

LIVRE DES RÉSUMÉS

15-17 NOVEMBRE 2023

SFGM-TC 2023

Lille
Grand Palais



SOMMAIRE

RÉSUMÉS DES COMMUNICATIONS ORALES	3
CO-I-1 RETOUR D'EXPERIENCE APRES UN AN D'OUVERTURE DU PREMIER SERVICE MIXTE DE MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION (MPR) ET D'HEMATOLOGIE DANS UN CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE AUX HOSPICES CIVILS DE LYON (HCL) GILIS Lila	3
CO-I-2 IMPACT OF PRETRANSPLANT SERUM FERRITIN AND HEPICIDIN LEVELS ON OUTCOMES AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION PIROTTE Michelle	4
CO-I-3 PREMIERS RESULTATS DE L'ETUDE DE PHASE 3 CARTITUDE-4 : CILTA-CEL COMPARE AUX TRAITEMENTS STANDARDS (PVD OU DPD) CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE REFRACTAIRE AU LENALIDOMIDE MOREAU Philippe	8
CO-I-4 ETUDE DES INJECTIONS DE LYMPHOCYTES DU DONNEUR EN PRÉEMPTIF DE LA RECHUTE APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES : EFFICACITÉ, TOLÉRANCE, ET IDENTIFICATION D'UN PROFIL PATIENT RÉPONDEUR LE GRAND Sophie	9
CO-I-5 ALLOGENIC HEMATOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATION (HSCT) FOR CHILDREN WITH SICKLE CELLS DISEASE WITH REDUCED TOXICITY CONDITIONING REGIMEN WITH BUSULFAN AND FLUDARABIN CASTELLE Martin	13
CO-II-1 ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES CHEZ LES PATIENTS ADOLESCENTS ET ADULTES ATTEINTS DE DREPANOCYTOSE : EXPERIENCE DE L'UNITE D'HEMATOLOGIE ADOLESCENTS JEUNES ADULTES DE L'HOPITAL SAINT LOUIS. PARIS DHEDIN Nathalie	14
CO-II-2 EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL FOR TRANSFUSION-DEPENDENT? - THALASSEMIA AND SEVERE SICKLE CELL DISEASE CAVAZZANA Marina	16
CO-II-3 MISE EN PLACE DU PROGRAMME D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE BOOST EN BOURGOGNE FRANCHE COMTE POUR LES PATIENTS PORTEURS D'ALLOGREFFE DE CELLULES HÉMATOPOÏÉTIQUES : LES DÉBUTS ET PERSPECTIVES CUENOT Carole	17
CO-II-4 ALLOPIPE PROVIDES NEW INSIGHTS IN ALLOREACTIVITY AND RELATED IMMUNE PROCESSES DHUYSER Adèle	18
CO-II-5 INTÉRÊT DU TRAITEMENT CYTORÉDUCTEUR AVANT ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS LES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES PÉDIATRIQUES, UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE LA SFGM-TC LE CALVEZ Baptiste	19
CO-III-1 ON BEHALF OF THE SFGM-TC: REAL-LIFE USE OF THIRD-PARTY VIRUS SPECIFIC T-CELL TRANSFER IN IMMUNOCOMPROMISED TRANSPLANTED PATIENTS HAZANE LEROYER Esther	20
CO-III-2 INTENSITE DES SOINS MEDICAUX EN FIN DE VIE DES PATIENTS DECEDES APRES UNE ALLOGREFFE POUR UNE LEUCEMIE AIGUË EVOLUTIVE : UNE ETUDE DE COHORTE RETROSPECTIVE BAUSCHERT Loïc	23
CO-III-3 COMPARISON OF TWO REDUCED INTENSITY CONDITIONING REGIMENS (CLO-BALTIMORE VS THIOTEPA-BUSULFAN-FLUDARABINE) IN ADULTS RECEIVING PERIPHERAL BLOOD STEM CELL HAPLOIDENTICAL TRANSPLANTATION FOR MYELOID MALIGNANCIES: A RETROSPECTIVE STUDY OF THE SFGM-TC JULLIEN Maxime	24
CO-III-4 TNF-ALPHA PRIMING OF HUMAN REGULATORY T CELLS DOES NOT INCREASE THEIR ABILITY TO PREVENT XENOGENEIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE BEGUIN Charline	27
CO-III-5 ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IS EFFECTIVE FOR PATIENTS WITH ADULT T CELL LEUKEMIA/ LYMPHOMA AND CAN ERADICATE HTV-1 INFECTION: A RETROSPECTIVE MONOCENTRIC STUDY MARCAIS Ambroise	28
POSTERS	30
Allogreffe clinique adulte	30
Allogreffe clinique pédiatrie	55
Autogreffe	56
Thérapie cellulaire et médicaments de thérapie innovante dans le contexte de la greffe de CSH	62
CAR-T cells	69
Etudes translationnelles et expérimentales	70
Soins de support, sciences infirmières et paramédicales	83
PARTENAIRES	86

RÉSUMÉS DES COMMUNICATIONS ORALES

CO-I-1

RETOUR D'EXPERIENCE APRES UN AN D'OUVERTURE DU PREMIER SERVICE MIXTE DE MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION (MPR) ET D'HEMATOLOGIE DANS UN CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE AUX HOSPICES CIVILS DE LYON (HCL)

GILIS Lila⁽¹⁾, GHERGUS Dana⁽¹⁾, CHRISTOPHE Laure⁽²⁾, GHESQUIERES Hervé⁽³⁾, JACQUIN-COURTOIS Sophie⁽²⁾

(1) Centre Hospitalier Lyon Sud / Hôpital Henry Gabrielle ; Hospices civils de Lyon, Pierre-Bénite, FRANCE ; (2) Hôpital Henry Gabrielle ; Hospices civils de Lyon, Saint-Genis-Laval, FRANCE ; (3) Centre Hospitalier Lyon Sud ; Hospices civils de Lyon, Pierre Bénite, FRANCE

INTRODUCTION

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques et plus récemment les CAR T cells sont des procédures fréquentes et réalisables chez des patients de plus en plus âgés et comorbides mais dont l'hospitalisation prolongée génère fatigue et déconditionnement.

Aux HCL, en fin d'hospitalisation, selon leur degré de déconditionnement et leur capacité de récupération, les patients retournent à domicile ou sont adressés dans des services de Soins Médicaux et de Réadaptation (SMR) non spécifiques, avec des venues itératives en hôpital de jour ou en consultation d'hématologie. Le séjour en hématologie est fréquemment prolongé le temps d'obtenir une récupération physique compatible avec le retour au domicile ou d'avoir une place disponible en SMR.

Pour pallier ce déficit de structure d'aval adaptée, nous avons ouvert en septembre 2022 un service de MPR spécialisé pour les patients d'hématologie au sein de l'Hôpital Henry Gabrielle (HCL), sous la forme d'une expérimentation de 5 lits, avec une supervision médicale double de MPR et d'hématologie.

OBJECTIF

Faire un retour d'expérience sur la typologie des patients accompagnés, les bénéfices de cette prise en charge et les organisations médicale et paramédicale du service.

L'accompagnement en rééducation est fait systématiquement en kinésithérapie, ergothérapie, psychomotricité et selon les besoins, en orthophonie et en activité physique adaptée. Le suivi hématologique est réalisé dans le service avec la possibilité d'administrer des traitements spécifiques (thérapies ciblées, immunosuppresseurs, transfusions globulaires...).

RÉSULTATS

Depuis l'ouverture du service, nous avons accueilli 28 patients (15 leucémies aiguës/myélodysplasies ; 10 lymphomes ; 2 myélofibroses et une aplasie médullaire). Il s'agissait de suites d'allogreffe pour 13 d'entre eux, post-autogreffe pour 2, post-CAR T cells pour 5 et en intercure de chimiothérapie pour 8.

Parmi les bénéfices au premier plan, on constate une augmentation de la masse musculaire, une amélioration de la tolérance à l'effort, une reprise globale de la confiance en soi et de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne engendrant une meilleure qualité de vie au retour à domicile.

Les hématologues réalisent les suivis clinico-biologiques sur place en parallèle des séances de rééducation ce qui permet des sorties plus précoces du service d'hématologie. Les complications sont prises en charge dans le service de MPR sans transfert en hématologie.

CONCLUSION

Ce retour d'expérience montre que la prise en charge de patients d'hématologie précocement après un traitement intensif pour réhabilitation dans un service à double spécialité MPR et hématologie est réalisable et bénéfique pour les patients et invite au développement de services analogues. L'augmentation du nombre de lits dans notre service est envisagée à court terme ce qui permettra d'élargir nos indications, notamment sur la pré-habilitation et de réaliser des études prospectives à plus grande échelle.

CO-I-2

IMPACT OF PRETRANSPLANT SERUM FERRITIN AND HEPcidIN LEVELS ON OUTCOMES AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

PIROTTE Michelle^(1,2), FILLET Marianne⁽³⁾, SEIDEL Laurence⁽⁴⁾, WILLEMS Evelyne⁽¹⁾, SERVAIS Sophie^(1,2), BARON Frédéric^(1,2), BEGUIN Yves^(1,2)

(1) Département d'Hématologie, Hôpital Universitaire, Liège, BELGIQUE ; (2) Laboratoire d'hématologie, Institut GIGA, Université, Liège, BELGIQUE ; (3) Laboratoire d'Analyse des Médicaments, Université, Liège, BELGIQUE ; (4) Département de Biostatistique et de Médico-économie, Hôpital Universitaire et Université, Liège, BELGIQUE

INTRODUCTION

Des taux élevés de ferritine pré-transplantation sont associés à des survies globale (OS¹⁻⁴ et sans progression (PFS¹⁻³ réduites ainsi qu'à un risque infectieux élevé⁴⁻⁶. L'hepcidine, régulateur du métabolisme du fer, a été peu étudiée dans les allogreffes, avec un impact incertain sur la survie et les infections⁷⁻¹⁰. Nous explorons l'association entre ferritine et hepcidine pré-greffe avec l'OS, la PFS, les infections, et la GVHD chez 502 patients.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

502 patients allogreffés au CHU de Liège ont été inclus (**Tableau 1**). Les taux d'hepcidine (par spectrométrie de masse) et de ferritine pré-greffe ont été analysés par régression linéaire univariée et multivariée. Les patients ont été regroupés en quartiles en fonction des valeurs d'hepcidine et de ferritine. L'OS et la PFS, l'incidence des infections et de la GVHD ont été estimées par Kaplan-Meier, comparées entre sous-groupes (test de log-rank), et analysés dans des modèles de Cox multivariés.

RÉSULTATS

Les taux médians d'hepcidine pré-greffe étaient de 25.13 ng/mL et ceux de ferritine 1,083 ng/mL, avec un pic médian de ferritine de 3,419 ng/ml dans les 100 premiers jours après transplantation. La ferritine, la CRP, le nombre de transfusions de globules rouges, l'HCT-CI, l'âge, et le nombre de lignes de traitement étaient associés de manière indépendante à des taux élevés d'hepcidine pré-greffe ($R^2 = 0,44$, $p < 0,0001$). Les taux pré-greffe de ferritine étaient positivement associés à l'hepcidine prégreffe, à la saturation de la transferrine, aux ALAT, à la créatinine, au nombre de transfusions de globules rouges et de plaquettes, et négativement avec l'hémoglobine et le type de diagnostic ($R^2=0.71$, $p < 0.0001$).

L'OS et la PFS étaient significativement plus faibles dans le groupe Q4-hepcidine ($p < 0,0001$ & $p = 0,0006$) et le groupe Q4-ferritine ($p < 0,0001$ & $p = 0,0003$) par rapport aux autres groupes (**Figure 1**). Les taux élevés de ferritine étaient associés à une diminution de l'OS et de la PFS en univarié. En analyse multivariée, la ferritine était significativement corrélée avec une survie diminuée, contrairement à l'hepcidine (**Tableau 2A-B**).

Les taux élevés de ferritine étaient également associés à un risque accru d'infections post-transplantation (**Tableau 2 C**), tandis que l'hepcidine n'avait pas d'effet significatif sur ce paramètre (**Figure 2**). Aucune association significative n'a été observée entre les 2 paramètres et l'incidence de la GVHD aiguë ou chronique.

DISCUSSION

La corrélation entre hepcidine et ferritine pré-transplantation est complexe. Les taux de ferritine et d'hepcidine pré-greffe sont non seulement des marqueurs de surcharge en fer suite aux transfusions antérieures, mais dépendent également d'autres facteurs reflétant les comorbidités du patient (inflammation, insuffisance rénale, cytolysse hépatique, anémie et comorbidités globales) et la maladie hématologique sous-jacente. Les taux élevés de ferritine sont associés à des issues défavorables, notamment une OS et une PFS réduites et un risque accru d'infections.

CONCLUSION

Une ferritine élevée avant transplantation est plus fortement liée à des résultats défavorables après allogreffe qu'une hepcidine augmentée. Cette étude met en lumière la complexité du métabolisme du fer et son impact sur les résultats après allogreffe, soulignant la nécessité de tenir compte de multiples variables biologiques et cliniques dans le pronostic des greffes.

Age (years) M ± SD		48 ± 17
Sex	Male	313 (62%)
	Female	189 (38%)
Performance status (PS)	0	90 (18%)
	1	325 (65%)
	2	87 (17%)
Time between diagnostic and transplantation (days) M ± SD		812 ± 1160
Disease	Acute leukemia	185 (37%)
	MDS	67 (13%)
	MPN	36 (7%)
	Lymphoid malignancy	184 (37%)
	Other	30 (6%)
Disease Risk Index (DRI) [47]	Low	91 (18%)
	Intermediate	226 (45%)
	High	153 (30%)
	Very high	23 (5%)
	Not applicable	9 (2%)
Number of treatment lines	0	52 (10%)
	1	170 (34%)
	2 or 3	183 (36%)
	≥4	97 (20%)
Number of pretransplant RBC transfusions M ± SD		19 ± 22
Number of pretransplant platelet transfusions M ± SD		16 ± 20
Comorbidity score (HCT-CI) [7]	0	243 (48%)
	1-2	142 (29%)
	≥3	117 (23%)
Transplant number	First transplant	344 (69%)
	2nd or 3rd transplant	158 (31%)
Conditioning	Myeloablative	195 (39%)
	Non myeloablative	307 (61%)
ATG	No	403 (80%)
	Yes	99 (20%)
GVHD prophylaxis	CNI ± MMF	302 (60%)
	CNI ± MTX	83 (17%)
	CNI ± other	117 (23%)
Source of stem cells	Peripheral blood	459 (91%)
	Bone marrow	22 (4%)
	Cord blood	21 (4%)
CD34+ cell dose (10 ⁶ /Kg) M ± SD		5.37 ± 4.16
Donor age (years) M ± SD		37 ± 15
Donor relationship and HLA	Related 10/10	174 (35%)
	Related HLA-mismatched	28 (5%)
	Unrelated 10/10	174 (35%)
	Unrelated HLA-mismatched	126 (25%)
ABO compatibility	Identical	278 (56%)
	Major mismatch	102 (20%)
	Minor mismatch	98 (20%)
	Major + minor mismatch	23 (4%)
	unknown	1 (0.2%)
Donor sex match	F donor > M recipient	120 (24%)
	Other	382 (76%)
Recipient/donor CMV status	Recipient - /donor -	142 (28%)
	Recipient + /donor -	160 (32%)
	Recipient - /donor +	55 (11%)
	Recipient + /donor +	145 (29%)

