucun rejet n'a été observé chez les patients ayant reçu un boost de CSP CD34+. Bien que cette étude, ne permette pas de conclure formellement à l'intérêt de cette approche, cette pratique est à considérer en cas de greffon pauvre dans des greffes à haut risque de rejet.

**Tableau : Caractéristiques et devenir**

N° Patient	Date de greffe	Source de cellules souches	CDT avec Thiotépa	CNT 10 <sup>6</sup> /kg dans le greffon médullaire	CD34+ 10 <sup>6</sup> /kg dans le greffon médullaire	CD34+ 10 <sup>6</sup> /kg dans le boost CD34+	CD3+ 10 <sup>3</sup> /kg dans le boost CD34+	Délai greffe/PNN<0.5 G/l	Délai greffe/Fluo-50 G/l	Chimerisme 1mois post greffe (% of donneur)	Chimerisme 3mois post greffe (% of donneur)	Dernier chimerisme (% of donneur)	Rejet: délai (mois)	aGVHD grade max	cGVHD grade max	Etat (délai mois) au dernier suivi
1	28/11/2013	Moelle primée	Non	11.4	6.2			29	28	100	100	100	0	I	0	Vivant (123)
2	19/12/2013	Moelle primée	Non	9.6	3.8			27	27	61	34	1	Yes -8	I	0	Vivant (102)
3	23/12/2014	Moelle primée	Non	11.8	5.1			23	20	100	100	100	0	0	0	Vivant (102)
4	09/07/2015	Moelle primée	Oui	13.1	4.8			28	20	99	99	100	0	I	0	Vivant (96)
5	23/07/2015	Moelle primée	Oui	1.2	4.5			19	33	100	NA	100	0	IV	0	Décédé (2)
6	19/10/2017	Moelle primée	Oui	6.4	3.1			27	29	100	100	100	0	II	Sévère	Vivant (67)
7	26/07/2018	Moelle	Oui	3.7	3.5			22	26	98	97	100	0	0	Modérée	Vivant (65)
8	28/06/2019	Moelle	Oui	1.6	2.5			18	31	100	100	100	0	0	0	Vivant (56)
9	05/09/2019	Moelle + Boost CD34+	Oui	1.9	1.8	2.6	2.5	28	38	99	100	99	0	0	0	Vivant (50)
10	30/01/2020	Moelle	Oui	2.8	2.7			33	103	98	12	0	Yes - 5	I	0	Vivant (47)
11	16/07/2020	Moelle	Oui	1.7	5.9			21	29	99	98	75	0	I	0	Vivant (26)
12	13/08/2020	Moelle	Oui	4.9	4.9			18	43	99	100	100	0	II	0	Vivant (42)
13	20/08/2020	Moelle	Oui	2.2	2.1			21	30	99	90	47	0	0	0	Vivant (42)
14	29/10/2020	Moelle	Oui	2.8	3.9			21	32	99	99	100	0	I	Légère	Vivant (37)
15	31/12/2020	Moelle	Oui	3.6	3.2			24	37	99	99	100	0	0	0	Décédé (21)
16	03/06/2021	Moelle	Oui	2.0	6.8			24	29	99	100	99	0	II	0	Vivant (28)
17	05/08/2021	Moelle	Oui	3.3	6.9			24	16	99	100	96	0	0	0	Vivant (24)
18	24/03/2022	Moelle + Boost CD34+	Oui	0.8	2.3	3.2	1.0	21	163	99	100	99	0	0	0	Vivant (23)
19	05/07/2022	Moelle	Oui	4.8	5.0			30	34	99	100	100	0	0	0	Vivant (18)
20	11/08/2022	Moelle + Boost CD34+	Oui	0.7	1.6	4.4	1.0	16	13	100	99	100	0	0	0	Vivant (19)
21	07/12/2022	Moelle + Boost CD34+	Oui	3.8	1.4	2.4	1.5	25	26	99	99	99	0	II	Sévère	Vivant (14)
22	16/02/2023	Moelle	Oui	2.0	3.5			20	22	99	NA	100	0	I	0	Vivant (13)
23	24/04/2023	Moelle	Oui	3.1	2.4			15	18	99	99	99	0	0	0	Vivant (17)
24	27/04/2023	Moelle	Oui	4.57	6.55			20	19	99	99	99	0	0	0	Vivant (17)
25	15/06/2023	Moelle	Oui	3.48	6.83			24	40	99	99	99	0	0	0	Vivant (15)
26	05/10/2023	Moelle + Boost CD34+	Oui	0.8	1.87	6.5	8.3	24	25	99	99	99	0	0	0	Vivant (9)
27	09/11/2023	Moelle	Oui	0.82	3.71			24	32	99	99	99	0	0	0	Vivant (8)
28	23/11/2023	Moelle	Oui	1.13	5.38			24	20	99	99	99	0	0	0	Vivant (8)

CNT: cellules nucléées totales

## P-36

## ETAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE DES LEMP À JCV PAR IMMUNOTHÉRAPIE CELLULAIRE EN 2024 EN FRANCE

**LAMANT Corentin**<sup>(1)</sup>, **CHEVALIER Alexandre**<sup>(1)</sup>, **REPEL Loïc**<sup>(1)</sup>, **GAUTHIER Mélanie**<sup>(1)</sup>, **DECOT Véronique**<sup>(1)</sup>, **CHATENOUD Lucienne**<sup>(2)</sup>, **ROELENS Marie**<sup>(2)</sup>, **STANKOFF Bruno**<sup>(3)</sup>, **GASNAULT Jacques**<sup>(4)</sup>, **WEISS Nicolas**<sup>(3)</sup>, **TAOUFIK Yassine**<sup>(4)</sup>, **LHOMME Sébastien**<sup>(5)</sup>, **BONNEVILLE Fabrice**<sup>(5)</sup>, **SHOR Natalia**<sup>(3)</sup>, **DALLE Jean-Hugues**<sup>(6)</sup>, **BILGER Karin**<sup>(7)</sup>, **CLEMENT Laurence**<sup>(8)</sup>, **LARGHERO Jérôme**<sup>(9)</sup>, **PETITPAIN Nadine**<sup>(10)</sup>, **POCHON Cécile**<sup>(11)</sup>, **MARTIN-BLONDEL Guillaume**<sup>(5)</sup>, **BENSOUSSAN Danièle**<sup>(1)</sup>

(1) Unité de Thérapie Cellulaire et banque de Tissus - CHRU de Nancy, Vandoeuvre-les-Nancy, FRANCE ; (2) Hôpital Necker Enfants malades - AP-HP, Paris, FRANCE ; (3) Hôpital de la Pitié Salpêtrière - AP-HP, Paris, FRANCE ; (4) Hôpital Bicêtre - AP-HP, Paris, FRANCE ; (5) Hôpital Purpan - CHU Toulouse, Toulouse, FRANCE ; (6) Hôpital Robert Debré AP-HP, Paris, FRANCE ; (7) ICANS - Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, FRANCE ; (8) Hôpital Haut-Lévêque - CHU de Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (9) Unité Fonctionnelle de Thérapie cellulaire- Hôpital Saint-Louis - AP-HP, Paris, FRANCE ; (10) CRPV - CHRU de Nancy, Nancy, FRANCE ; (11) Hôpital d'enfants - CHRU de Nancy, Nancy, FRANCE

### INTRODUCTION/OBJECTIF

Le transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques des polyomavirus (PyV) est une potentielle stratégie d'immunothérapie pouvant permettre d'accélérer la reconstitution immunitaire et le contrôle de la réplication virale chez les patients atteints de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Notre objectif principal est de faire une mise au point sur l'accès et la production des CTL anti-PyV en France depuis 2023.