M: mean; SD: standard deviation; MDS: myelodysplastic syndrome; MPN: myeloproliferative neoplasm; RBC: red blood cells; PBSC: peripheral blood stem cells; ATG: anti-thymocyte globulin; GVHD: graft-versus-host disease; CNI: calcineurin inhibitor; MMF: mycophenolate mofetil; MTX: methotrexate; F: female; M: male; CMV: cytomegalovirus

Table 1: Pretransplant patient clinical characteristics (N=502)

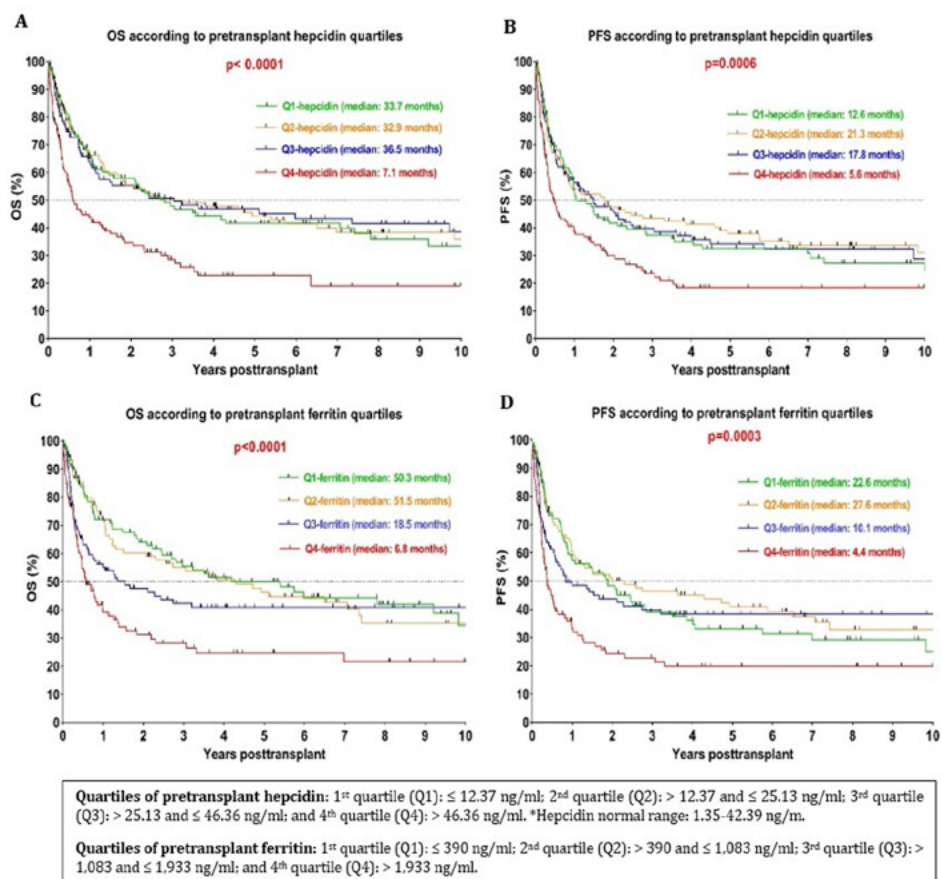


Figure 1: Survival outcome after allogeneic HSCT: Long-term overall survival (A and C) and long-term PFS (B and D) in patients stratified by pretransplant serum hepcidin quartiles (A and B) or pretransplant serum ferritin quartiles (C and D).

A) Multivariate analysis of 10-year overall survival				
Significant parameters	P value	Hazard Ratio	95% Confidence Limits	
Serum ferritin on day 0	<0.0001	1.46	1.25	1.71
Serum iron on day 0	0.046	0.68	0.47	0.99
Pretransplant total bilirubin	0.02	1.45	1.07	1.96
ALAT on day 0	0.03	0.81	0.67	0.99
Age	0.0001	1.02	1.01	1.03
DRI score	<0.0001	1.50	1.23	1.83

B) Multivariate analysis of 10-year PFS				
Significant parameters	P value	Hazard Ratio	95% Confidence Limits	
Neutrophils on day 0	0.008	1.27	1.07	1.52
CRP on day 0	0.02	1.14	1.02	1.27
Pretransplant total bilirubin	0.01	1.43	1.08	1.90
Age	0.01	1.01	1.00	1.02
Performance status score	0.02	1.35	1.04	1.75
DRI score	<0.0001	1.68	1.38	2.05

C) Multivariate analysis of time to first infection				
Significant parameters	P value	Hazard Ratio	95% Confidence Limits	
Ferritin on day 0	0.04	1.16	1.01	1.33
Sex (F vs M)	0.003	1.56	1.17	2.08
Type of conditioning (NMA vs MA)	<0.0001	0.20	0.15	0.28
Unrelated 10/10 vs HLA identical sibling donor	0.01	1.57	1.10	2.23
Unrelated HLA-mismatched vs HLA identical sibling donor	0.0002	1.96	1.37	2.80

Other parameters were included into the model but were found not significant in multivariate analyses:

A) performance status, number of treatment lines, HCT-CI score, donor, CMV status, mycotic prophylaxis; pretransplant RBC and platelet transfusions, hepcidin, ferritin, CRP, creatinine, Hb and platelets; CRP, creatinine, total bilirubin, Hb and platelets on day 0.

B) number of treatment lines, HCT-CI, type of donor, mycotic prophylaxis, CMV status; pretransplant RBC and platelet transfusions, hepcidin, ferritin, CRP, creatinine and Hb; ferritin, serum iron, Hb, platelets, lymphocytes, creatinine, and total bilirubin on day 0.

C) age, sex, PS, BMI, diagnosis, DRI, delay between diagnosis and transplant, number of treatment lines, transplant number, HCT-CI score, donor age, type of transplant, bone marrow purging, use of ATG, GVHD prophylaxis, mycotic prophylaxis, CD34+ cell dose; pretransplant RBC and platelet transfusions, ferritin, serum iron, T_{sat}, uric acid, Hb, platelets and lymphocytes; ferritin, T_{sat}, Hb, neutrophils, lymphocytes, total bilirubin, ALAT, creatinine, CRP and uric acid on day 0.

Table 2: Cox proportional-hazard model of parameters (that had a p-value <0.15 in univariate analyses) impacting overall survival at 10 years (A), progression-free-survival at 10 years (B) and time to first infection (C) after allogeneic HSCT.

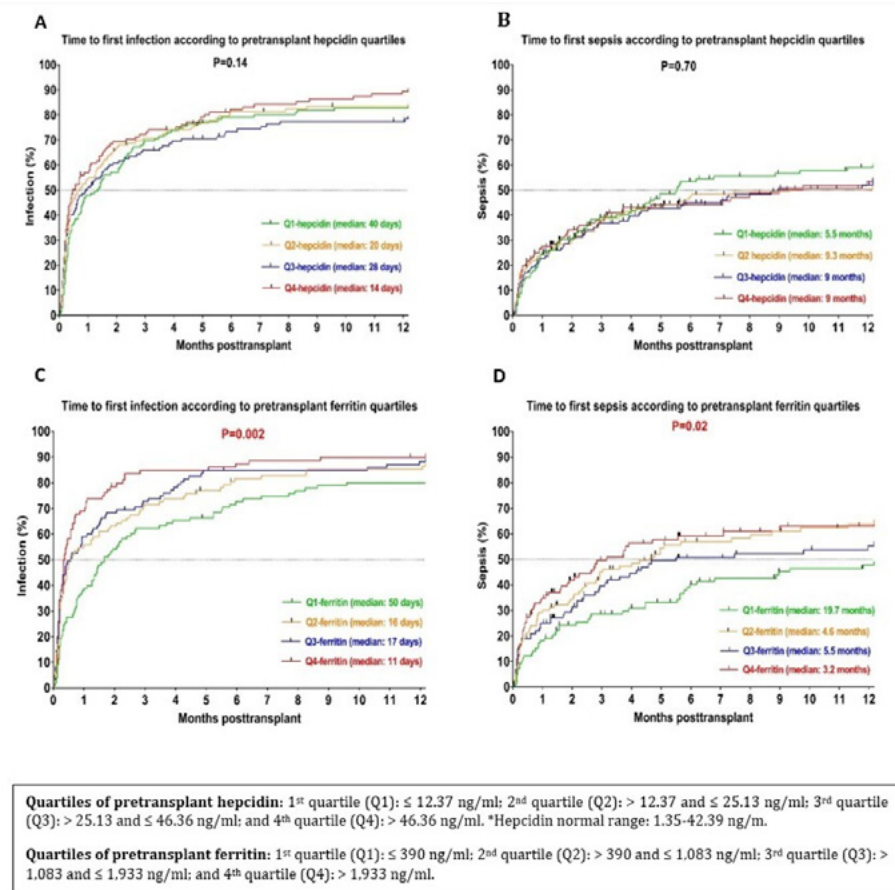


Figure 2: Time to first infection (A and C) or first sepsis (B and D) after allogeneic HSCT in patients stratified by pretransplant serum hepcidin quartiles (A and B) or pretransplant serum ferritin quartiles (C and D).

BIBLIOGRAPHIE

- Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109(10):4586-8.
- Yan Z, Chen X, Wang H, Chen Y, Chen L, Wu P, et al. Effect of pre-transplantation serum ferritin on outcomes in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(27):e10310.
- Maradei SC, Maiolino A, de Azevedo AM, Colares M, Bouzas LF, Nucci M. Serum ferritin as risk factor for sinusoidal obstruction syndrome of the liver in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2009;114(6):1270-5.
- Kataoka K, Nannya Y, Hangaishi A, Imai Y, Chiba S, Takahashi T, et al. Influence of pretransplantation serum ferritin on nonrelapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(2):195-204.
- Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, Dagus A, Patane K, Ito J, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(12):799-805.
- Kanda J, Mizumoto C, Ichinohe T, Kawabata H, Saito T, Yamashita K, et al. Pretransplant serum ferritin and C-reactive protein as predictive factors for early bacterial infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(2):208-16.
- Kanda J, Mizumoto C, Kawabata H, Tsuchida H, Tomosugi N, Matsuo K, et al. Serum hepcidin level and erythropoietic activity after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2008;93(10):1550-4.
- Ak? SZ, Pa?ao?lu H, Ye?in ZA, Suyan? E, Demirta? CY, Ozkurt ZN, et al. Impact of prohepcidin levels and iron parameters on early post-transplantation toxicities. *Hematology*. 2011;16(5):284-90
- Eisfeld AK, Westerman M, Krahl R, Leiblein S, Liebert UG, Hehme M, et al. Highly Elevated Serum Hepcidin in Patients with Acute Myeloid Leukemia prior to and after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Does This Protect from Excessive Parenchymal Iron Loading? *Adv Hematol*. 2011;2011:491058.
- Sakamoto S, Kawabata H, Kanda J, Uchiyama T, Mizumoto C, Kitano T, et al. High pretransplant hepcidin levels are associated with poor overall survival and delayed platelet engraftment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Med*. 2017;6(1):120-8.

CO-I-3

PREMIERS RESULTATS DE L'ETUDE DE PHASE 3 CARTITUDE-4 : CILTA-CEL COMPARE AUX TRAITEMENTS STANDARDS (PVD OU DPd) CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE REFRACTAIRE AU LENALIDOMIDE

MOREAU Philippe⁽¹⁾, YONG Kwee⁽²⁾, HARRISON Simon⁽³⁾, MATEOS María-Victoria⁽⁴⁾, DHAKAL Binod⁽⁵⁾, VAN DE DONK Niels Qcj⁽⁶⁾, SIDANA Surbhi⁽⁷⁾, POPAT Rakesh⁽⁸⁾, LENDVAI Nikoletta⁽⁹⁾, LONARDI Carolina⁽¹⁰⁾, SLAUGHTER Ana⁽¹¹⁾, SCHECTER Jordan M⁽⁹⁾, LI Katherine⁽¹²⁾, ZUDAIRE Enrique⁽¹²⁾, CHEN Diana⁽¹³⁾, GILBERT Jane⁽¹⁴⁾, YEH Tzu-Min⁽⁹⁾, PACAUD Lida⁽¹⁵⁾, PATEL Nitin⁽¹⁵⁾, SAN-MIGUEL Jesús⁽¹⁶⁾, EINSELE Hermann⁽¹⁷⁾

(1) Service d'hématologie clinique, Hôpital Universitaire Hôtel-Dieu, Nantes, FRANCE ; (2) University College London Cancer Institute, London, ROYAUME-UNI ; (3) Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, AUSTRALIE ; (4) University Hospital of Salamanca/IBSAL/CIC/CIBERONC, Salamanca, ESPAGNE ; (5) Medical College of Wisconsin, Milwaukee, ETATS-UNIS ; (6) Amsterdam University Medical Center, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, PAYS-BAS ; (7) Stanford University School of Medicine, Stanford, ETATS-UNIS ; (8) University College London Hospitals, NHS Foundation Trust, London, ROYAUME-UNI ; (9) Janssen Research & Development, Raritan, ETATS-UNIS ; (10) Janssen, Buenos Aires, ARGENTINE ; (11) Cilag GmbH International, Zug, SUISSE ; (12) Janssen Research & Development, Spring House, ETATS-UNIS ; (13) Janssen Research & Development, Shanghai, CHINE ; (14) Janssen Research & Development, High Wycombe, ROYAUME-UNI ; (15) Legend Biotech USA Inc., Somerset, ETATS-UNIS ; (16) University of Navarra, Pamplona, ESPAGNE ; (17) Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, ALLEMAGNE

INTRODUCTION

CARTITUDE-4 est une étude internationale de phase 3, randomisée et contrôlée (NCT04181827) comparant le ciltacabtagène autoleucel (cilta-cel), un traitement CAR-T ciblant le BCMA avec deux domaines de liaison, aux traitements standards (SOC ; pomalidomide, bortézomib et dexaméthasone [PVD] ou daratumumab, pomalidomide et dexaméthasone [DPd]) chez des patients atteints de myélome multiple réfractaire au légalidomide.

MÉTHODES

Les patients éligibles avaient reçu 1 à 3 lignes de traitements antérieurs, comprenant un IP et un IMID, et étaient réfractaires au légalidomide. Après l'aphérèse, les patients randomisés dans le bras cilta-cel ont reçu un traitement d'attente PVD ou DPd (au choix du médecin), puis une perfusion de cilta-cel 5 à 7 jours après la lymphodéplétion. Dans le bras SOC, les patients ont reçu PVD ou DPd jusqu'à progression de la maladie. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression dans la population en intention de traiter (randomisée).

RÉSULTATS

419 patients ont été randomisés (cilta-cel, n=208 ; SOC, n=211 [PVD, n=28 ; DPd, n=183]). 176 patients ont reçu cilta-cel comme traitement de l'étude, 20 autres patients l'ont reçu après progression sous traitement d'attente, et 208 patients ont reçu le SOC. Il n'y a pas eu d'échec de fabrication. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les 2 bras (cilta-cel versus SOC : 59% vs 63% de patients à haut risque cytogénétique [dont le gain/amp 1q] ; 50% vs 46% de patients réfractaires à l'IP ; 24% vs 22% de patients réfractaires à l'anti-CD38 ; 33% vs 32% avaient reçu 1 ligne de traitements antérieurs). La dose médiane était de 0,71×10⁶ cellules T viables CAR+/kg. Au 1er novembre 2022, date du gel de base, le suivi médian était de 16 mois (intervalle : 0,1-27). Le critère d'évaluation principal a été atteint ; cilta-cel a réduit le risque de progression/décès de 74% (HR = 0,26 ; p<0,0001). Cilta-cel vs SOC a significativement amélioré le taux de réponse globale, le taux de réponse complète ou mieux et le taux global de MRD négative (voir tableau), avec une tendance à l'amélioration de la survie globale (HR, 0,78 ; IC à 95%, 0,5-1,2). 97% et 94% des patients traités dans les bras cilta-cel ou SOC, respectivement, ont présenté des EI de grade 3/4, comprenant des infections (27% vs 25%) et des cytopénies (94% vs 86%). Dans les bras cilta-cel et SOC, respectivement, 39 et 46 décès ont été observés (14 et 30 à cause de la progression de la maladie). Chez les patients qui ont reçu cilta-cel comme traitement d'étude (n=176), 76% ont présenté un CRS (1% grade 3 ; pas de grade 4/5) et 5% un ICANS (tous de grade 1/2). 1 patient a présenté un évènement indésirable de grade 1 de type trouble neurocognitif/du mouvement apparu au cours du traitement.

CONCLUSIONS

Cilta-cel, en une perfusion unique, a significativement amélioré la survie sans progression par rapport au SOC chez des patients atteints de myélome multiple réfractaire au légalidomide et ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieurs, avec un profil bénéfice/risque favorable pour toutes les populations de patients. La réduction de 74% du risque de progression de la maladie/mortalité et les taux élevés de réponse complète et de MRD négative soulignent le potentiel de cilta-cel à devenir un traitement clé pour les patients atteints de myélome multiple en première rechute.

TABLE: Cilta-cel vs SOC outcomes (ITT)

	Cilta-cel (n=208)	SOC (n=211)	HR*	Odds ratio
Median PFS, mo (95% CI)	NE (23-NE)	12 (10-14)	0.26 (0.18-0.38) (P<0.0001)	
12-mo PFS, % (95% CI)	76 (69-81)	49 (42-55)		
ORR, n (%) ^b	176 (85)	142 (67)		3 (P<0.0001)
≥CR ^c	152 (73)	46 (22)		10 (P<0.0001)
10 ⁻⁵ MRD negative, n (%)	126 (61)	33 (16)		9 (P<0.0001)

*Per computerized algorithm by constant piecewise weighted log-rank test.

^bIn 176 pts who received cilta-cel as study tx: ORR, 175 (99%); ≥CR, 152 (86%).^cFor MRD-evaluable pts: cilta-cel, 88% (126/144); SOC, 33% (33/101).

CO-I-4

ETUDE DES INJECTIONS DE LYMPHOCYTES DU DONNEUR EN PRÉEMPTIF DE LA RECHUTE APRÈS ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES : EFFICACITÉ, TOLÉRANCE, ET IDENTIFICATION D'UN PROFIL PATIENT RÉPONDEUR

LE GRAND Sophie⁽¹⁾, GUENOUNOU Sarah⁽¹⁾, DAGUINDAU Etienne⁽²⁾, BERARD Emilie⁽¹⁾, FLEURY Sandrine⁽⁴⁾, ROUSSELET Mathilde⁽⁴⁾, JEANDOT Séverine⁽²⁾, YASMINE Roux⁽²⁾, FORT Marylise⁽¹⁾, CAILLAT-ZUCMAN Sophie⁽³⁾, PEFFAULT DE LA TOUR Régis⁽³⁾, VILLEMONTAIX Juliette⁽³⁾, MICHONNEAU David⁽³⁾, HUYNH Anne⁽¹⁾

(1) Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopôle, Toulouse, FRANCE ; (2) CHU Jean Minjoz, Besançon, FRANCE ; (3) Hôpital Universitaire de Saint Louis - APHP, Paris, FRANCE ; (4) Etablissement Français du Sang, Toulouse, FRANCE

INTRODUCTION

La réussite de l'allogreffe ne repose plus seulement sur la phase initiale de la procédure, mais également sur la phase de suivi. Il est indispensable d'évaluer les traitements de maintenance après allogreffe afin de définir un arbre thérapeutique. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance des injections de lymphocytes du donneur (DLI) en préemptif de la rechute après allogreffe, chez les patients atteints de LAM et SMD. Par ailleurs, afin d'identifier un profil de patients répondeurs, l'impact du score de divergence allélique (SDA), qui est le reflet de l'immunopeptidome présenté aux complexes HLA, a été évalué sur une cohorte de 77 patients ayant reçu des DLI.

MATÉRIEL & MÉTHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective appariée multicentrique (Toulouse, Saint Louis AP-HP et Besançon). Les patients inclus étaient des adultes allogreffés pour une LAM ou un SMD, qui présentaient des signes de rechute imminente à partir de J90 post allogreffe : MRD positive, et/ou apparition d'un chimérisme mixte. Les critères d'exclusion comportaient : une 2^e allogreffe, la survenue d'une GVH aiguë de grade ≥ 3 ou corticorésistante, et une rechute cytologique dans les 30 jours suivant le premier signe de rechute imminente. Les patients ont été appariés avec un ratio 2:1, selon le centre hospitalier, l'hémopathie, le type de donneur, et le groupe pronostique d'après ELN 2022.

RÉSULTATS

147 patients ont été inclus dans cette étude, dont 49 patients ayant reçu des DLI. Parmi les 98 patients du groupe contrôle, 24 ont reçu un autre traitement préemptif de la rechute (iFLT3 ou azacitidine). On observe une augmentation significative de la survie sans rechute (SSR) chez les patients traités par DLI (figure 1, p < 0.001). En revanche, ce bénéfice est contrebalancé par une incidence significativement plus élevée de GVH sévères (p < 0.001).

La présence de 24 patients de la cohorte contrôle ayant bénéficié d'un autre traitement préemptif a nécessité l'évaluation de l'effet de ces thérapeutiques. Par ailleurs, l'indication de DLI suite à un chimérisme mixte diffère selon les centres. Ainsi, le groupe de patients contrôles a été divisés en trois sous-groupes : (i) contrôles sans traitement de maintenance, (ii) contrôles avec autre traitement préemptif, (iii) et contrôles avec un chimérisme mixte > 95% donneur et sans maintenance. On observe une meilleure SSR dans le groupe DLI vs contrôle avec autre traitement de maintenance (p = 0.019). La survie sans rechute et sans GVH (GRFS) ainsi que la survie globale sont significativement meilleures dans le groupe DLI vs contrôle sans maintenance (figure 1, p = 0.0026 et p = 0.0048). Par ailleurs, sur une cohorte de 77 patients traités par DLI, on observe une augmentation significative de la GRFS lorsque le SDA donneur en classe II est élevé, et notamment celui du locus HLA-DQA1 (figure 2). Ce bénéfice est maintenu comparativement aux patients contrôles (p = 0.014, figure 3).

CONCLUSION

Notre étude montre un intérêt à réaliser des DLI préemptives de la rechute chez les patients atteints de LAM et SMD. Cette thérapeutique semble plus efficace que les autres traitements préemptifs. Une cohorte plus large serait nécessaire pour le démontrer. Les DLI ne sont pas dénuées d'effets indésirables, et augmentent significativement le risque de GVH sévères. Afin d'identifier les patients pour lesquels les DLI seraient le plus bénéfiques, notre étude suggère l'utilisation du SDA comme outil prédictif.

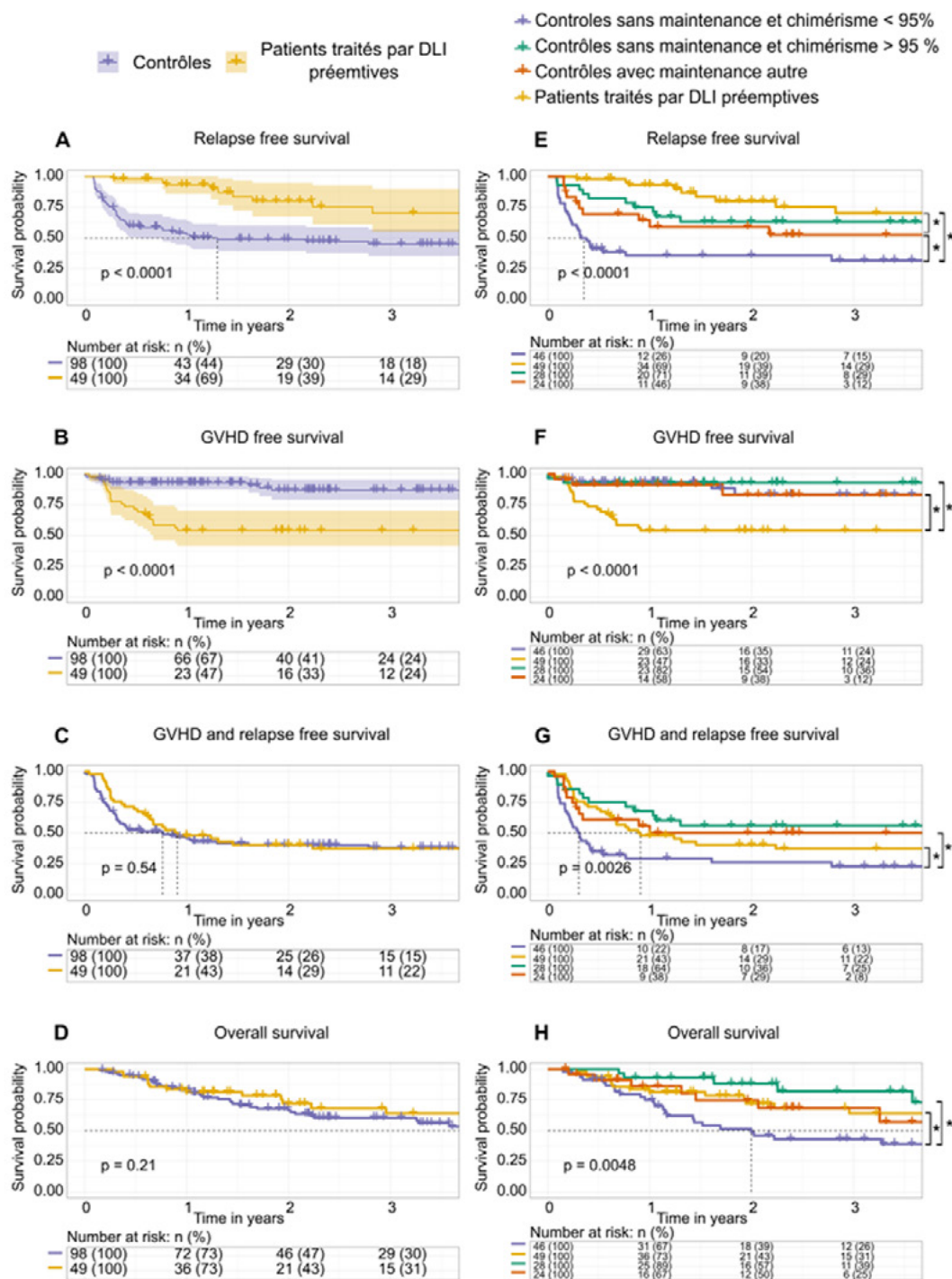


Figure 1 : Les courbes A, B, C & D comparent les groupes de patients contrôles et DLI. Les courbes E, F, G & H concernent les mêmes patients mais la cohorte contrôle à cette fois été divisée en 3 sous-groupes : patients contrôles n'ayant pas reçu de traitement de maintenance, patients contrôles ayant reçu un traitement de maintenance autre (non DLI) et patients contrôles ayant un chimérisme mixte > 95% donneur et sans maintenance. *Relapse free survival* : survie sans rechute. *GVHD free survival* : survie sans GVH aiguë de grade ≥ 3 ou GVH chronique extensive. *GVHD and relapse free survival* : survie sans rechute et sans GVH. *Overall survival* : survie globale.

Figure 1 : Analyses de survie selon le traitement par DLI en préemptif de la rechute

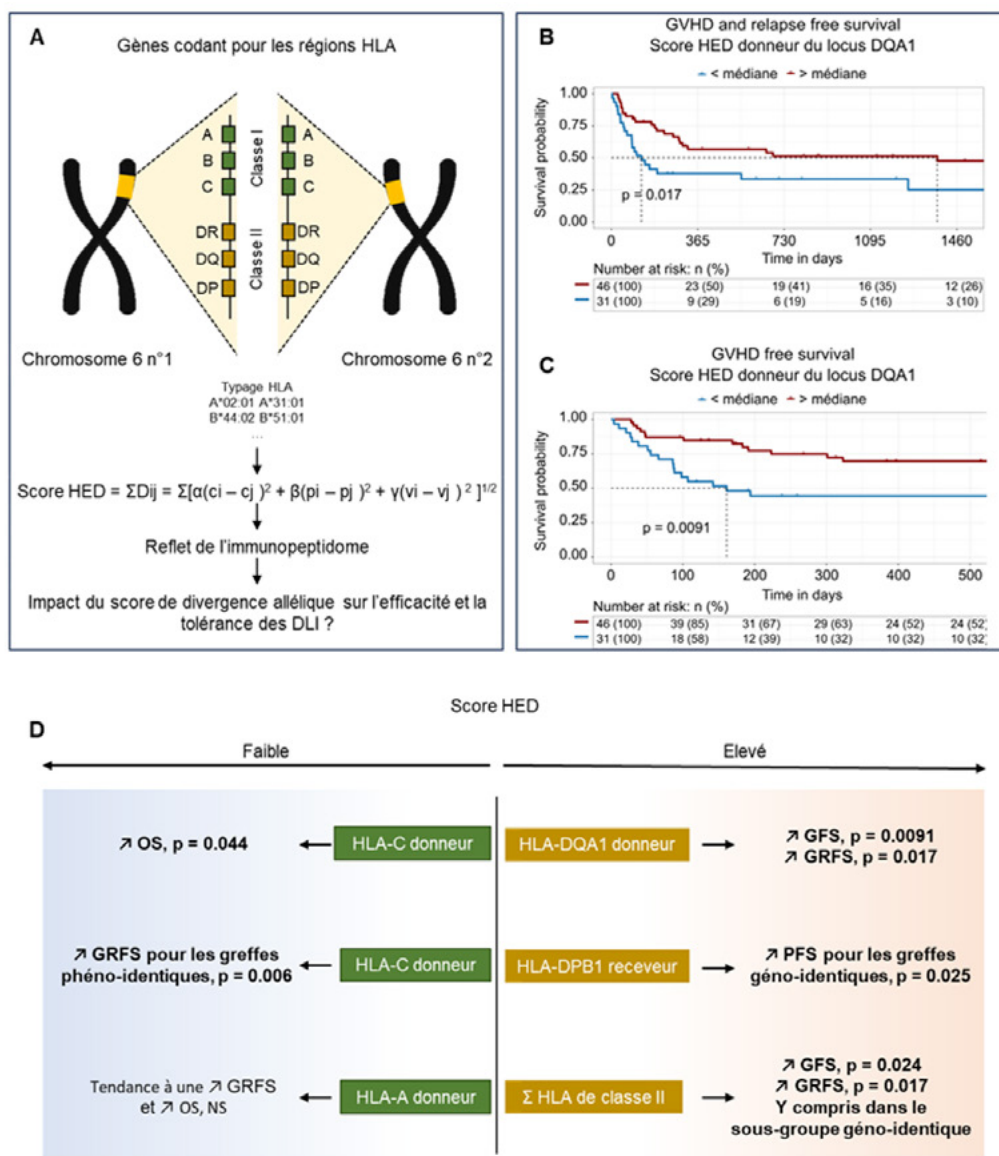


Figure 2 : A, Le score de divergence allélique (SDA) est calculé à partir du typage HLA d'un patient. Plus les gènes HLA sont différents, plus le panel peptidique présenté aux complexes HLA est susceptible d'être large. Dans cette étude, nous évaluons l'impact du SDA sur l'efficacité et la tolérance des DLI. B & C : La survie sans GVH sévère, et la survie sans rechute et sans GVH sont significativement meilleures lorsque le SDA des donneurs est élevé. D : Schéma récapitulatif des différents résultats obtenus après analyse des SDA. On observe globalement de meilleurs résultats en présence d'un SDA donneur faible en classe I, et élevé en classe II. GVHD free survival : survie sans GVH aiguë de grade ≥ 3 ou GVH chronique extensive. GVHD and relapse free survival : survie sans rechute et sans GVH. Number at risk : nombre de patients à risque. Score HED : HLA evolutionary divergence ou Score de Divergence allélique (SDA).