### MATÉRIEL ET MÉTHODE

Actuellement, l'accès aux CTL anti-PyV est octroyé à titre « compassionnel » après non-opposition de de l'ANSM. Cet accès ne peut être permis qu'après validation préalable de l'indication et de la faisabilité d'un tel traitement par la RCP nationale « Infection du système nerveux central par le JC virus » puis le comité MTI-PP de la SFGM-TC. Les CTL anti-PyV proposés à ce jour en France sont des cellules mononucléées allogéniques d'origine humaine enrichies en lymphocytes T spécifiques du BKPyV après sélection immunomagnétique des cellules sécrétant de l'interféron gamma (IFN $\gamma$ ) en réponse à une stimulation pendant 5 heures par les pools de peptides spécifiques des protéines VP1 et LT du BKPyV (forte homologie de séquence avec les mêmes protéines VP1 et LT de JCPyV). Le processus de sélection immunomagnétique en milieu TexMACS sur le CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec) est automatisé et se fait à partir d'une leucaphérèse prélevée chez un donneur sain le plus souvent intrafamilial préalablement sélectionné par screening Elispot IFN $\gamma$  sur la réponse immunitaire spécifique anti-BKV suite à une stimulation par un pool de peptides spécifiques des protéines VP1 et LT du BKPyV.

### RÉSULTATS

Au total, entre janvier 2023 et juin 2024, suite aux recommandations de la RCP, le comité MTI-PP a été saisi à 10 reprises. Après analyse pluridisciplinaire des dossiers, un avis favorable quant à l'indication et la faisabilité d'une thérapie par CTL anti-PyV a été émis

pour les 10 patients suivi d'une non opposition de l'ANSM. Sur les 10 patients dont l'indication a été validée seulement 6 ont bénéficié d'au moins une injection de CTL anti-PyV, une dégradation clinique brutale étant survenue chez les 4 autres patients dans l'intervalle. Le nombre moyen d'injections était de 2 par patients. Au total, 11 manipulations d'enrichissement par sélection immunomagnétique ont été réalisées. D'un point de vue technique, le pourcentage moyen avant sélection de cellules CD4 IFN $\gamma$ + est de 0.05% (+/- 0.04%) et de cellules CD8 IFN $\gamma$ + de 0.05% (+/- 0.06%). Les cellules CD4 IFN $\gamma$ + isolées après sélection présentent une pureté moyenne de 67.50% (+/- 9.93%) et un rendement de 45.7% (+/- 29.4%). Les cellules CD8 IFN $\gamma$ + isolées après sélection présentent une pureté moyenne de 50.70% (+/- 26.13%) et un rendement de 59.7% (+/- 35.8%). La viabilité moyenne observée est de 48.60% (+/- 21.50%).

## DISCUSSION/CONCLUSION

Depuis 2023, 6 patients ont bénéficié d'une thérapie par CTL anti-PyV en France dans l'indication de LEMP. La sélection immunomagnétique des lymphocytes T CD4/CD8 IFN $\gamma$ + spécifiques des PyV est efficace, bien que des variations dans l'enrichissement et le rendement aient été observées. L'accès à la thérapie doit en revanche encore être accéléré une fois l'indication validée. Un recul plus important sur les données cliniques, biologiques et d'imagerie post-injection et sur l'expansion in vivo des CTL anti-PyV est nécessaire pour évaluer la place de ce traitement dans la prise en charge de la LEMP.

## P-37

# MARIBAVIR USE FOR REFRACTORY CMV INFECTION/DISEASE: THE RESULTS FROM THE FRENCH COMPASSIONATE PROGRAMME

**CORDONNIER Catherine**<sup>(2)</sup>, KAMAR Nassim<sup>(3)</sup>, GATAULT Philippe<sup>(4)</sup>, SALIBA Faouzi<sup>(5)</sup>, VUOTTO Fanny<sup>(6)</sup>, COUZI Lionel<sup>(7)</sup>, LEFEVRE Cinira<sup>(1)</sup>, MARIC Michèle<sup>(1)</sup>, ALAIN Sophie<sup>(8)</sup>

(1) Takeda France, Paris, FRANCE ; (2) Assistance Publique-Hopitaux de Paris (AP-HP), CHU Henri Mondor, Paris-Est-Créteil, Créteil, FRANCE ; (3) CHU Rangueil et Inserm U1043, IFR-BMT, Université Paul Sabatier, Toulouse, FRANCE ; (4) Hôpital Bretonneau et hôpital Clocheville, Tours, FRANCE ; (5) Hôpital Paul Brousse, University Paris Saclay, Villejuif, FRANCE ; (6) CHU Lille, Lille, FRANCE ; (7) Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (8) CHU et Université de Limoges UMR Inserm1092,, Limoges, FRANCE

## BACKGROUND

Maribavir, a benzimidazole riboside, inhibits CMV replication by inhibiting the UL97 protein kinase. Its indication is "treatment of CMV infection and/or disease that are refractory (with or without resistance) to one or more prior therapies in patients who had a hematopoietic stem cell transplant (HSCT) or solid organ transplant (SOT)". The recommended dose is 400 mg twice daily for 8 weeks based on the summary of product characteristics (SmPC). In France, patients were treated with maribavir, through a compassionate use program (CUP), from November 2021 to April 2023, prior to the granting of European marketing authorization.

## METHODS

The main objectives of the CUP data collection were to describe patient characteristics at baseline, maribavir use, effectiveness, and safety data using descriptive statistics. Effectiveness was assessed by viral clearance (ie., CMV DNA concentration below the lower limit of quantification, ie, <137 IU/mL for plasma or <411 IU/ml for whole blood) at week 8. Effectiveness was estimated within all CUP patients, and separately within the SOLSTICE equivalent sub-group (i.e. patients with same eligibility criteria as the SOLSTICE pivotal trial [NCT02931539]). These analyses were conducted using an intention-to-treat (ITT) approach (including all treated patients), and a sensitivity analysis approach excluding lost to follow-up and deceased patients.