Figure 2 : Impact du score de divergence allélique sur l'efficacité et la tolérance des DLI

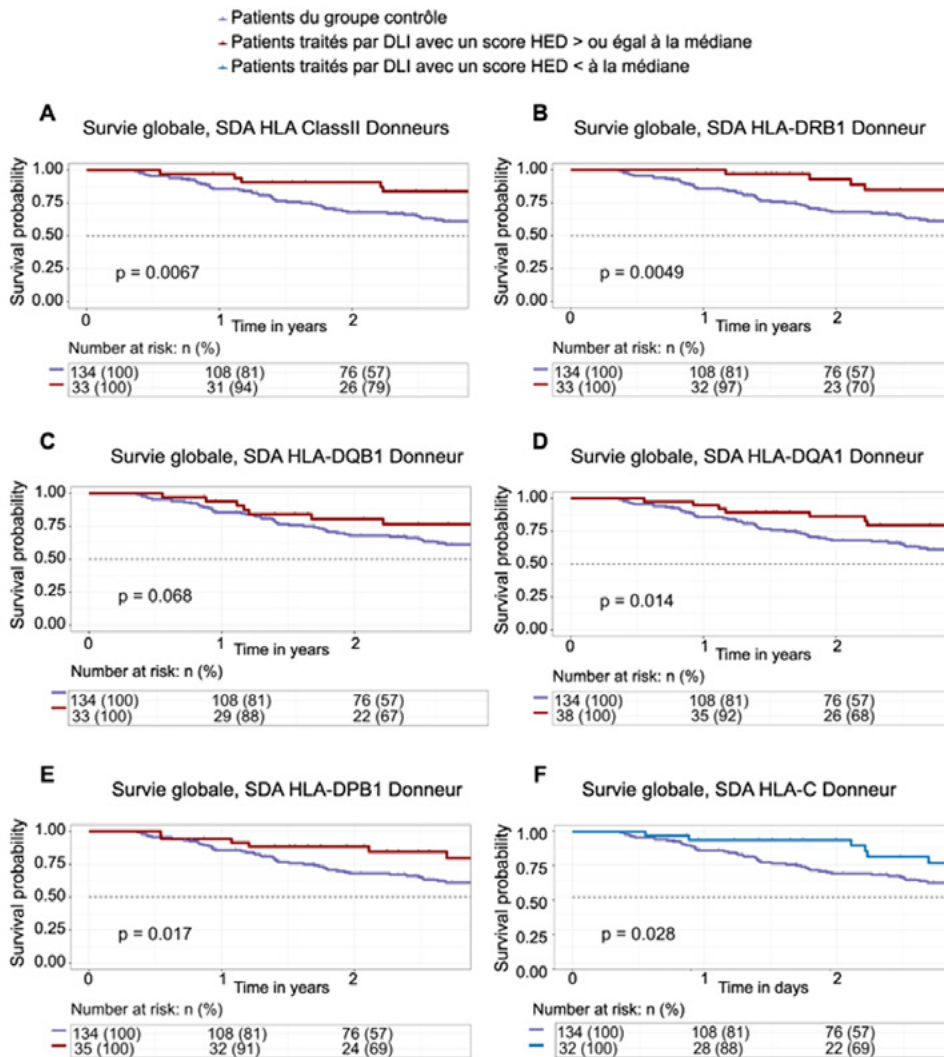


Figure 3 : A, B, C, D & E, Analyses de survie comparant la survie globale des patients du groupe DLI avec un SDA élevé, versus les patients du groupe contrôle. Dans cette analyse, une cohorte de patients traités par DLI prophylactique a été ajoutée. L'appariement de cette cohorte est réalisé selon les mêmes critères que la cohorte préemptive. On observe une amélioration significative de la survie lorsque le SDA donneur en classe II est élevé, comparativement au groupe contrôle, ce qui suggère qu'il pourrait s'agir d'un outil prédictif intéressant pour identifier les patients qui bénéficieraient le plus de DLI. **F :** On observe une différence significative de survie globale entre les patients du groupe contrôle et les patients du groupe DLI avec un SDA faible. Les analyses de survie ont été réalisées à l'aide du test du log-rank.

Figure 3 : Amélioration de la survie globale chez les patients traités par DLI avec un SDA élevé versus les patients du groupe contrôle

BIBLIOGRAPHIE

- Chowell, D. et al. Evolutionary divergence of HLA class I genotype impacts efficacy of cancer immunotherapy. *Nat Med* 25, 1715–1720 (2019).
- Pierini, F. & Lenz, T. L. Divergent Allele Advantage at Human MHC Genes: Signatures of Past and Ongoing Selection. *Mol Biol Evol* 35, 2145–2158 (2018).
- Döhner, H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 140, 1345–1377 (2022).

CO-I-5

ALLOGENIC HEMATOPOEITIC STEM CELLS TRANSPLANTATION (HSCT) FOR CHILDREN WITH SICKLE CELLS DISEASE WITH REDUCED TOXICITY CONDITIONING REGIMEN WITH BUSULFAN AND FLUDARABIN

CASTELLE Martin⁽¹⁾, ESCUDIER Agathe⁽¹⁾, NEVEN Benedicte⁽¹⁾

(1) Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, Paris, FRANCE

Allogenic hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) is a well-established treatment for severe Sickle cells Disease (SCD), especially for patients with a familial HLA matched donor (MRD). Association of Busulfan, cyclophosphamide and serotherapy has allowed excellent overall survival with stable engraftment and is the conditioning regimen (CR) of choice in transplanted pediatric patients in France¹. The increased morbidity and rate of GVHD observed in adolescents and older patients and the concern about fertility preservation have paved the way to less toxic conditioning with non myelo-ablative conditioning (NMA) for older or comorbid patients². Even if the first results with (NMA) are encouraging, showing similar event free survival (EFS) with low toxicity and incidence of GVHD, there are some concerns about long-term outcome and risk of myelodysplasia/leukemia for these patients who often display mixed chimerism³. For this reason, using NMA for less comorbid patients younger patients seem premature. An intermediate way could be the use of a less toxic – but still myeloablative - CR. We report our retrospective experience of busulfan/fludarabine based CR in patients with SCD and MRD.

Thirteen patients received an allogenic HSCT from a MRD in treatment of severe SCD between 2019 and 2023 (Stem cell source was Bone marrow (BM) (n= 11), Cord Blood (CB) (n=1), Peripheral stem cells (n=1)). Mean age was 11.8 years [5.2 – 17.7]. All patients received a CR with busulfan (mean AUC 19 262 $\mu\text{mol}\cdot\text{min}$ [min 17 949 – max 20 580]), fludarabine 160mg/m², thymoglobulin 20mg/kg. Two patients received additional rituximab for auto-immune cholangitis and red blood cells alloimmunization. GVHD prophylaxis was cyclosporine and mycophenolate mofetil in all but one patient transplanted from CB who received cyclosporine only. All patients engrafted and survived with a mean follow up of 2.8 years [min 0.3 – max 4.6]. Full donor chimerisms were reached at day 30 for all patients and remained mostly donor overtime. (mean last chimerism 92.8% [min 63.5% - max 100%] 2 patients (18%) experienced acute grade II GVHD with complete response to treatment. Only one minor veino-occlusive disease occurred, and no severe infectious complication occurred.

Busulfan-Fludarabine CR is known to be less toxic than cyclophosphamide based myeloablative CR. These preliminary results showed that HSCT with a Busulfan/fludarabine regimen is well tolerated with good outcome and full donor chimerism. These observations should be confirmed in larger patient cohorts, and pave the way to reduced toxicity CR in SCD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bernaudin, F. et al. Long-term event-free survival, chimerism and fertility outcomes in 234 patients with sickle-cell anemia younger than 30 years after myeloablative conditioning and matched-sibling transplantation in France. *Haematologica* 105, 91–101 (2020).
2. Dhedin, N. et al. HLA-matched related donor hematopoietic stem cell transplantation is a suitable treatment in adolescents and adults with sickle cell disease: Comparison of myeloablative and non-myeloablative approaches. *Am. J. Hematol.* 97, E359–E362 (2022).
3. Stonestrom, A. J. & Levine, R. L. The hematopoietic saga of clonality in sickle cell disease. *J. Clin. Invest.* 132, (2022).

CO-II-1

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES CHEZ LES PATIENTS ADOLESCENTS ET ADULTES ATTEINTS DE DREPANOCYTOSE : EXPERIENCE DE L'UNITE D'HEMATOLOGIE ADOLESCENTS JEUNES ADULTES DE L'HOPITAL SAINT LOUIS. PARIS

DHEDIN Nathalie⁽¹⁾, VASSEUR Loïc⁽¹⁾, CHEVILLON Florian⁽¹⁾, FLAMARION Edouard⁽²⁾, JESTIN Mathieu⁽¹⁾, KAMDEN Annie⁽³⁾, ARNAUD Cécile⁽³⁾, BRIGNIER Anne⁽¹⁾, PARQUET Nathalie⁽¹⁾, GUITTON Corinne⁽⁴⁾, DICHAMP Claire⁽⁵⁾, GENTY Isabelle⁽³⁾, LAGARDE Marie⁽⁶⁾, PEFFAULT DE LATOUR Regis⁽¹⁾, BERNIT Emmanuelle⁽⁷⁾, BOISSEL Nicolas⁽¹⁾, ARLET Jean-Benoît⁽²⁾, PONDARRE Corinne⁽³⁾

(1) Hôpital Saint Louis, PARIS, FRANCE ; (2) HEGP, PARIS, FRANCE ; (3) Centre Intercommunal Créteil, Créteil, FRANCE ; (4) Centre Hospitalier Bicêtre, Bicêtre, FRANCE ; (5) CHU Martinique, Fort de France, FRANCE ; (6) CHU Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (7) CHU- Guadeloupe, Pointe à Pitre, FRANCE

INTRODUCTION

L'allogreffe de moelle familiale HLA-identique (MRT) à conditionnement myéloablatif (MAC) permet de guérir plus de 95% des enfants atteints de drépanocytose¹. Chez l'adulte, les greffes MAC sont associées à une incidence plus élevée de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) et de décès toxiques et moins de 20% des patients (pts) sont greffés après 15 ans^(1,2). Les greffes à conditionnement réduit permettent de diminuer la toxicité mais ont un risque de rejet plus élevé³. Pour les pts ne disposant pas d'un donneur familial HLA-identique, les greffes haplo-identiques à conditionnement réduit peuvent être une alternative^(4,5). Nous rapportons une série de 60 patients adolescents ou adultes greffés pour drépanocytose dans de l'unité d'hématologie Adolescents Jeunes adultes de l'Hôpital Saint Louis à Paris.

PATIENTS ET METHODES

Soixante pts (médiane âge : 18 ans, range : 14-39) allogreffés pour drépanocytose de juin 2010 à mai 2023 ont été inclus. (Caractéristiques, Table 1). Les modalités de greffe étaient les suivants : MRT après un MAC (busulfan/endoxan/ATG, N=15)¹, MRT à conditionnement non myéloablatif (NMA) (ICT à 3 grays et alemtuzumab, N=21)³ et greffe haplo-identique à conditionnement réduit (ICT 2 grays, ATG, endoxan, fludarabine, +/- thiotepa) et endoxan post-greffe (N=24)⁶. Les critères d'évaluation principaux étaient la survie globale (SG) et la survie sans drépanocytose (SSD). La SSD était définie à partir de la date de la greffe jusqu'à décès ou chimérisme donneur < 20%.

RÉSULTATS

Le suivi médian est de 29 mois (IQR : 13-58). Greffe HLA identique : Chez les 36 pts, la SG à 3 ans est estimée à 100% (95% CI : 100-100%) sans décès. Un rejet est survenu après MAC et 2 après greffe NMA : survie à 3 ans SSD après MAC 93.3% (95% CI : 81-5-100%) et après greffe NMA 90.5% (95% CI : 78.8-100%). Deux de ces patients ont été regreffés avec succès et le 3ième est en attente de seconde greffe. Après greffe MAC l'incidence de GVHD > II est de 20% sans GVHD chronique modérée à sévère. Après greffe NMA aucun patient n'a présenté de GVHD. La toxicité hématologique est faible après greffe NMA (durée médiane PNN<0.5G/l : 2 jours (range 0-17), nombre médian de transfusion de plaquettes 0 (range 0-5). En l'absence de rejet, 90% des patients ont un chimérisme mixte après greffe NMA, versus chez 54% après MAC. Cependant, dans plus de 90% des cas, il existe une normalisation du taux d'hémoglobine et des paramètres d'hémolyse, et un taux d'HbS similaire au donneur. En l'absence de rejet, les patients n'ont pas présenté de complications post-greffe en rapport avec la drépanocytose. Greffe haplo-identique : Parmi les 24 patients, la survie à 3 ans est de 88.5% (95% CI : 74.1-100%) (1 décès par GVHD et 1 tardif d'infection à pneumocoque) et la SSD à 3 ans est de 78.1% (95% CI : 60.5-100%)(2 rejets). L'incidence de GVHD > II est de 17% et de GVHD chronique modérée/sévère de 12%.

DISCUSSION/ CONCLUSION

Les données encourageantes des MRT devraient conduire à proposer plus largement et précocement ce traitement aux adolescents et adultes. L'approche de greffe NMA est séduisante du fait de sa faible toxicité et de son absence de GVHD, mais un suivi à long terme est nécessaire pour s'assurer de la stabilité de prise de greffe. Malgré une toxicité plus importante, la greffe haplo-identique est une approche intéressante dans les formes sévères qui pourrait être discutée avant l'existence d'atteintes irréversibles d'organe.

Caractéristiques à l'inclusion	Total : n=60
Sexe: F/M	52%/48%
Age: médiane (range)	18 ans (14-39)
Phénotype: SS/SB ₀	93%/7%
Complications pré-greffe de la drépanocytose	
- Crises vaso-occlusives récurrentes/ Syndromes thoraciques aigus	92% / 67%
- Vasculopathies cérébrales	35%
- Ostéonécroses multiples	22%
- Anémie sévère	18%
- Infections récidivantes	20%
- Rétinopathie	8%
- Atteinte rénale	15%
- Pathologies auto-immunes associées	5%
Complications transfusionnelles pré-greffe	
- Antécédent d'hémolyse post-transfusionnelle retardée	10%
- Allo-immunisation anti-globules rouges	10%
Traitement pré-greffe	
- Hydroxyurée	55%
- Programme transfusionnel	42%

Table 1

BIBLIOGRAPHIE

- Bernaudin F, Dalle JH, Bories D, et al. Long-term event-free survival, chimerism and fertility outcomes in 234 patients with sickle-cell anemia younger than 30 years after myeloablative conditioning and matched-sibling transplantation in France. *Haematologica*. 2020;105(1):91-101
- Cappelli B, Volt F, Tozatto-Maio K, Scigliuolo GM, et al. Risk factors and outcomes according to age at transplantation with an HLA-identical sibling for sickle cell disease. *Haematologica* 2019;104(12):543–546.
- Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N. Engl. J. Med*. 2009;361(24):2309–2317.
- Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, Lanzkron SM, Gamper CJ, Jones RJ, et al. RA.HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood*. 2012; 120(22):4285-91.
- Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: Stem cell transplantation. *Blood Adv* 2021;5(18):3668–89.
- De la Fuente J, Dhedin N, Koyama T, Bernaudin F, Kuentz M, Karnik L, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide Plus Thiotepa Improves Donor Engraftment in Patients with Sickle Cell Anemia: Results of an International Learning Collaborative. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(6):1197-209.

CO-II-2

EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL FOR TRANSFUSION-DEPENDENT? - THALASSEMIA AND SEVERE SICKLE CELL DISEASE

LOCATELLI Franco⁽²⁾, LANG Peter⁽³⁾, CORBACIOGLU Selim⁽⁴⁾, LI Amanda⁽⁵⁾, DE LA FUENTE Josu⁽⁶⁾, WALL Donna⁽⁷⁾, MEISEL Roland⁽⁸⁾, SHAH Ami⁽⁹⁾, LIEM Robert⁽¹⁰⁾, MAPARA Markus⁽¹¹⁾, CARPENTER Ben⁽¹²⁾, KWIATKOWSKI Janet⁽¹³⁾, DOMENICA CAPPELLINI Maria⁽¹⁴⁾, KATTAMIS Antonis⁽¹⁵⁾, SHETH Sujit⁽¹⁶⁾, SHARMA Akshay⁽¹⁷⁾, BHATIA Monica⁽¹⁸⁾, MOLINARI Lyndsay⁽¹⁹⁾, TELFER Paul⁽²⁰⁾, **CAVAZZANA Marina⁽¹⁾**, RONDELLI Damiano⁽²¹⁾, DEDEKEN Laurence⁽²²⁾, LOBITZ Stephan⁽²³⁾, DE MONTALEMBERT Mariane⁽³⁰⁾, STEINBERG Martin⁽²⁴⁾, WALTERS Mark⁽²⁵⁾, KOHLI Pujja⁽²⁶⁾, IMREN Suzan⁽²⁶⁾, SHI Daoyuan⁽²⁶⁾, ROSS Leorah⁽²⁶⁾, BOWER Laura⁽²⁶⁾, BOBRUFF Yael⁽²⁶⁾, SIMARD Christopher⁽²⁶⁾, ZHANG Lanju⁽²⁶⁾, MORROW Phuong Khanh⁽²⁷⁾, HOBBS William⁽²⁶⁾, GRUPP Stephan⁽²⁸⁾, FRANGOUL Haydar⁽²⁹⁾

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

BACKGROUND

Exagamglogene autotemcel (exa-cel) is a one-time, non-viral cell therapy designed to reactivate fetal hemoglobin (HbF) via ex vivo CRISPR/Cas9 gene-editing at the erythroid enhancer region of BCL11A in autologous CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells.

METHODS

CLIMB THAL-111 and CLIMB SCD-121 are ongoing, 24-mo, phase 3 trials of exa-cel in pts age 12-35y with transfusion-dependent β -thalassemia (TDT) and a history of ≥ 100 mL/kg/y or ≥ 10 U/y of packed red blood cell (RBC) transfusions 2y before screening or severe sickle cell disease (SCD) and a history of ≥ 2 vaso-occlusive crises (VOCs)/yr in 2 yr prior to screening. For CLIMB THAL-111, the primary and key secondary efficacy endpoints are proportion of pts who maintain a weighted average hemoglobin (Hb) ≥ 9 g/dL without RBC transfusion for ≥ 12 mos (T112; primary endpoint) and ≥ 6 mos (T16; key secondary endpoint). For CLIMB SCD-121, the primary and key secondary efficacy endpoints are proportion of pts free of severe VOCs for ≥ 12 mos (VF12; primary endpoint) and free from inpatient hospitalization for severe VOCs for ≥ 12 mos (HF12; key secondary endpoint). Evaluation of primary and key secondary endpoints started 60 days after last RBC transfusion for post-transplant support or TDT or SCD management. Evaluable pts included those followed for ≥ 16 mos after exa-cel infusion. Pts completing either trial enrolled in long-term follow-up Study 131.

RESULTS

As of 06 Sept 2022, 48 pts (median age 20 [range 12-35] y; 16 [33.3%] age ≥ 12 to < 18 y; 28 [58.3%] with severe genotypes [$\beta 0/\beta 0$ or $\beta 0/\beta 0$ -like]) received exa-cel in CLIMB THAL-111. Of the 27 evaluable pts, 24 (88.9%) achieved T112 and T16 (95% CI: 70.8%, 97.6%; $P < 0.0001$). Pts achieving T112 had a mean time to last transfusion of 37 (SD, 20.6) days after exa-cel infusion and remained transfusion independent (mean [range] 20.5 [12.1, 40.7] mos). For all pts, mean total Hb was ≥ 11 g/dL at Month 3 (≥ 12 g/dL Month 6 onward) and mean HbF was ≥ 6 g/dL at Month 3 (≥ 9 g/dL Month 6 onward) with pancellular distribution. Pts not yet evaluable and with sufficient follow-up were also transfusion-free.

As of 16 Sept 2022, 35 pts with SCD (median age 21 [range 12-34] yr; 8 [22.9%] aged ≥ 12 to < 18 yr) received exa-cel in CLIMB SCD-121. Of the 17 evaluable pts, 16 (94.1%) achieved VF12 (95% CI: 71.3%, 99.9%; $P = 0.0001$) and all 17 (100%) achieved HF12 (95% CI: 80.5%, 100.0%; $P < 0.0001$). In pts achieving VF12, mean VOC free duration was 18.7 (range 13.1, 36.5) mos; 15 pts remained VOC free through follow-up and 1 pt had an adjudicated VOC in the setting of a parvovirus infection ~ 22.8 mos after exa-cel. For all pts, mean total Hb was 12.0 g/dL at Month 3 (≥ 12.0 g/dL onward); mean HbF was 36.8% at Month 3 ($\geq 40.0\%$ onward) with pancellular distribution. 31 of 33 pts (including those not yet evaluable) remained VOC free starting 60 days after last RBC transfusion (up to 36.5 mos).

In both studies, the mean proportion of edited BCL11A alleles was stable over time and quality-of-life (QOL) measures showed clinically significant improvement. The safety profile of exa-cel was generally consistent with myeloablative busulfan conditioning and autologous transplantation.

CONCLUSIONS

In these pre-specified interim analyses of the pivotal trials of exa-cel in TDT and SCD, almost all pts achieved transfusion independence (TDT) or were free of vaso-occlusive crises (SCD), with early and sustained Hb and HbF increases, durable allelic editing, and improved QOL.

CO-II-3

MISE EN PLACE DU PROGRAMME D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE BOOST EN BOURGOGNE FRANCHE COMTE POUR LES PATIENTS PORTEURS D'ALLOGREFFE DE CELLULES HÉMATOPOÏÉTIQUES : LES DÉBUTS ET PERSPECTIVES

CUENOT Carole⁽¹⁾, LAMIOT Marie⁽¹⁾, BOLE Sarah⁽¹⁾, MUSSOT Isabelle⁽¹⁾, GORRIS Eva⁽¹⁾, SIMONET-BOISSARD Marion⁽¹⁾, DAGUINDAU Etienne⁽¹⁾, CLAIRET AI⁽¹⁾, BERCEANU Ana⁽¹⁾

(1) CHU Besançon, Besançon, FRANCE

La réalisation d'une allogreffe de cellules hématopoïétiques représente un espoir de guérison pour le patient, pour son entourage et pour l'équipe qui le prend en charge. Une fois le traitement réalisé, la dépendance du patient du service qui l'a pris en charge est importante les premiers mois.

L'éducation thérapeutique ayant comme but d'aider le patient à vivre avec une maladie chronique, elle a tout sa place dans la prise en charge des patients allogreffés, avec la particularité que la majorité des patients sont porteurs d'une hémopathie maligne, avec une fragilité accrue par rapport aux autres pathologies. Dans les suites de la réalisation de l'allogreffe, le patient nécessite souvent une prise en charge multidisciplinaire en plus de soins de support.

En partant de ces constats, notre équipe comportant des infirmières, médecins, diététicienne, psychologue, kinésithérapeute, socio esthéticienne a élaboré un programme d'éducation thérapeutique à destination de nos patients allogreffés. Les patients sont accompagnés par l'équipe soignante sur le parcours de greffe et post greffe et le programme est proposé à compter du J100 post allogreffe, pour faciliter l'autonomie au moment où les patients quittent l'hôpital de jour. Cinq ateliers sont proposés : « Je BOOST mes médocs », « Je BOOST mon assiette », « Je BOOST mon corps », « Je BOOST mon image », « Je BOOST mon après ». 4 réunions dans le cadre de l'équipe soignantes ont été nécessaires pour l'élaboration de ces ateliers, avec le support de Edusanté. Les intervenants sur le programme se sont formés à l'éducation thérapeutique et le programme a été validé par l'ARS de Bourgogne Franche Comte.

On a opté pour des séances collectives pour faciliter les échanges entre les patients et la présence des accompagnants était autorisée.

RÉSULTATS

Les ateliers, espacés d'un mois, avec l'atelier « Je BOOST mon après » à distance des 4 autres, ont démarrés en octobre 2021. 3 groupes ont finalisés le parcours, et 2 autres groupes sont en train de le faire. La participation aux 5 ateliers du programme n'est bien sur pas obligatoire.

Le programme a été proposé aux patients par le biais des bilans éducatifs partagés. 33 bilans ont été réalisés (réalisation de 68 greffes dans l'intervalle) ; 23 patients ont souhaité participer au programme et au final 18 se sont présentés. La médiane d'âge était de 55 ans ; la durée médiane de temps entre la réalisation de la greffe et le début des ateliers était de 150 jours. La principale indication de greffe était la leucémie aiguë myéloblastique (LAM). 12 patients étaient originaires de Franche Comte et uniquement 6 de Bourgogne, pourtant les patients de Bourgogne représentent environ 50% de notre activité de greffe, réalisé au CHU de Besançon.

La satisfaction des participants est évaluée à la fin de chaque atelier et elle dépasse 90%.

DISCUSSION

Notre activité de greffe est de 50 allogreffes par an, avec principale indication la LAM ; la médiane d'âge de nos patients est de 57 ans, avec une survie à J100 de 90% et 1 an de 75%.

Le programme BOOST trouve sa place dans la prise en charge de nos patients qui en sont satisfaits. Le questionnement de notre équipe porte sur la possibilité d'intégrer plus de patients, en proposant des séances à date fixe et en alternant avec e-etp.

Lors de l'état de lieux réalisé par la SFGM TC en 2020, peu d'équipes de greffe avaient déclaré un programme à l'ARS.

La mise en place de ce programme a boosté la dynamique de notre équipe.

CO-II-4

ALLOPIPE PROVIDES NEW INSIGHTS IN ALLOREACTIVITY AND RELATED IMMUNE PROCESSES

DHUYSER Adèle^(1,2), DELAUGERE Pierre^(3,4), AARNINK Alice^(1,2), MESNARD Laurent^(3,5,6), RICHARD Hugues^(3,7)

(1) HLA and Histocompatibility Laboratory, CHRU de Nancy, Vandoeuvre-les-Nancy, FRANCE ; (2) IMoPA 6, UMR7365 CNRS, Vandoeuvre-les-Nancy, FRANCE ; (3) Laboratoire de biologie quantitative et computationnelle (LQCB), Institute of Computing and Data Sciences (ISCD), Sorbonne Université, Paris, FRANCE ; (4) Sorbonne Université Maison des Modélisations Ingénieries et Technologies (SUMMIT), Sorbonne Université, Paris, FRANCE ; (5) Soins Intensifs Néphrologiques et Rein Aigu, Hôpital Tenon, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, FRANCE ; (6) UMR S1155, INSERM, Sorbonne Université, Paris, FRANCE ; (7) Bioinformatics Units – Genome Competence Center (MF1), Robert Koch Institut, Berlin, ALLEMAGNE

INTRODUCTION / OBJECTIVES

The historical criterion of donor/recipient (D/R) matching for acceptable transplantation relies on HLA-typing whether in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) or solid organ transplantation (SOT). However, recipients transplanted with a genodetical donor may develop Graft-versus-Host-Disease after aHSCT, highlighting the contribution of polymorphisms outside the MHC region to trigger alloreactivity with clinical impact. Others and we explored the latter by comparing exomes within D/R pairs. The AlloPipe tool was first developed in the mean of kidney transplantation and reported the correlation between the amount of non-synonymous polymorphisms (nsSNP) within the D/R pair and graft's chronic rejection. We currently aim (1) to translate the AlloPipe tool to the field of aHSCT, (2) to test whether the correlation found in the context of kidney transplantation could be transferable in aHSCT cohorts and (3) to enhance the power of AlloPipe by adding a second module allowing the comparison of immunopeptidomes within the D/R pair.

MATERIAL & METHODS

AlloPipe is a standalone bioinformatic tool written in Python with few requirements and an easy installation process. It is divided into two distinct modules: Allo-Count and Allo-Affinity. Allo-Count compares exomes within the D/R pair and compile the nsSNP to return the AMS table, paying attention to the direction of the mismatch that depends on the transplantation settings (aHSCT or SOT). If the HLA-typing is known, the AMS table can then be processed with Allo-Affinity to output the af-AMS table, which compiles the differences between the immunopeptidomes within the D/R pair. Both outputs - AMS and af-AMS tables - can then be tackled either in a quantitative or qualitative way, as they report informations of interest on the nsSNP or the peptides, respectively.

(Figure 1)

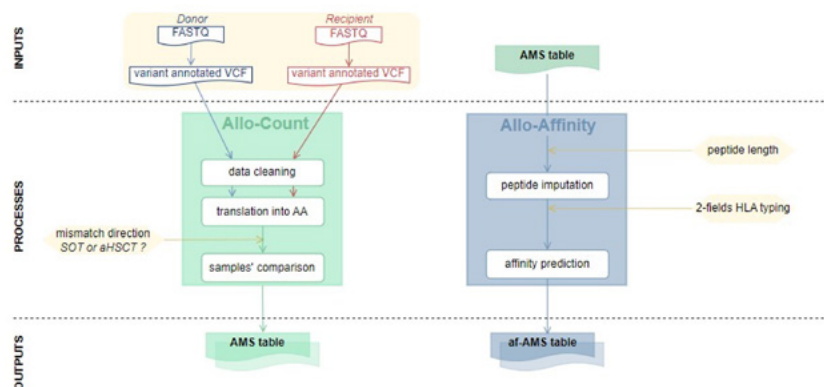
RESULTS

Allo-Count has been tested on a D/R cohort of kidney transplantation (n=53 pairs) showing that nsSNP quantification within the pair is correlated to graft's chronic rejection. Allo-Affinity allows reducing the number of D/R changes to be considered and outputs the list of genes and peptides candidate for priming the alloreactive response, therefore offering potential to adjust the AlloPipe tool and increase its power. Those later analyses are currently running, as well as the processing of the exomes of genodetical (n=71) and haploidentical (n=40) pairs in aHSCT.

CONCLUSION

AlloPipe is an open source, powerful and flexible tool that offers interesting insights in the risk prediction of alloreactive processes. It could be used to better match donor and recipient or personalize the immunosuppressive therapies after transplantation.