## RESULTS

In total, at baseline, on 84 approved requests 82 patients were treated with maribavir, with a median age of 58.7 years, and 69.0% of male patients. Most patients had a SOT (n=71, 84.5%; mainly kidney transplants n=55; 77.5%) and 15.5% of them had a HSCT (n=13). Twenty-four patients (29.0%) had cytopenia (n=17; neutrophil <1000/mm<sup>3</sup> or hemoglobin <8 g/dl) and/or severe renal failure (n=13; creatinine clearance  $\leq$ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) and were included in the CUP (such patients were excluded from the SOLSTICE trial). CMV disease was observed in 31 patients (36.9%), with 67.9% of them having involvement of the gastrointestinal tract. More than 1/3 of patients (n=36; 42.8%) had a previous episode of CMV infection before treatment access request. Resistance testing was performed for 80 (95.2%) patients, of which 59 (78.7%) had identified mutations in UL97 (55.9%) and in UL54 (32.2%) genes. Median treatment duration was 8.4 weeks, which is aligned with the SmPC. Viremia clearance at week 8 was observed in 41.5% of patients (n=82) using the ITT approach, and 47.9% (n=71) using sensitivity analysis approach. Within the SOLSTICE subgroup (n=59), viremia clearance at week 8 was observed in 44.1% of patients using the ITT approach, and 51.0% in the sensitivity analysis approach (n=51). There were no new safety signals with respect to the maribavir SmPC.

## CONCLUSIONS

This was the first analyses of maribavir use outside the SOLSTICE pivotal trial, in France. The population analyzed differed from the SOLSTICE population in that it had a higher proportion of SOT recipients, with CMV disease, more severe biological criteria and with identified antiviral resistance. Despite the more severe CUP patient profiles, the results showed coherent efficacy and safety findings with the pivotal study.

## CAR-T CELLS

P-38

**ANALYSE DE LA REPONSE VACCINALE CELLULAIRE T ET HUMORALE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR CELLULES CAR-T ANTI-CD19**LLORENS Ana<sup>(1)</sup>, CLÉMENCEAU Béatrice<sup>(2)</sup>, GRAIN Audrey<sup>(1)</sup>(1) CHU de Nantes, Nantes, FRANCE ; (2) CRCI<sup>2</sup>NA, Nantes, FRANCE**INTRODUCTION**

Les cellules CAR-T anti-CD19 ont montré d'excellents résultats dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et des lymphomes B non hodgkiniens. Une fois injectées chez le patient, les cellules CAR-T s'expandent et lysent les cellules malignes exprimant le CD19 ainsi que les lymphocytes B sains. La plupart des patients traités et répondeurs présentent alors une aplasie B prolongée et une hypogammaglobulinémie. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur la gestion de cette aplasie B, notamment concernant l'intérêt d'une supplémentation en immunoglobulines et la reprise du calendrier vaccinal. A l'exception de la réponse au vaccin contre le SARS-CoV-2 (1, 2, 3), peu d'études ont analysé l'immunité résiduelle chez ces patients, notamment post-vaccinale (4). Cette étude vise donc à évaluer les réponses vaccinales cellulaires T et humorales aux antigènes de vaccins infantiles (tétanos, tuberculose et variole notamment) et du SARS-CoV-2.

**MATÉRIELS ET MÉTHODES**

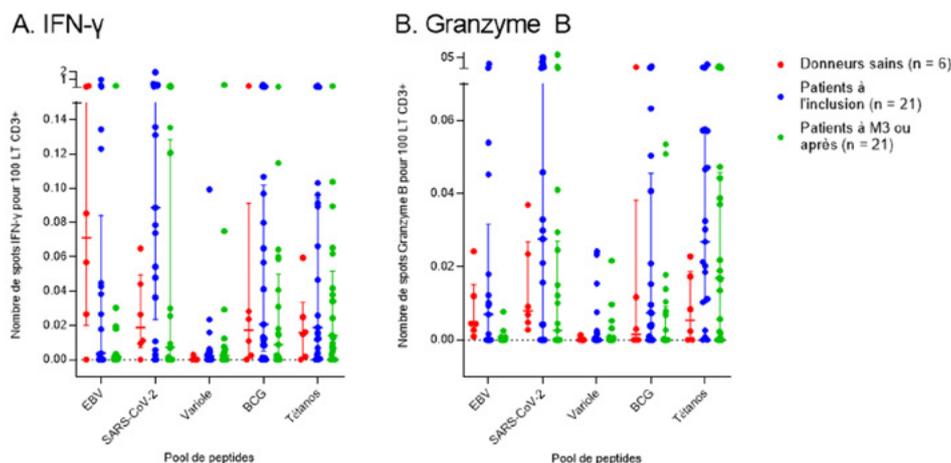
Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et monocentrique incluant tous les patients âgés de 1 à 80 ans traités par cellules CAR-T anti-CD19, dans les services d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique du CHU de Nantes entre octobre 2022 et avril 2024. L'analyse de réponse vaccinale résiduelle est réalisée avant infusion des cellules CAR-T anti-CD19, au 21<sup>ème</sup> jour et au 3<sup>ème</sup> mois après le traitement. La fréquence de lymphocytes T sécréteurs de cytokines après incubation avec différents peptides vaccinaux est mesurée par la technique FluoroSpot IFN- $\gamma$ /IL-10/Granzyme B. La réponse humorale à différents vaccins (tétanos, rougeole, rubéole, pneumocoque, SARS-CoV-2) est évaluée par dosage des taux sériques d'immunoglobulines spécifiques.

**RÉSULTATS**

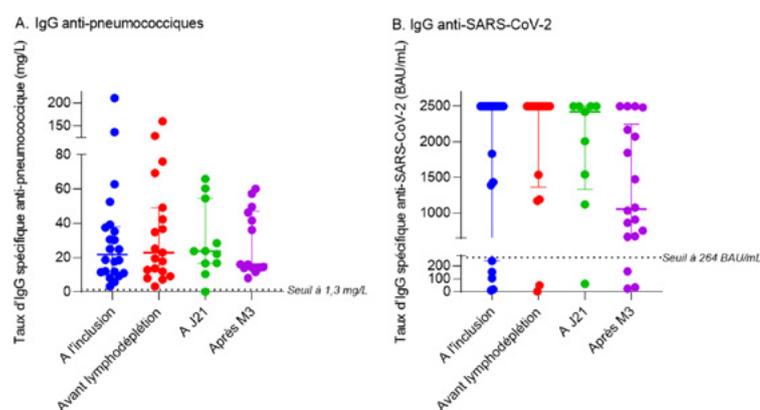
30 patients ont été inclus. Une diminution de la fréquence des lymphocytes T spécifiques sécréteurs d'IFN- $\gamma$  est observée, à l'échelle individuelle, 3 mois après traitement. Cependant, nos résultats montrent la persistance d'une réponse cellulaire T au SARS-CoV-2 et à d'autres antigènes vaccinaux comme la tuberculose et le tétanos, à 3 mois, proche de celle mesurée chez les donneurs sains (**figure 1**). De même, les taux d'immunoglobulines spécifiques des patients diminuent après infusion des cellules CAR-T, tout en restant supérieurs aux seuils séroprotecteurs définis dans la population générale (**figure 2**).