AlloPipe is available from <https://github.com/huguesrichard/Allopipe>



AlloPipe

CO-II-5

INTÉRÊT DU TRAITEMENT CYTORÉDUCTEUR AVANT ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS LES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES PÉDIATRIQUES, UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE LA SFGM-TC

LE CALVEZ Baptiste^(1,2), JULIEN Maxime^(1,2), DALLE Jean-Hugues⁽³⁾, RENARD Cécile⁽⁴⁾, JUBERT Charlotte⁽⁵⁾, STÉRIN Arthur⁽⁷⁾, PAILLARD Catherine⁽⁷⁾, HUYNH Anne⁽⁸⁾, GUENOUNOU Sarah⁽⁸⁾, BRUNO Benedicte⁽⁹⁾, GANDEMER Virginie⁽¹⁰⁾, BUCHBINDER Nimrod⁽¹¹⁾, SIMON Pauline⁽¹²⁾, POCHON Cécile⁽¹³⁾, SIRVENT Anne⁽¹⁴⁾, PLANAZ Dominique⁽¹⁵⁾, KANOLD Justyna⁽¹⁶⁾, RIALLAND Fanny⁽¹⁾, GRAIN Audrey^(1,2)

(1) Onco-hématologie pédiatrique, CHU de Nantes, Nantes, FRANCE ; (2) CRCI2NA, INSERM U1307, CNRS, Université d'Angers, Université de Nantes, Nantes, FRANCE ; (3) Hématologie et immunologie pédiatrique, Robert Debré hospital, GHU APHPNord – Université Paris Cité, Paris, FRANCE ; (4) Hématologie et oncologie pédiatrique, IHOPe, Lyon, FRANCE ; (5) Hématologie et oncologie pédiatrique, CHU de Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (6) APHM, La Timone Children Hospital, Department of Pediatric, Marseille, FRANCE ; (7) Oncologie pédiatrique, CHRU Strasbourg, Strasbourg, FRANCE ; (8) IUCT-Oncopole, Hematology Department, Toulouse, FRANCE ; (9) Chru Lille, Jeanne De Flandre Hématologie Pédiatrique, Lilles, FRANCE ; (10) Oncologie pédiatrique, CHU Hopital Sud, Rennes, FRANCE ; (11) Oncologie pédiatrique, Rouen University Hospital, Rouen, FRANCE ; (12) Hématologie et oncologie pédiatrique, CHRU de Besançon, Besançon, FRANCE ; (13) Hôpital d'Enfants service d'oncohématologie pédiatrique, Nancy, FRANCE ; (14) Oncologie pédiatrique, CHU Montpellier, Montpellier, FRANCE ; (15) Oncologie pédiatrique, CHU Grenoble, Grenoble, FRANCE ; (16) Oncologie pédiatrique, CHU Clermont Ferrand, Clermont Ferrand, FRANCE

INTRODUCTION

Pour les syndromes myélodysplasiques (SMD) pédiatriques, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques demeure le seul traitement curatif. En cas d'excès de blastes, l'intérêt d'une cytoréduction pré-greffe reste controversée et aucune donnée ne supporte son utilisation.

MÉTHODES

Cette étude rétrospective multicentrique a inclus tous les enfants présentant des SMD allogreffés entre 2000 et 2020 et rapportés à la SFGM-TC. Les données ont été recueillies à partir de la base ProMISe.

RÉSULTATS

Au total, 84 patients pédiatriques atteints de SMD provenant de 17 centres ont été inclus. L'âge médian à la greffe était de 10,2 ans. Cinquante-deux pourcent des patients présentaient un excès de blastes au diagnostic. Une prédisposition germinale était connue pour 24% des patients. Quatre-vingt-deux pourcent des patients présentaient une anomalie cytogénétique dont 64% une monosomie 7. Les conditionnements étaient myéloablatifs dans la majorité des cas (91%). Le conditionnement Busulfan/Melphalan (BuMel) était le plus fréquent (58%). Les greffes étaient réalisées en situation phénoïdétique dans 44% des cas et génoïdétique dans 29% des cas. Le greffon provenait de moelle osseuse totale, d'unité de sang placentaire et de cellules souches périphériques dans respectivement, 68%, 21% et 11% des cas.

Les survie globale (SG) et sans progression (SSP) à 5 ans étaient respectivement de 67% (IC95% 57-78%) et 63% (IC95% 54-74%). L'incidence cumulée de mortalité non liée à la rechute (NRM) était de 26% (IC95% 17-35%) à 5 ans, deux fois supérieur à l'incidence cumulée de rechute estimée à 12% (IC95% 5.6-20%). Parmi les 21 cas de décès toxiques rapportés, 15 étaient attribuables à une maladie du greffon contre l'hôte GVH aigue (GVHa).

En analyse univariée, les facteurs significativement associés à une probabilité de SG à 5 ans plus faible étaient : un âge inférieur à 12 ans ($p=0,018$), l'ancienneté de la greffe ($p=0,001$), l'utilisation d'un conditionnement BuCyMel ($p=0,004$) et la réalisation d'une allogreffe phénoïdétique ($p=0,030$). Ces résultats étaient confirmés en analyse multivariée, à l'exception des greffes phénoïdétiques. Vingt-quatre patients ont reçu un traitement cytoréducteur pré-greffe, le plus souvent une chimiothérapie intensive (20/24). Dans la population globale, la cytoréduction pré-greffe n'était pas associée à une amélioration de la survie. Néanmoins, dans le sous-groupe des 40 patients présentant un excès de blastes au diagnostic, la réalisation d'un traitement cytoréducteur pré-allogreffe améliorait de manière significative de la probabilité de SG ($p=0,014$), de SSP et de survie sans rechute et sans GVH (GRFS) en analyse univariée (Figure). L'administration d'un traitement cytoréducteur ne semblait pas associée à une diminution du risque de rechute, mais à une diminution de la NRM. Sans atteindre la significativité statistique, l'incidence de GVHa était plus importante chez les patients n'ayant pas reçu de cytoréduction (HR 0.60 [0.09-3.85]).

CONCLUSION

Cette étude rapporte les résultats de 84 patients allogreffés pour des SMD pédiatriques. Elle semble montrer un bénéfice à une cytoréduction pré-greffe dans le sous-groupe des patients présentant un excès de blastes, notamment par une diminution de la NRM. Le conditionnement BuCyMel, actuellement recommandé pour les patients présentant pour les SMD avec excès de blastes, semble ici associé à un excès de mortalité toxique.

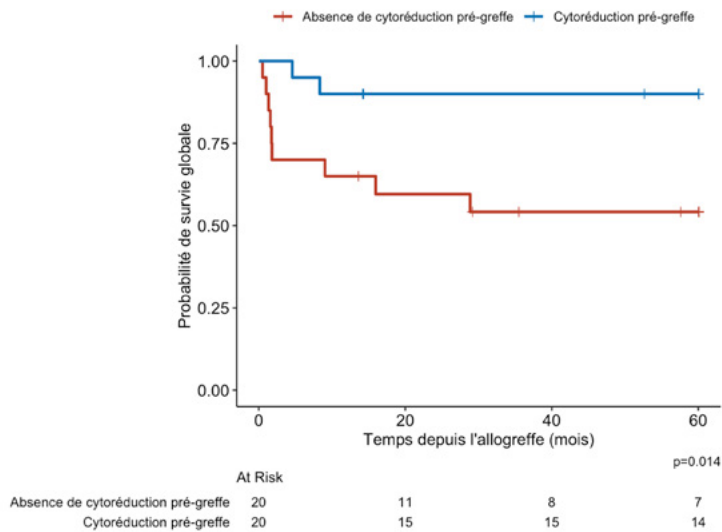


Figure : Survie globale dans le sous-groupe des SMD avec excès de blaste en fonction de l'administration d'un traitement cytoréducteur pré-allogreffe

CO-III-1

ON BEHALF OF THE SFGM-TC: REAL-LIFE USE OF THIRD-PARTY VIRUS SPECIFIC T-CELL TRANSFER IN IMMUNOCOMPROMISED TRANSPLANTED PATIENTS

HAZANE LEROYER Esther⁽¹⁾, PETITPAIN Nadine⁽¹⁾, MORISSET Stéphane⁽²⁾, NEVEN Bénédicte⁽³⁾, CASTELLE Martin⁽³⁾, WINTER Sarah⁽³⁾, SOUCHET Laetitia⁽⁴⁾, MOREL Véronique⁽⁴⁾, LE CANN Marie⁽⁴⁾, FAHD Mony⁽⁶⁾, YACOBEN Karima⁽⁶⁾, MECHINAUD Françoise⁽⁶⁾, OUACHEE CHARDIN Marie⁽⁷⁾, RENARD Cécile⁽⁷⁾, LABUSSIÈRE WALLET Hélène⁽⁷⁾, ANGOSO Marie⁽⁹⁾, JUBERT Charlotte⁽⁹⁾, CHEVALLIER Patrice⁽¹⁰⁾, LEGER Alexandra⁽¹⁰⁾, RIALLAND Fanny⁽¹⁰⁾, DHEDIN Nathalie⁽⁵⁾, ROBIN Christine⁽⁸⁾, MAURY Sébastien⁽⁸⁾, BECKERICH Florence⁽⁸⁾, BEAUVAIS David⁽¹¹⁾, CLUZEAU Thomas⁽¹²⁾, LOSCHI Michaël⁽¹²⁾, FERSTER Alina⁽¹³⁾, DE CARVALHO BITTENCOURT Marcelo⁽²⁰⁾, CRAVAT Maxime⁽²⁰⁾, BILGER Karin⁽¹⁴⁾, CLEMENT Laurence⁽¹⁹⁾, DECOT Véronique⁽¹⁹⁾, GAUTHIER Mélanie⁽¹⁹⁾, LEGENDRE Anne⁽¹⁵⁾, LARGHERO Jérôme⁽²¹⁾, MARTIN-BLONDEL Guillaume⁽¹⁶⁾, POCHON Cécile^(18,22), REPPÉL Loïc^(19,22), ROUARD Hélène⁽¹⁷⁾, NGUYEN QUOC Stéphanie⁽⁴⁾, DALLE Jean-Hugues⁽⁶⁾, D'AVENI-PINEY Maud^(1,22), BENSOUSSAN Danièle^(19,22)

(1) CHRU Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, FRANCE ; (2) Statistical Unit, Pérouges, FRANCE ; (3) Necker Children Hospital, APHP, Paris, FRANCE ; (4) La Pitié Salpêtrière, APHP, Paris, FRANCE ; (5) St Louis Hospital, APHP, Paris, FRANCE ; (6) Robert Debré Academic Hospital, APHP, Paris, FRANCE ; (7) Hospices Civils de Lyon and Claude Bernard University, Lyon, FRANCE ; (8) CHRU Henri Mondor, Créteil, FRANCE ; (9) University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (10) Nantes University Hospital, Nantes, FRANCE ; (11) Lille University Hospital, Lille, FRANCE ; (12) Nice University Hospital, Nice, FRANCE ; (13) Brussels University Hospital, Hôpital Universitaire des Enfants de la Reine Fabiola, Bruxelles, BELGIQUE ; (14) ICANS, Strasbourg, FRANCE ; (15) EFS La Plaine St-Denis, St Denis, FRANCE ; (16) Toulouse University Hospital, Department of Infectious and Tropical Diseases, and Toulouse Institute for Infectious and Inflammatory Diseases, INSERM UMR1291 – CNRS UMR5051, Toulouse, FRANCE ; (17) Etablissement Français du Sang and Paris-Est Créteil University, Créteil, FRANCE ; (18) Nancy University Hospital, Department of Pediatric Hematology, Vandoeuvre-lès-Nancy, FRANCE ; (19) Nancy University Hospital, Cell Therapy Unit, MTInov, Bioproduction and biotherapy integrator, Vandoeuvre-lès-Nancy, FRANCE ; (20) Nancy University Hospital, Cytometry Platform, Vandoeuvre-lès-Nancy, FRANCE ; (21) Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Saint-Louis Hospital, Cell Therapy Unit, Paris, FRANCE ; (22) Lorraine University, CNRS Unit UMR 7365 IMoPA, Vandoeuvre-lès-Nancy, FRANCE

BACKGROUND

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-SCT) offers a curative option for various haematopoietic disorders but is often complicated by severe viral infections (1,2). Since 2016, virus-specific T-cell (VST) therapy has been authorised in France as a targeted therapy to treat severe or drug-refractory viral infections. We prospectively investigated 29 consecutive recipients of allo-SCT treated with VST, because of a persistent or recurrent infection with adenovirus (AdV) (n=13), Epstein-Barr virus (n=8), cytomegalovirus (CMV) (n=7), or AdV and CMV (n=1) despite standard therapy.

METHODS

VST were produced from leukapheresis collected from the same HLA-matched graft donor (n=13) or from a new haplo-identical third-party donor (n=16) (**Figure 1**).

RESULTS

The median time between allo-SCT and the viral replication was 46 days (range 0-1372 days). VST were infused at a median of 50 days after virus replication (range 21-300 days). Thirty-four infusions were injected with a mean dose of $1.43 \times (\pm 3.06) 10^4$ CD3+ T-cells/kg

(Table 1). Infusions were safe and well tolerated. Recurrent acute GVHD (aGVHD) occurred in two patients and one case of de novo chronic GVHD (cGVHD) was observed within the 2 months after VST infusion. At 3 months, the cumulative overall response rate was 62% (n=18/29) and no viral recurrence was observed during the first year post-VST infusion (**Figure 2 A-B-C**). No predictive factors related to the viral infection or related to the immunological status were identified correlated with the overall response. Overall survival (OS) at 3 months and 1 year for the entire cohort was 55.2% (95% confidence interval [39.7-78.4]) and 29% (95% CI [13.2- 63.5]), respectively (**Figure 2D**). Interestingly, OS was significantly higher when the viral load at infusion was <5 log ($p<0.001$) (**Figure 2E**).

DISCUSSION

We have reported, for the first time, a large cohort of patients (n=16) receiving VST generated by IFN-g immunomagnetic isolation from a haploidentical related donor different from the allo-SCT donor. A cumulative incidence of 10% GVHD observed in our study is consistent with other reports (3-5). The best ORR at 1 and 3 months were 56% and 62%, respectively. From 2013 to 2023, using third-party haplo-identical donors for AdV, CMV and EBV replication/diseases, in prospective studies, ORR with VST generated by culture, were 64% - 95% (**3,5-7**), and 57%-86% (8-11) for VST generated by IFN-g immunomagnetic isolation from a haploidentical related donor different from the allo-SCT donor. In our cohort, patients were heavily pre-treated with a high median time of antiviral therapy before the initial VST infusion, whereas, usually, in prospective clinical studies, inclusion criteria are stringent allowing 2 weeks of anti-viral treatment before concluding about its failure or toxicity. Actually, we observed a strong impact on OS of a high viral load (>5 log), regardless of the implicated virus, suggesting that VST should be considered as soon as a patient experience a chemo-refractory viral infection following allo-SCT, as it is experimented nowadays by Jiang et al. (2022) (5) infected with AdV, EBV and CMV resisting standard anti-viral therapy, highlighting the importance of early VST infusion in the therapeutic process.