**DISCUSSION**

Une réponse immunitaire vaccinale cellulaire T persiste après traitement par cellules CAR-T malgré la chimiothérapie de lymphodéplétion utilisée et l'aplasie B induite par ce traitement, en particulier anti-tuberculose, anti-tétanos et anti-SARS-CoV-2. Nos résultats confirment également la persistance d'une réponse humorale chez ces patients, malgré une diminution effective du taux d'immunoglobulines à l'échelle individuelle (4). Il reste néanmoins à vérifier si cette réponse vaccinale résiduelle persiste au-delà de 3 mois après le traitement et si elle permet ou non une protection clinique contre les infections chez ces patients. Pour cela, cette étude pourrait être prolongée avec l'analyse d'un prélèvement à un an post-infusion des cellules CAR-T et élargie sur un plus grand nombre de patient, par une étude nationale multicentrique. La confirmation de ces résultats pourrait alors permettre d'améliorer la prophylaxie anti-infectieuse chez les patients traités par cellules CAR-T.



Comparaison de la fréquence de lymphocytes T sécréteurs d'une cytokine incubés avec différents pools de peptides, entre les donneurs sains, les patients à l'inclusion et à partir de M3.



Évolution du taux sanguin d'IgG spécifiques chez les patients au cours du suivi (n = 22).

## BIBLIOGRAPHIE

- Ram R, Hagin D, Kikozashvili N, Freund T, Amit O, Bar-On Y, Beyar-Katz O, Shefer G, Moshiasvili MM, Karni C, Gold R, Kay S, Glait-Santar C, Eshel R, Perry C, Avivi I, Apel A, Benyamini N, Shasha D & Ben-Ami R (2021) Safety and Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients after Allogeneic HCT or CD19-based CART therapy—A Single-Center Prospective Cohort Study. *Transplantation and Cellular Therapy* 27, 788–794.
- Oh BLZ, Tan N, De Alwis R, Kunasegaran K, Chen Z, Poon M, Chan E, Low JGH, Yeoh AEJ, Bertoletti A & Le Bert N (2022) Enhanced BNT162b2 vaccine-induced cellular immunity in anti-CD19 CAR T cell-treated patients. *Blood* 140, 156–160.
- Atanackovic D, Luetkens T, Omili D, Iraguha T, Lutfi F, Hardy NM, Fan X, Avila SV, Saharia KK, Husson JS, Niederhaus SV, Margiotta P, Lee ST, Law JY, Mannuel HD, Vander Mause E, Bauman S, Lesho P, Hankey K, Baddley J, Kocoglu M, Yared JA, Rapoport AP & Dahiya S (2022) Vaccine-induced T-cell responses against SARS-CoV-2 and its Omicron variant in patients with B cell-depleted lymphoma after CART therapy. *Blood* 140, 152–156.
- Waltl CS, Krantz EM, Maalouf J, Boonyaratankornkit J, Keane-Candib J, Joncas-Schronce L, Stevens-Ayers T, Dasgupta S, Taylor JJ, Hirayama AV, Bar M, Gardner RA, Cowan AJ, Green DJ, Boeckh MJ, Maloney DG, Turtle CJ & Hill JA (2021) Antibodies to vaccine-preventable infections after CAR-T-cell therapy for B-cell malignancies. *JCI Insight*.

## ETUDES TRANSLATIONNELLES ET EXPÉRIMENTALES

P-39

## RECONSTITUTION AND LICENSING OF NATURAL KILLER CELLS FOLLOWING T-CELL REPLETE HAPLOIDENTICAL STEM CELL TRANSPLANT WITH POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE AND ANTITHYMOCYTE GLOBULIN

**JULLIEN Maxime**<sup>(1,2)</sup>, WILLEM Catherine<sup>(2,3)</sup>, SALAMEH Perla<sup>(2,3)</sup>, FERRON Enora<sup>(2,3)</sup>, PETERLIN Pierre<sup>(1)</sup>, GARNIER Alice<sup>(1)</sup>, LE BOURGEOIS Amandine<sup>(1)</sup>, GUILLAUME Thierry<sup>(1,2)</sup>, GAGNE Katia<sup>(2,3)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(1,2)</sup>, RETIÈRE Christelle<sup>(2,3)</sup>

(1) CHU de Nantes, Nantes, FRANCE ; (2) INSERM U1307 CRCI<sup>2</sup>NA, Nantes, FRANCE ; (3) Etablissement Français du Sang, Nantes, FRANCE

### INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a T-cell replete HLA-haploidentical graft (hHSCT) has become possible thanks to the administration of high doses of post-transplant cyclophosphamide (PTCy) which reduces the incidence and severity of acute (a) and chronic graft-versus-host disease (GVHD) by depleting alloreactive graft T-cells in vivo. Addition of antithymocyte globulin (ATG) to PTCy-based hHSCT has been shown to improve the anti-GVHD effect of PTCy alone. Yet, little is known regarding the immune reconstitution after hHSCT using PTCy+ATG as GVHD prophylaxis, especially regarding natural killer cells (NK) reconstitution and functionality. The main objective of this monocentric study was to evaluate early T and NK reconstitution following hHSCT with a quadruple GVHD prophylaxis combining ciclosporin, mycophenolate mofetil, PTCy and ATG.

### METHODS

All patients received a RIC regimen and PBSC as source of graft. Blood samples were collected prospectively at days (d) 30, 60 and 100 post-hHSCT. T and NK cells were analyzed by flow cytometry (FC), and the main NK subpopulations identified using unsupervised clustering (UC). NK functionality was evaluated on d100 by studying NK degranulation in coculture with myeloid or lymphoid targets, and compared to those of a cohort of 200 healthy donors (HD).

### RESULTS

Between 05/2017 and 11/2023, 42 pts (median age 60, IQR 48-66) could be evaluated, including 17 conditioned by clofarabine-busulfan RIC, 17 by clofarabine-cyclophosphamide-low dose total body irradiation (TBI) RIC and 8 by thiotepa-busulfan-fludarabine RIC. Main diagnoses included AML (55%) and MDS (14%). Median follow-up was 30 months (m), with 24m OS, DFS, NRM, and relapse rate of 75%, 65%, 9.5% and 25%, respectively, d100 grade 2-4 and grade 3-4 aGVHD rates of 9.5% and 2.5%, with no significant differences across conditioning regimens.