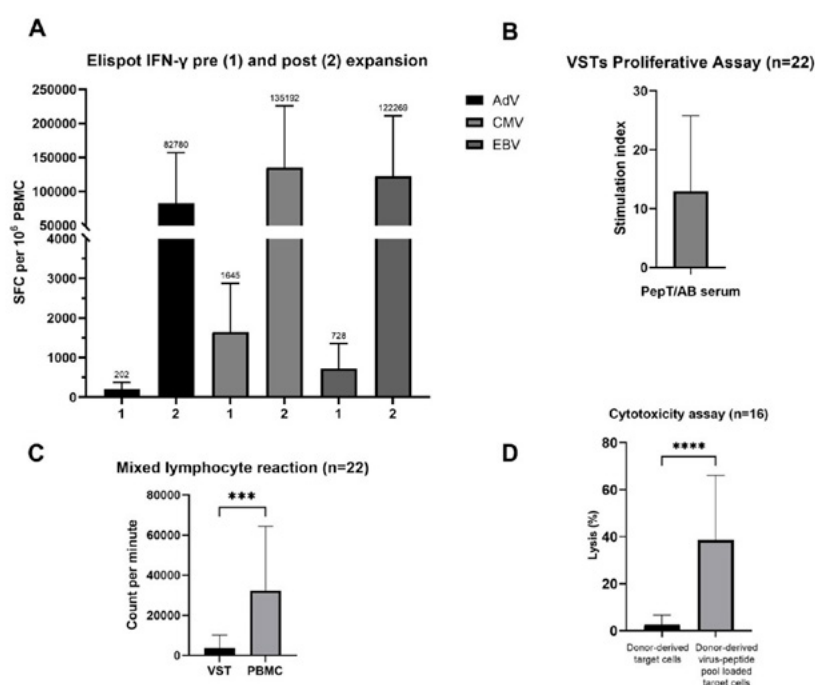


Figure 1

Table 1: Patients' characteristics.

	AdV	CMV	EBV	ADV+CMV	Total
Patients	13	7	8	1	29
Adults	7	3	2	0	12 (41%)
Children (<18 years)	6	4	6	1	17 (59%)
Sex (F/M)	13/0	3/4	5/2	0/1	21/8
Age (years) [min-max]	32 [1-67]	2 [0,6-68]	13 [1-40]	5	14 [0,6-68]
Initial disease (n)					
Primary immunodeficiency	4	3	3	0	11
Blackfan-Diamond anemia	0	0	0	1	1
Dyskeratosis congenita	0	1	0	0	1
Idiopathic aplastic anemia	0	0	1	0	1
Sickle cell disease	1	0	0	0	1
Acute myeloid leukaemia	3	1	1	0	5
Acute lymphoid leukaemia	1	1	1	0	3
Myelodysplastic syndrom	1	1	1	0	3
Chronic myeloid leukaemia	1	0	0	0	1
Richter's syndrome	1	0	0	0	1
Adult-T cell lymphoma	1	0	0	0	1
Graft source					
BM	7	2	2	1	12 (41.4%)
PBSC	5	4	5	0	14 (48.3%)
CBU	1	1	1	0	3 (10.3%)
Graft donor					
MSD	1	1	1	0	3 (10%)
Unrelated donors	6	2	4	1	14 (48%)
MUD 10/10	5	2	4	1	12
MMUD 9/10	1	0	0	0	1
MMUD (<8/10)	0	0	1	0	1
Haploidentical donors	5	3	1	0	9 (31%)
CBU	1	1	1	0	3 (10%)
Conditioning regimen					
Myeloablative	2	2	2	0	6 (21%)
Reduced-intensity conditioning	9	1	4	0	14 (48%)
Non-myeloablative	2	3	2	1	8 (28%)
T-cell depletion <i>ex vivo</i> (T-depleted graft)	0	1	1	0	2
T-cell depletion <i>in vivo</i> *					
Anti-thymocyte globulin (ATG)	8	4	5	0	17 (59%)
Cyclophosphamide	5	2	0	0	7
Alemtuzumab	2	1	3	1	7
Median time between allo-SCT and infection (days) [min-max]	46 [3-1372]	31 [0-130]	64.5 [13-163]	18	50 [21-300]
GVH disease prophylaxis					
Ciclosporin A + MMF	7	5	5	0	17 (59%)
Ciclosporin alone	6	1	2	1	10
None	0	1	1	0	2
GVHD before VST	8	2	1	0	11 (38%)
Acute GVHD grade I-II	1	1	0	0	2
Acute GVHD grade III-IV	7	1	1	0	9
Ruxolitinib before VST	2	1	1	0	4
Median lines of anti-viral therapy before VST [min-max] †	2 [1-3]	3 [2-4]	1 [0-5]	2	2 [0-5]
Viral status (n. of replication/disease)	10/3	2/5	4/4	1/0	17/12
Mean viral load at D0 (log) (±SD)	4.88 (±1.79)	3.64 (±1.14)	4.06 (±1.07)	ADV 5.05 / CMV 3.99	4.34 (±1.47)
VST origin					
Graft donor	8	3	2	0	13 (45%)
Third-party donor	5	4	6	1	16 (55%)
Median time between infection and VST infusion [min-max]	39 [25;89]	85[45;216]	52[21;300]	53	50 [21;300]
Mean infused CD3+T-cells (10⁶/kg) (±SD) ‡	0.42 ±0.35	3.29 ±5.06	0.84 ±0.43	0.5 ±0.02	1.43 (± 3.06)

Table 1

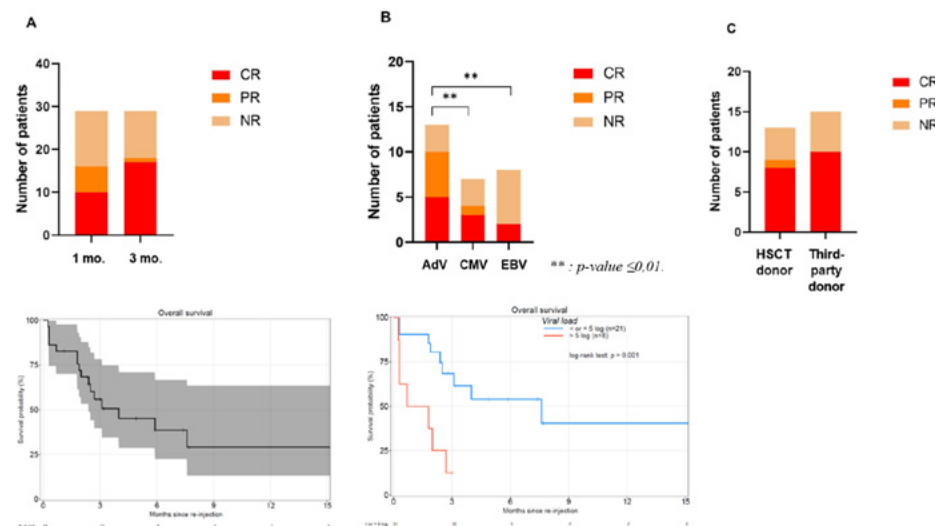


Figure 2

BIBLIOGRAPHIE

1. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Jul;56(7):1651–64.
2. Styczyński J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, van Biezen A, van der Werf S, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Jan;55(1):126–36.
3. Withers B, Blyth E, Clancy LE, Yong A, Fraser C, Burgess J, et al. Long-term control of recurrent or refractory viral infections after allogeneic HSCT with third-party virus-specific T cells. *Blood Adv*. 2017 Nov 14;1(24):2193–205.
4. Kállay K, Kassa C, Réti M, Karászi É, Sinkó J, Goda V, et al. Early Experience With CliniMACS Prodigy CCS (IFN-gamma) System in Selection of Virus-specific T Cells From Third-party Donors for Pediatric Patients With Severe Viral Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Immunother*. 2018 Apr;41(3):158–63.
5. Jiang W, Clancy LE, Avdic S, Sutrave G, Street J, Simms R, et al. Third-party CMV- and EBV-specific T-cells for first viral reactivation after allogeneic stem cell transplant. *Blood Adv*. 2022 Sep 13;6(17):4949–66.
6. Leen AM, Bollard CM, Mendizabal AM, Shpall EJ, Szabolcs P, Antin JH, et al. Multicenter study of banked third-party virus-specific T cells to treat severe viral infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2013 Jun 27;121(26):5113–23.
7. Pfeiffer T, Tzannou I, Wu M, Ramos C, Sasa G, Martinez C, et al. Posoleucel, an Allogeneic, Off-the-Shelf Multivirus-Specific T-Cell Therapy, for the Treatment of Refractory Viral Infections in the Post-HCT Setting. *Clin Cancer Res*. 2023 Jan 17;29(2):324–30.
8. Icheva V, Kayser S, Wolff D, Tuve S, Kyzirakos C, Bethge W, et al. Adoptive transfer of Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen 1-specific T cells as treatment for EBV reactivation and lymphoproliferative disorders after allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):39–48.
9. Feucht J, Opherck K, Lang P, Kayser S, Hartl L, Bethge W, et al. Adoptive T-cell therapy with hexon-specific Th1 cells as a treatment of refractory adenovirus infection after HSCT. *Blood*. 2015 Mar 19;125(12):1986–94.
10. Creidy R, Moshous D, Touzot F, Elie C, Neven B, Gabrion A, et al. Specific T cells for the treatment of cytomegalovirus and/or adenovirus in the context of hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Sep;138(3):920–924.e3.
11. Feuchtinger T, Opherck K, Bethge WA, Topp MS, Schuster FR, Weissinger EM, et al. Adoptive transfer of pp65-specific T cells for the treatment of chemorefractory cytomegalovirus disease or reactivation after haploidentical and matched unrelated stem cell transplantation. *Blood*. 2010 Nov 18;116(20):4360–7.

CO-III-2

INTENSITE DES SOINS MEDICAUX EN FIN DE VIE DES PATIENTS DECEDES APRES UNE ALLOGREFFE POUR UNE LEUCEMIE AIGUE EVOLUTIVE : UNE ETUDE DE COHORTE RETROSPECTIVE

BAUSCHERT Loïc⁽¹⁾, COITEUX Valérie⁽¹⁾, BEAUVAIS David⁽¹⁾, CHAUVET Paul⁽¹⁾, MAGRO Leonardo⁽¹⁾, SROUR Micha⁽¹⁾, YAKOUB-AGHA Ibrahim⁽¹⁾

(1) CHU de Lille, Lille, FRANCE

INTRODUCTION

Pour les patients atteints de leucémies aiguës non contrôlées par les traitements standards, l'allogreffe constitue aujourd'hui le meilleur espoir de rémission. Ce traitement est toutefois controversé pour ces patients qui n'obtiennent une survie prolongée que dans une minorité de cas (1). Pourtant, les conditions de fin de vie des patients, nombreux, qui décèdent à l'issue de cette procédure, sont mal connues.

OBJECTIF

Notre étude a pour objectif de décrire la trajectoire de fin de vie de ces patients, notamment en termes d'intensité des soins durant cette période, et d'identifier les facteurs qui pourraient l'influencer.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective et monocentrique au CHU de Lille, incluant les patients allogreffés pour une leucémie aiguë évolutive, réfractaire primaire ou en rechute, entre 2010 et 2020.

RÉSULTATS

Sur cette période, 92 patients ont reçu une allogreffe dans cette indication (80 LAM et 12 LAL). Soixante-dix-huit sont décédés sur la période de suivi (84.8%), avec une médiane de survie de 6.3 mois et une probabilité de survie globale à 2 ans de 29.4%. Cinquante-neuf pourcents des décès (n=46) étaient secondaires à une rechute. Parmi les 32 décès survenus en dehors d'une rechute, la cause de décès la plus fréquente était l'infection (n=19). Sur les 78 patients décédés, 86.5% sont décédés en milieu hospitalier et 39.2% en réanimation ; 32% ont reçu une ventilation invasive dans leurs derniers jours de vie ; et 28.2% ont été hospitalisés continuellement

entre la greffe et le décès. Le recours à une équipe de soins palliatifs était documenté pour 21.8% des patients décédés et 2.7% des décès (n=2) sont survenus en unité de soins palliatifs. La cause du décès était le principal facteur associé à ces indicateurs, qui étaient tous plus défavorables pour les patients décédés en dehors d'une rechute. Les facteurs cliniques pré-allogreffe (type de LA, âge, score OMS ou traitements préalables à l'allogreffe) n'avaient pas d'impact significatif.

DISCUSSION

Dans notre population, nous avons retrouvé des indicateurs d'intensité des soins médicaux en fin de vie similaires aux données de la littérature en post-allogreffe quelle que soit l'indication (2,3). Les grandes différences sur ces indicateurs selon la cause du décès illustrent la difficulté qu'il y a à penser, et à anticiper, le fait de « mourir guéri », ce qui est par ailleurs décrit dans le domaine des sciences humaines (4).

CONCLUSION

Notre étude souligne le besoin de renforcer les processus d'anticipation des soins futurs, et plus largement les discussions sur les objectifs de soin tout au long du parcours d'allogreffe, dans le cas des patients recevant ce traitement pour une LA évolutive, dont le pronostic reste défavorable. Une vigilance particulière pourrait être portée à l'anticipation des trajectoires de fin de vie sans rechute de la leucémie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Duval M, Klein JP, He W, Cahn JY, Cairo M, Camitta BM, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol*. 10 août 2010;28(23):3730-8.
2. Johnston EE, Muffy L, Alvarez E, Saynina O, Sanders LM, Bhatia S, et al. End-of-Life Care Intensity in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Population-Level Analysis. *J Clin Oncol*. 20 oct 2018;36(30):3023-30.
3. Busemann C, Jülich A, Buchhold B, Schmidt V, Schneidewind L, Pink D, et al. Clinical course and end-of-life care in patients who have died after allogeneic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(10):2067-76.
4. Polomeni A. «Mourir guéri»: «l'impensable» de la mort dans le cadre de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Psycho Oncologie*. 1 mars 2016;10(1):51-6.