NK were the predominant lymphocyte population within the first 3 months post-hHSCT. T and NK reconstitution kinetics were similar between the three conditioning groups. UC identified 11 NK clusters in HD and pts. Cluster distribution differed between HD and hHSCT recipients but was identical across conditioning regimens. Predominant cluster in hHSCT recipients were NKG2A+/KIR-/CD57- (68.8 vs 25.3% in HD, adj p <10<sup>-3</sup>), and NKG2A+/KIR2DL2-3+/CD57- (7.2 vs 4.23%, adj p <10<sup>-3</sup>).

Median NK degranulation was higher against lymphoid targets in hHSCT recipients than in HD (46.8 vs 14.3%, p<10<sup>-3</sup>), but was lower against AML (10.3 vs 14.8%, p<10<sup>-3</sup>). No difference was observed across the different conditioning regimens. In HD, degranulation of KIR2DL2/3+ clusters was higher in C1+ individuals, illustrating NK licensing by KIR2DL2/3 - HLA-C1 interactions. In hHSCT recipients, only recipient HLA-C influenced KIR2DL2/3+ cluster degranulation, while donor HLA-C had no effect, suggesting that NK licensing depends on non-hematopoietic rather than peripheral blood cells.

### CONCLUSION

NK are the predominant immune cells early after PTCy+ATG hHSCT. The most represented clusters are NKG2A. While NK cytotoxicity seems higher against lymphoid targets, their reduced efficacy against myeloid malignancies emphasizes the need for tailored post-transplant immunotherapies in this setting.

P-40

## EFFET SYNERGIQUE DE L'ASSOCIATION GLUTAMINE/SITAGLIPTINE CONTRE L'ATTEINTE INTESTINALE DE MALADIE DU GREFFON L'HÔTE AIGUË CHEZ LA SOURIS APRÈS ALLOGREFFE

VANDAMME Florent<sup>(1,2)</sup>, PLET Segolène<sup>(2)</sup>, BENZEKRI Nawal<sup>(2)</sup>, SEGUY David<sup>(1,2)</sup>

(1) CHU de Lille, Service Endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques, nutrition, Lille, FRANCE ; (2) Faculté de Lille, Unité INSERM, INFINITE U1286, Lille, FRANCE

### INTRODUCTION ET BUT DE L'ÉTUDE

L'atteinte de la barrière intestinale induite par la radio/chimiothérapie précédant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) joue un rôle majeur dans le développement de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD). Chez la souris, nous avons montré que l'action intestinotrophique de la glutamine orale a un effet protecteur contre la GvHD intestinale. Récemment, une étude a montré une très faible incidence de GvHD chez des patients allogreffés recevant de la sitagliptine. Ce traitement inhibe la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) qui dégrade le glucagon-like peptide-2 (GLP-2) et participe l'activation des lymphocytes. L'objectif était d'étudier le rôle protecteur de la sitagliptine, administrée seule ou en association avec la glutamine orale, vis-à-vis des dommages intestinaux induits par le GvHD, chez la souris.

### MATÉRIEL ET MÉTHODES

Entre J-7 et J7 (sacrifice) des souris femelles B6D2F1 recevaient de la glutamine orale (Gln) et/ou de la sitagliptine par gavage (Sita) ou uniquement de l'eau de boisson (H2O). Après irradiation à J-1 par 2x450 cGy, un greffon calibré composé de 5x10<sup>6</sup> CSH et de 2x10<sup>6</sup> lymphocytes T était injecté à J0. Ce greffon était allogénique (A) ou syngénique (S), provenant respectivement de souris C57/BL6 ou B6D2F1. La consommation d'eau et de nourriture sur 24h était évaluée à J-7-J-6, J-1-J0 et J6-J7. A J7, un score clinique était coté de 0 à 10 (score le plus sévère). L'iléon était prélevé afin de mesurer la profondeur des cryptes, la hauteur des villosités et de quantifier l'apoptose au sein des cryptes par test TUNEL qui est, avec l'augmentation de leur profondeur, le marqueur caractéristique de la GvHD intestinale. La translocation bactérienne aérobie était évaluée par mise en culture des foies. Les groupes ont été comparés 2 à 2 par test de Mann-Whitney. Les résultats sont exprimés en médiane [Q1-Q3]

### RÉSULTATS

Sous traitement (A-Gln, A-Sita, A-Sita/Gln) vs. sans traitement (A-H2O), les signes d'atteinte intestinale consécutifs à la GvHD étaient diminués, avec des villosités iléales (µm) plus hautes (188 [146-206], 186 [132-205], 198 [143-209] vs. 167 [117-179], p<0,001) et une proportion d'apoptose (% t) moindre dans les cryptes (32 [31-33], 33 [25-37] et 20 [15-28] vs. 50 [47-57]), p<0,006) qui s'avéraient moins profondes (µm) (111 [66-125], 109 [64-123] et 105 [60-121] vs. 122 [65-145], p<0,008). Le Tableau 1 résume les résultats des différents groupes allogreffés (A) (n=60), comparés au groupe S-H2O (n=6).

### CONCLUSION

Individuellement, la glutamine comme la sitagliptine limitent les dommages intestinaux liés à la GvHD et leur association s'avère synergique. Cette synergie était telle que l'apoptose cryptique, la taille des villosités et la translocation bactérienne des souris A-Sita/Gln, qui étaient obligatoirement sujettes à une GvHD, étaient comparables à celles constatées chez les S-H2O qui en étaient totalement exempts. Comparées au groupe S-H2O, l'aggravation du score clinique et l'augmentation de la translocation bactérienne dans le groupe A-Sita, non constatées dans le groupe A-Gln, pourraient s'expliquer par la diminution de l'activation lymphocytaire induite par la sitagliptine qui réduirait ainsi leur réactivité en cas d'infection. La prochaine étape sera de déterminer si l'effet bénéfique et synergique de la sitagliptine sur la GvHD provient de l'effet intestinotrophique du GLP-2 et/ou de la modulation de l'alloréactivité des lymphocytes T du greffon.

	A-H2O	A-Gln	A-Sita	A-Sita/Gln
Dégradation du score clinique	↑↑↑ <sup>‡</sup>	NS	↑↑ <sup>§</sup>	↑*
Profondeur des cryptes	↑↑ <sup>§</sup>	↑*	↑*	↑*
Taille des villosités	↓↓ <sup>§</sup>	↓*	↓*	NS
Niveau d'apoptose cryptique	↑↑ <sup>§</sup>	↑*	↑*	NS
Translocation bactérienne	↑*	NS	↑*	NS

Les flèches verticales indiquent une différence statistique et son sens (\*p<0,05, §p<0,01, ‡p<0,001, NS : non significatif).

Tableau 1

## BIBLIOGRAPHIE

Farag SS, Abu Zaid M, Schwartz JE, Thakrar TC, Blakley AJ, Abonour R, et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibition for Prophylaxis of Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* 7 janv 2021;384(1):1179.

Benzekri N, Plet S, Vandamme F, Seguy D. CO07\_34: Effet d'une supplémentation orale en glutamine sur le renforcement de la barrière intestinale dans la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (GvHD). *Nutr. Clin. Metab.* 2023:(JFN de Marseille du 6 au 8 décembre 2023)

## P-41

# ÉTABLISSEMENT D'UN SCORE IMMUNOLOGIQUE PRÉDICTIF D'AGVHD APRÈS ALLOGREFFE HAPLO-IDENTIQUE AVEC PT-CY

**BERTON Guillaume**<sup>(1,2)</sup>, NYKOLYSZYN Charlotte<sup>(1)</sup>, JASELME Pauline<sup>(1)</sup>, HARBI Samia<sup>(1)</sup>, FURST Sabine<sup>(1)</sup>, GRANATA Angela<sup>(1)</sup>, BOUCHACOURT BENJAMIN<sup>(1)</sup>, PAGNUSSAT Federico<sup>(1)</sup>, RICHAUD Manon<sup>(2)</sup>, NUNES Jacques<sup>(2)</sup>, SALEM Nassim<sup>(2)</sup>, DEVILLIER Raynier<sup>(1,2)</sup>

(1) Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FRANCE ; (2) Centre de recherche en cancérologie de Marseille, Marseille, FRANCE

## INTRODUCTION

L'allo-SCT constitue la principale option curative des patients atteints d'hémopathie maligne à haut risque. Le devenir post-greffe reste insatisfaisant puisque 1/3 des patients développent des toxicités, en particulier la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) 1. Sa physiopathologie implique, pour sa forme aiguë, les contingents T naïfs CD4 et CD8 comme acteurs majeurs. A l'inverse, l'importance des cellules T régulatrices dans sa prévention est bien démontrée. Peu de données existent sur les signatures immunologiques prédictives de GVHD dans le contexte de l'allogreffe haplo-identique avec utilisation de PT-Cy.

Cette étude a eu pour objectif d'identifier des combinaisons de biomarqueurs lymphocytaires prédictifs d'aGVHD après haplo-SCT avec conditionnement RIC pour hémopathie myéloïde. Les échantillons sanguins prélevés à J30 post allogreffe de 40 patients traités à l'Institut Paoli-Calmettes ont été analysés.

## MÉTHODOLOGIE

Deux groupes de patients ont été distingués, ceux ayant et ceux n'ayant pas développé d'aGVHD de grade  $\geq 2$  après J30. La caractérisation phénotypique des échantillons a été réalisée par cytométrie spectrale. Les données générées ont été analysées après réduction de dimensionnalité. La comparaison de la quantité cellulaire des différents clusters identifiés a été réalisée par tests non paramétriques. Une analyse multivariée par régression logistique multiple a été utilisée pour évaluer les performances prédictives d'aGVHD d'un score immunologique combinant les clusters d'intérêt.

## RÉSULTATS

Le groupe « absence d'aGVHD » était constitué des échantillons de 23 patients et le groupe « aGVHD » de ceux de 17 patients. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes.

Après clustering cellulaire, l'analyse non supervisée des données du J30 a permis de mettre en évidence des différences de répartition cellulaire entre les groupes.

Un cluster de lymphocytes CD4+ EM exprimant les marqueurs d'activation PD1 et CD57 était significativement sur-représenté dans le groupe « absence d'aGVHD ». 2 clusters de TEMRA CD8+ PD1- ou low, CD57- pour l'un et CD57+ pour l'autre étaient significativement plus fréquents dans le groupe « aGVHD ».

Enfin, un cluster de cellules T régulatrices CD25+ CD127lo n'exprimant pas les marqueurs CD45RA et CCR7 était plus fréquent dans le groupe « absence d'aGVHD ». Il s'agissait de cellules très immunosuppressives, exprimant fortement FoxP3 et CD25 et n'exprimant pas PD1.

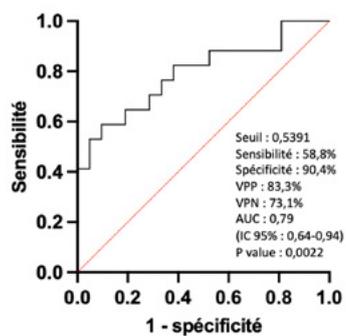
L'analyse multivariée a permis de proposer un score immunologique prédictif d'aGVHD selon un modèle basé sur la combinaison des 4 clusters :  $p/(1-p) = \exp(-0,1626 - (X1 * 0,01141) - (X2 * 0,009193) - (X3 * 0,06646) - (X4 * 0,00701))$

où X1 = quantité cellulaire de CD8+ TEMRA PD1lo CD57-, X2 = CD8+ TEMRA PD1- CD57+, X3 = CD4+ EM CD57+ PD1+ et X4 = Tregs Foxp3hi PD1-

Pour une valeur seuil de  $p=0,5391$ , ce score classait correctement 76% des patients de la cohorte selon leur risque d'aGVHD après J30 (Figure).

## DISCUSSION ET CONCLUSION

Le score immunologique proposé dans ce projet a été réalisé sur la base d'une cohorte test. Il devra être validé dans une nouvelle cohorte indépendante de patients allogreffés en haplo-identique. S'il est validé, il pourra permettre d'améliorer la prédiction du risque de développer une aGVHD. Le devenir clinique des patients considérés à « haut risque » sera alors impacté favorablement par un renforcement des mesures de suivi, voire de thérapeutiques prophylactiques adaptées.



*Courbe ROC du modèle par régression logistique multiple*

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ferrara, J. L., Levine, J. E., Reddy, P. & Holler, E. Graft-versus-host disease. 373, 12 (2009).

P-42

## CONCEPTION D'UN PROGRAMME DE REHABILITATION CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR UNE ALLOGREFFE : APPORT DE L'INTEGRATION DE L'EXPERIENCE PATIENT

CARPENTIER Elise<sup>(1)</sup>, MENARD Anne Lise<sup>(1)</sup>, LEFEL Johan<sup>(1)</sup>, FLEURY Patricia<sup>(1)</sup>, RIGAL Olivier<sup>(1)</sup>

(1) Centre de Lutte contre le Cancer Henri Becquerel, Rouen, FRANCE

### INTRODUCTION/OBJECTIF

La procédure d'allogreffe de cellule souche hématopoïétique (CSH) altère les fonctions physiques, mentale et la qualité de vie. Ces facteurs sont considérés comme des facteurs pronostics importants sur la survie post greffe. Plusieurs études suggèrent un impact positif des programmes de réhabilitations pré greffe sur les capacités physiques, psychiques et fonctionnelles. Des recommandations incitent à promouvoir le patient comme expert afin d'individualiser son parcours et optimiser son adhésion. L'objectif de cette étude est d'étudier dans quelle mesure l'expérience patient permettrait de repenser et construire un programme de réhabilitation pré greffe différent de ceux connus actuellement.

### MÉTHODE

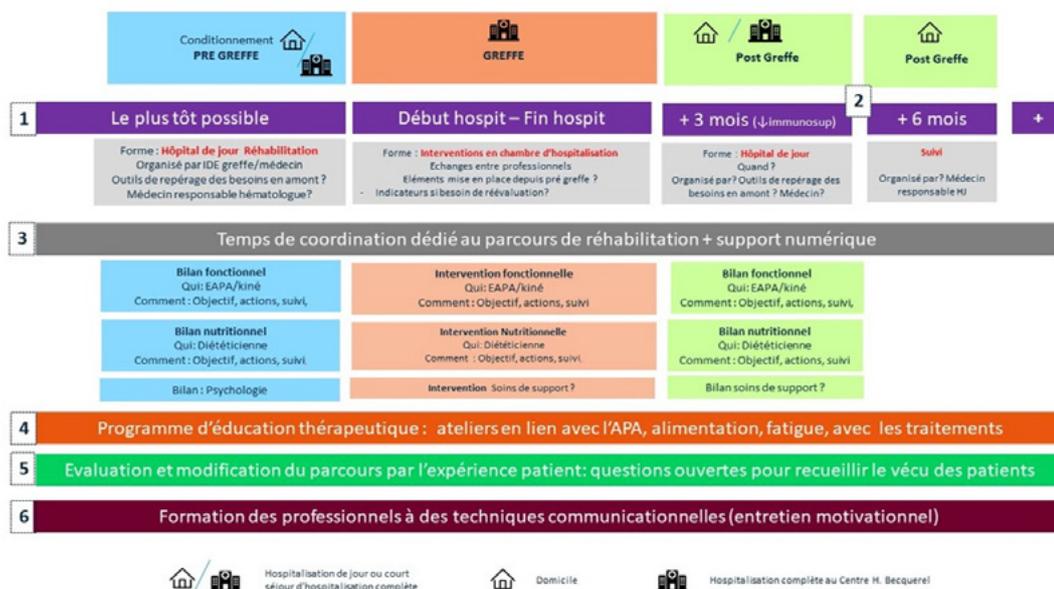
2 groupes de patients entre 50 et 65 ans ayant reçus une allogreffe de CSH entre 2019 et 2024 ont été constitués. Une première phase a permis de recueillir les déterminants du comportement liées à l'activité physique (AP) au sein d'un groupe de 11 patients, lors d'entretien semi dirigé individuel. Ces données ont été soumises à un deuxième groupe collectif de cinq patients pour validation. L'analyse descriptive des verbatims recueillis a été réalisée par le logiciel Nvivo.

### RÉSULTATS

Les bénéfices attendus (n=13), le soutien social familial (n=11), la pratique antérieure de l'activité physique (n=9) apparaissent comme des facteurs favorisant la pratique de l'activité physique pendant et après le traitement, communs à la population générale. De même, des facteurs psychosociaux impactés par la pathologie présentent des barrières à l'exercice, comme la fatigue liée au cancer (n=8) ou la perception négative de soi, par l'état de déconditionnement physique (n=8). Quatre nouveaux facteurs sont identifiés : l'accès au matériel d'AP (n=10), l'influence de l'équipe soignante (n=16) comme facteurs favorisant. Le manque de suivi sur la pratique d'AP, en dehors du temps d'hospitalisation (n=10) ainsi que la notion de maillage territorial insuffisant dans l'accès à l'AP (n=8) sont identifiés comme facteur limitant. L'intégration de ces éléments liés à la pratique de l'AP régulière, avant, pendant et après une allogreffe, a conduit à 6 modifications de l'organisation du parcours de soins initialement proposé (**tableau**).

### CONCLUSION

L'intégration de l'expérience patient, est un des moyens de percevoir de nouveaux déterminants. Dans l'avenir, ceux-ci sont à prendre dans la conception des programmes de réhabilitation pré-greffe, afin d'optimiser la capacité fonctionnelle des patients avant la greffe. Des études prospectives devront être menées.



Programme de réhabilitation final, intégrant six modifications de l'organisation du parcours de soins initialement proposé.

P-43

## FAISABILITÉ DE L'UTILISATION D'UN QUESTIONNAIRE DE REPERAGE DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES CHEZ LES PATIENTS AVEC HEMOPATHIE MALIGNE

MICHEL Antoine<sup>(1)</sup>, HOUOT Roch<sup>(1)</sup>, PARIS Christophe<sup>(1)</sup>, **SAADE Anastasia**<sup>(1)</sup>

(1) CHU de RENNES, RENNES, FRANCE

### INTRODUCTION/OBJECTIF

Plusieurs expositions professionnelles (benzène, pesticides, rayonnements ionisants, 1,3-butadiène, formaldéhyde...) sont susceptibles d'être à l'origine de d'hémopathies malignes et certaines d'entre-elles peuvent être prises en charge au titre d'une maladie professionnelle (MP) par la Sécurité Sociale. Dans cet objectif, il est recommandé de réaliser une consultation de pathologie professionnelle, lors de la prise en charge multidisciplinaire de ces patients. En pratique toutefois, la consultation de pathologies professionnelles n'est pas proposée systématiquement à tous les patients souffrant d'une hémopathie maligne et un sous-diagnostic de pathologies professionnelles est rapporté.

Dans ce contexte, nous proposons d'évaluer la faisabilité d'utiliser un questionnaire de repérage des expositions professionnelles susceptibles d'être à l'origine d'une hémopathie maligne pour permettre une meilleure orientation des patients en consultation spécialisée de pathologies professionnelles.

### MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, de faisabilité, réalisée en 2023 sur une période de 3 mois. Un auto-questionnaire de repérage des expositions professionnelles, validé par des experts en hygiène industrielle, a été distribué systématiquement aux patients venant en consultation de suivi d'hématologie. Le projet a été validé par le comité d'éthique.

### RÉSULTATS

Un total de 97 patients a complété le questionnaire en salle d'attente, dont 56 avec une hémopathie maligne (2 LAL, 3 LAM, 2 LH, 7 LMC, 24 LNH, 10 MM, et 8 autres). Les patients avaient un âge médian de 58 ans, 30 étaient des hommes (54%). Seize patients (29%) ont déclaré une exposition professionnelle (7 aux pesticides, 5 au benzène, 2 aux rayonnements ionisants ; 1 au trichloréthylène et 1 au 1,3-butadiène). Seuls 9 patients sur 16 ont rapporté une durée d'exposition (>1 an : 1, 1 à 10 ans :4 et >10 ans :4). Seuls 4 patients pensaient que leur maladie avait potentiellement une origine professionnelle. Aucun patient n'a été adressé en pathologie professionnelle par son hématologue.

Les hématologues ont rapporté que la mise en place qu'un questionnaire de dépistage en salle attente a généré de nombreuses interrogations chez les patients et de l'anxiété.

Discussion. Il existe un sous-diagnostic de l'étiologie professionnelle des hémopathies malignes, qui s'explique en partie par un manque d'information des médecins et des patients sur les possibilités de prise en charge en MP. La mise en place d'un questionnaire en salle

d'attente de consultations d'hématologie semble être un bon compromis entre l'absence d'accompagnement et une consultation spécialisée en pathologie professionnelle réalisée d'emblée. Des informations claires, à destination des médecins et des patients sur les objectifs du repérage doivent toutefois accompagner ce dispositif.

## CONCLUSION

Un questionnaire de repérage des expositions professionnelles pourrait être pertinent afin d'orienter le patient souffrant d'une hémopathie maligne vers une consultation de pathologies professionnelles.

## P-44

# FIN DE VIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPATHIE : EXPÉRIENCE DE L'UNITÉ D'HÉMATOLOGIE ADOLESCENTS ET JEUNES ADULTES DE L'HÔPITAL SAINT LOUIS

HADIDA Victoria<sup>(1)</sup>, CHAMOIX Rachelle<sup>(1)</sup>, LEBEL Audrey<sup>(1)</sup>, GROS Lucile<sup>(1)</sup>, DARRAZI Abdelaziz<sup>(1)</sup>, FOURMONT Aude Marie<sup>(2)</sup>, JESTIN Matthieu<sup>(1)</sup>, DHÉDIN Nathalie<sup>(1)</sup>, RABIAN Florence<sup>(1)</sup>, BOISSEL Nicolas<sup>(1)</sup>, **CHEVILLON Florian<sup>(1)</sup>**

(1) Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE ; (2) Hôpital Hotel Dieu, Nantes, FRANCE

## INTRODUCTION

Le taux de survie des adolescents et jeunes adultes (AJA) de 15 à 25 ans atteints de cancer est estimé à 88% à 5 ans. En l'absence de traitement curatif, des soins palliatifs (SP) peuvent être instaurés. L'accès à une équipe de SP et l'intensité des soins sont des facteurs influençant la qualité de fin de vie<sup>1,2</sup>. Nous rapportons l'expérience du service d'hématologie AJA de l'hôpital Saint Louis sur la prise en charge de fin de vie des AJA.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant les patients suivis dans l'unité décédés entre 2020 et 2023. Les données ont été recueillies par l'analyse des dossiers médicaux. Pour évaluer la qualité de fin de vie, nous rapportons les scores HI-EOL2 (high intensity end of life, réalisation d'une chimiothérapie intraveineuse dans les 14 jours précédant le décès ou > 1 hospitalisation en soins intensifs ou > 1 passage aux urgences ou > 1 hospitalisation dans les 30 jours précédant le décès) et MI-EOL2 (most intensive end of life, survenue dans les 30 jours précédant le décès d'une intubation, hémodialyse, réanimation cardio respiratoire ou par le décès en unité de soins intensifs) pour chaque patient.

## RÉSULTATS

Trente neuf patients ont été inclus. Les patients étaient suivis pour une leucémie aigue (84,6%), un lymphome (7,7%) ou une hémopathie non maligne (7,7%). La médiane d'âge au diagnostic était 17 ans (1-26) et 19 ans (15-30) au décès. Les patients avaient reçu en médiane 3 lignes de traitement et étaient réfractaires à la dernière ligne dans 67% des cas. Vingt-deux patients avaient été allogreffés. Dix-sept présentaient une rechute post allogreffe avec un délai médian de 4 mois (2,5-38,6). Le délai médian entre l'allogreffe et le décès était de 7,5 mois (0,5-108).

La principale cause de décès était la progression de l'hémopathie (19/39 patients).

Pour 30 patients une décision de SP a été actée dans le dossier médical. Les 9 autres patients sont décédés de manière non attendue. Le délai médian entre la décision de SP et le décès était de 25 jours (2-180). Parmi les 30 patients en soins palliatifs, 19 ont rencontré l'équipe mobile de soins palliatifs (EMSP), une hospitalisation palliative (HAD) a été mise en place pour 12 d'entre eux. Un seul patient a été hospitalisé en unité de soins palliatifs (USP).

Dix-neuf patients (49%) avaient un critère HI-EOL, 10 (26%) un critère MI-EOL. Parmi les patients en SP, 12/30 avait un critère HI-EOL, 3/30 un critère MI-EOL. Parmi les patients non en SP, 7/9 avait un critère HI-EOL et 7/9 un critère MI-EOL. L'implication de l'EMSP tendait à diminuer le risque d'avoir un critère HI-EOL (p 0,05).

Trente-cinq patients sont décédés à l'hôpital dont 23 dans l'unité, 4 à domicile. Le lieu de décès souhaité a été exprimé par 14 patients (domicile pour 9/14, hôpital pour 5/14). Il y avait une concordance entre le lieu souhaité et le lieu réel du décès pour 8/14 patients.

## DISCUSSION/CONCLUSION

La décision de SP est souvent prise dans le dernier mois de vie des patients AJA atteints d'hémopathie du fait de la rapidité d'évolution des pathologies. Malgré la prise en charge palliative, 40% des patients présentaient un critère HI EOL. L'implication de l'EMSP pourrait permettre de diminuer l'intensité des soins et la qualité de fin de vie. La majorité des patients décèdent dans le service malgré un souhait exprimé de décès à domicile et la mise en place d'HAD palliative, les USP sont peu sollicitées soulignant le manque de structure adaptée aux AJA.

**BIBLIOGRAPHIE**

- <sup>1</sup>. Upshaw NC, Roche A, Gleditsch K, Connelly E, Wasilewski-Masker K, Brock KE. Palliative care considerations and practices for adolescents and young adults with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(1):e28781
- <sup>2</sup>. Revon-Rivière G, Pauly V, Baumstarck K, Bernard C, André N, Gentet JC, et al. High-intensity end-of-life care among children, adolescents, and young adults with cancer who die in the hospital: A population-based study from the French national hospital database. *Cancer*. 2019;125(13):2300?8

# PARTENAIRES

La SFGM-TC tient à remercier tout particulièrement les partenaires du congrès pour leur soutien.

## PARTENAIRE DIAMANT



## PARTENAIRE PLATINE



## PARTENAIRES OR



## PARTENAIRES ARGENT



## PARTENAIRE BRONZE



## AUTRES PARTENAIRES / EXPOSANTS