CO-III-3

COMPARISON OF TWO REDUCED INTENSITY CONDITIONING REGIMENS (CLO-BALTIMORE VS THIOTEPA-BUSULFAN-FLUDARABINE) IN ADULTS RECEIVING PERIPHERAL BLOOD STEM CELL HAPLOIDENTICAL TRANSPLANTATION FOR MYELOID MALIGNANCIES: A RETROSPECTIVE STUDY OF THE SFGM-TC

JULLIEN Maxime⁽¹⁾, **DULÉRY Rémi**⁽²⁾, **DAGUINDAU Etienne**⁽³⁾, **LOSCHI Michael**⁽⁴⁾, **BAZARBACHI Ali**⁽⁵⁾, **LABUSSIÈRE-WALLET Hélène**⁽⁶⁾, **HUYNH Anne**⁽⁷⁾, **SCHWARZ Marianne**⁽⁸⁾, **CHARBONNIER Amandine**⁽⁹⁾, **TURLURE Pascal**⁽¹⁰⁾, **MAURY Sébastien**⁽¹¹⁾, **DEVILLIER Raynier**⁽¹²⁾, **BAY Jacques-Olivier**⁽¹³⁾, **SROUR Micha**⁽¹⁴⁾, **CEBALLOS Patrice**⁽¹⁵⁾, **CONTENTIN Nathalie**⁽¹⁶⁾, **NGUYEN Stéphanie**⁽¹⁷⁾, **MARCHAND Tony**⁽¹⁸⁾, **RUBIO Marie Thérèse**⁽¹⁹⁾, **FORCADE Edouard**⁽²⁰⁾, **CORNILLON Jérôme**⁽²¹⁾, **CHANTEPIE Sylvain**⁽²²⁾, **BULABOIS Claude-Eric**⁽²³⁾, **VILLATE Alban**⁽²⁴⁾, **MARCAIS Ambroise**⁽²⁵⁾, **CHALANDON Yves**⁽²⁶⁾, **MAILLARD Natacha**⁽²⁷⁾, **GUILLERM Gaëlle**⁽²⁸⁾, **BILGER Karin**⁽²⁹⁾, **BEGUIN Yves**⁽³⁰⁾, **GARNIER Alice**⁽¹⁾, **PETERLIN Pierre**⁽¹⁾, **LE BOURGEOIS Amandine**⁽¹⁾, **GUILLAUME Thierry**⁽¹⁾, **MOHTY Mohamad**⁽²⁾, **CHEVALLIER Patrice**⁽¹⁾

(1) CHU de Nantes, Nantes, FRANCE ; (2) Hôpital St Antoine, Paris, FRANCE ; (3) CHU de Besançon, Besançon, FRANCE ; (4) CHU de Nice, Nice, FRANCE ; (5) American University of Beirut Medical Center, Beirut, LIBAN ; (6) Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon, FRANCE ; (7) IUCT Oncopole CHU Toulouse, Toulouse, FRANCE ; (8) CHU de Angers, Angers, FRANCE ; (9) CHU de Amiens, Amiens, FRANCE ; (10) CHU de Limoges, Limoges, FRANCE ; (11) Hôpital Henri Mondor, Créteil, FRANCE ; (12) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE ; (13) CHU de Clermont Ferrand, Clermont Ferrand, FRANCE ; (14) CHU de Lille, Lille, FRANCE ; (15) Hôpital St Eloi, Montpellier, FRANCE ; (16) Centre Henri Becquerel, Rouen, FRANCE ; (17) Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, FRANCE ; (18) CHU de Rennes, Rennes, FRANCE ; (19) CHU de Nancy, Nancy, FRANCE ; (20) CHU de Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (21) CHU de St Etienne, St Etienne, FRANCE ; (22) CHU de Caen, Caen, FRANCE ; (23) Hôpital Albert Michallon, Grenoble, FRANCE ; (24) CHRU Bretonneau, Tours, FRANCE ; (25) Hôpital Necker, Paris, FRANCE ; (26) Hôpital Universitaire de Genève, Genève, SUISSE ; (27) CHU de Poitiers, Poitiers, FRANCE ; (28) CHU de Brest, Brest, FRANCE ; (29) Hôpital Hautepierre, Strasbourg, FRANCE ; (30) Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Liège, BELGIQUE

BACKGROUND

The optimal conditioning regimen for haploidentical transplantation (haploT) has yet to be determined. Two recent RIC regimens have shown potential in treating myeloid malignancies: Clo-Baltimore (CloB), that uses clofarabine instead of fludarabine in a Baltimore backbone, and thiotepa-busulfan-fludarabine (TBF). We compared these in a retrospective study to discern a superior regimen for the treatment of myeloid malignancies.

METHODS

This multicenter retrospective study conducted by the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) included adult patients (pts) treated with CloB or TBF RIC for myeloid malignancies from September 2013 to May 2023. Pts data were extracted from the PROMISE database. CloB consisted of clofarabine 30 mg/m²/day (d) 5 d, cyclophosphamide (Cy) 14.5mg/kg/d 2 d, and 2-Gy TBI on d-2. TBF consisted of thiotepa 5mg/kg 1 d, busulfan 3.2 mg/kg 2 d, a fludarabine total dose of 120 to 150 mg/m². Graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis consisted of post-transplant Cy (2 doses of 50mg/kg), followed by cyclosporine A and mycophenolate mofetil starting on d+5. Some pts received antithymocyte globulin (ATG) 2.5mg/kg/d on d-2. Graft source was exclusively peripheral blood stem cells (PBSC).

The CloB and TBF groups were balanced using a propensity score matching (PSM), considering various factors. Key outcomes, like time to engraftment, survival rates, and graft versus host disease (GVHD), were compared.

RESULTS

A total of 329 pts from 25 centers were included, 267 (81%) receiving TBF and 62 (19%) CloB. After PSM, 51 pts remained in each group, with comparable baseline characteristics except for the proportion of previous allotransplants (Table). Median age was 60 years, and median HCT-CI score was 2. Main diagnoses comprised acute myeloblastic leukemia (AML, n=72 [71%]), including 42% with adverse genetic risk, and myelodysplastic syndrome (MDS, n=22 [22%]), including 25% with high or very high Revised International Prognostic Scoring System (R-IPSS). Thirty-eight (37%) pts received ATG.

Time to engraftment was equivalent after both TBF and CloB (19 d vs 19.5 d, respectively, p=0.70), but TBF pts achieved PLT recuperation faster (27 d vs 31 d, p=0.03).

Median follow-up was 24 months. Two-year OS, PFS and GRFS were 55% vs 60% (p=0.19), 52% vs 60% (p=0.25), and 37% vs 50% (p=0.15) for TBF and CloB pts, respectively. No differences were observed in terms of grade 3-4 acute GVHD at 3 months (18 vs 20%, p=0.86) nor two-year extensive chronic GVHD (16% vs 8.3%, p=0.25). However, two-year NRM was significantly higher after TBF (41% vs 16%, p=0.003), while relapse incidence was lower (7.1% vs 24%, p=0.02, Figure). In multivariate analysis, CloB was associated with a lower risk of NRM (hazard ratio [HR] 0.31, 95%CI: 0.1-0.7, p=0.008) and a higher risk of relapse (HR 4.03, 95%CI: 1.2-13.9, p=0.03). Finally, in pts aged >60y, two-year OS was significantly lower for those receiving TBF conditioning (39% vs 61%, p=0.02, Figure) due to higher NRM (56% vs 23%, p=0.005).

CONCLUSIONS

In this retrospective study, a TBF RIC regimen used for PBSC haploT in adults with myeloid malignancies appeared substantially more toxic than a CloB RIC regimen. However, its enhanced anti-leukemic effect suggests that it should be offered to younger pts with no comorbidities or to those with high-risk disease. Conversely, CloB should be proposed for older or frail pts.

A

Characteristic	Before matching			After matching		
	TBF, N = 267 ¹	CloB, N = 62 ¹	p-value ²	TBF, N = 51 ¹	CloB, N = 51 ¹	p-value ²
Sex, female n(%)	97 (36%)	25 (40%)	0.6	18 (35%)	21 (41%)	0.5
Age median (IQR)	61 (56, 67)	62 (53, 67)	0.8	59 (56, 65)	61 (52, 65)	0.7
HCT CI median (IQR)	0.00 (0.00, 2.00)	3.00 (1.00, 3.00)	<0.001	1.00 (0.00, 3.00)	2.00 (0.00, 3.00)	0.3
Unknown	20	2		2	2	
HCT CI groupe			<0.001			>0.9
<3	196 (73%)	29 (47%)		28 (55%)	28 (55%)	
≥3	51 (19%)	31 (50%)		21 (41%)	21 (41%)	
unknown	20 (7.5%)	2 (3.2%)		2 (3.9%)	2 (3.9%)	
Disease			0.7			>0.9
AML	174 (65%)	37 (60%)		36 (71%)	36 (71%)	
MDS	61 (23%)	17 (27%)		11 (22%)	11 (22%)	
MDS/MPN	15 (5.6%)	5 (8.1%)		2 (3.9%)	2 (3.9%)	
MPN	17 (6.4%)	3 (4.8%)		2 (3.9%)	2 (3.9%)	
ELN 2022 for AML			0.3			>0.9
favorable	25 (14%)	8 (22%)		7 (19%)	7 (19%)	
intermediate	88 (51%)	14 (38%)		14 (39%)	14 (39%)	
adverse	61 (35%)	15 (41%)		15 (42%)	15 (42%)	
RIPSS for MDS			0.7			0.9
very low/low	14 (29%)	5 (29%)		3 (33%)	5 (45%)	
intermediate	13 (27%)	6 (35%)		3 (33%)	4 (36%)	
high/very high	22 (45%)	6 (35%)		3 (33%)	2 (18%)	
Disease status at transplant			0.6			0.8
CR	190 (71%)	42 (68%)		36 (71%)	35 (69%)	
no CR	77 (29%)	20 (32%)		15 (29%)	16 (31%)	
Transplant year median (range)	2020 (2013 - 2023)	2019.5 (2014 - 2022)	<0.001	2020 (2013 - 2023)	2019 (2014 - 2022)	0.019
Previous ASCT	12 (4.5%)	9 (15%)	0.008	2 (3.9%)	9 (18%)	0.025
Busulfan (mg/kg)	6.40 (6.40, 6.40)	0	<0.001	6.40 (6.40, 6.40)	0	<0.001
Fludarabine (mg/msq)	160 (158, 160)	0	<0.001	160 (156, 160)	0	<0.001
Thiotepa (mg/kg)	5.00 (5.00, 5.00)	0	<0.001	5.00 (5.00, 5.00)	0	<0.001
Pregraft cyclophosphamide (mg/kg)	0	29 (29, 29)	<0.001	0	29 (29, 29)	<0.001
Clofarabine (mg/msq)	0	150 (150, 150)	<0.001	0	150 (150, 150)	<0.001
2 Gy TBI	0	62 (100%)	<0.001	0 (0%)	51 (100%)	<0.001
Antithymocyte globulin	106 (40%)	29 (47%)	0.3	19 (37%)	19 (37%)	>0.9
Donor sex, female n(%)	81 (30%)	21 (34%)	0.6	19 (37%)	17 (33%)	0.7
CMV IgG, positive n(%)	150 (56%)	28 (45%)	0.12	22 (43%)	20 (39%)	0.7

¹ n (%); Median (IQR); Median (Range)² Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

Table. Characteristics of patients in both the entire and matched cohorts. Abbreviations: HCT-CI, hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index. AML, acute myeloblastic leukemia. MDS, myelodysplastic syndrome. MPN, myeloproliferative neopl

B

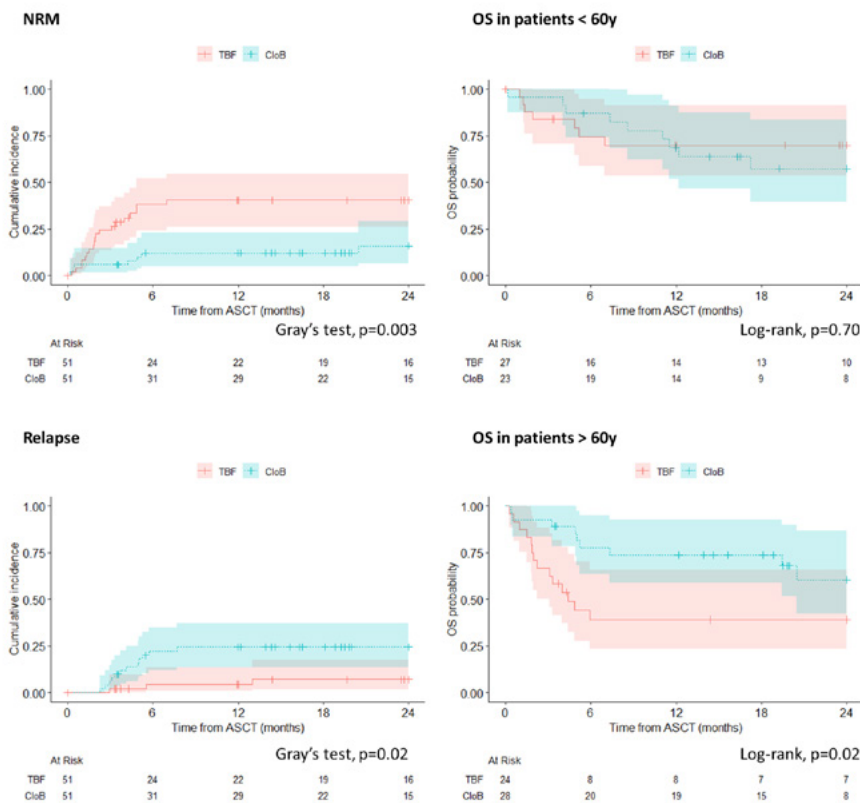


Figure: Comparative analysis of TBF and CloB based on Non-relapse Mortality (NRM), Relapse Incidence, and Overall Survival (OS) for patients aged above and below 60 years.

CO-III-4

TNF-ALPHA PRIMING OF HUMAN REGULATORY T CELLS DOES NOT INCREASE THEIR ABILITY TO PREVENT XENOGENEIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

BEGUIN Charline^(1,2), KWAN Oswin⁽¹⁾, RITACCO Caroline⁽³⁾, DEBRAY Jean-Christophe⁽⁴⁾, DEJARDIN Emmanuel⁽⁴⁾, DUBOIS Sophie⁽¹⁾, KÖSE Murat Cem⁽¹⁾, CANTI Lorenzo⁽¹⁾, COURTOIS Justine⁽¹⁾, SEIDEL Laurence⁽⁵⁾, DAULNE Coline⁽¹⁾, CAERS Jo^(1,2), BEGUIN Yves^(1,2), EHX Grégory⁽¹⁾, BARON Frédéric^(1,2)

(1) Hematology Research Unit, Groupe Interdisciplinaire de Génomprotéomique Appliquée (GIGA)-I³, University of Liège, Liège, BELGIQUE ; (2) Department of Medicine, Division of Hematology, CHU of Liège, Liège, BELGIQUE ; (3) Institute for Neurosciences of Montpellier, University of Montpellier, INSERM, CNRS, Montpellier, FRANCE ; (4) Laboratory of Molecular Immunology and Signal Transduction, Groupe Interdisciplinaire de Génomprotéomique Appliquée (GIGA)-I³, University of Liège, Liège, BELGIQUE ; (5) Department of Statistics, University of Liège, Liège, BELGIQUE

INTRODUCTION

Graft-versus-host disease (GVHD) is a frequent complication of allogeneic hematopoietic cell transplantation and is associated with significant morbidity and mortality. Numerous observations in experimental GVHD mouse models have demonstrated a role for Regulatory T Lymphocytes (Tregs) in the prevention and treatment of this disease when co-transplanted at high Treg/conventional T cell ratios (Edinger et al, Nature Medicine 2003; Leclerc et al, Blood 2016). In addition, prior studies have shown that TNF- α priming of Tregs enhanced their function and their ability to prevent GVHD in mouse models (Pierini et al, Blood 2016). In the current study, we aimed at assessing the impact of TNF- α priming of human Tregs in vitro and in a humanized mouse model of GVHD.

MATERIAL AND METHODS

Firstly, we isolated Tregs from human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) through immuno-magnetic selection, with a purity of 70-80%. Tregs were incubated with TNF- α at different concentrations for 48 hours. Changes in extracellular and intracellular markers were analyzed by spectral flow cytometry and gene expression was studied with single cell RNA sequencing. Secondly, we used a humanized mouse model in which Tregs (0.5×10^6 cells/mouse), previously primed or not with TNF in vitro for 48 hours, were injected to 2Gy irradiated NSG-HLA-A2 mice which had received CD-25-depleted human PBMC (2×10^6 cells/mouse) 48 hours before Tregs injection. We performed blood testing to follow human chimerism and clinical follow-up to detect signs of GVHD.

RESULTS

Flow-cytometry experiments demonstrated that TNF-priming in vitro resulted in an overexpression of several activation markers such as HLA-DR, CTLA4, GARP, LAP, ICAM, CD69, ICOS and PD1. In contrast, TNFR2 was down-regulated as a result of internalization. In addition, single cell RNA sequencing demonstrated a significant up-regulation of genes involved in the non-canonical NF- κ B pathway after exposure to TNF- α . This pathway can be activated by TNF- α through TNFR2, a receptor highly expressed by Tregs. A western blot on unprimed and primed Tregs confirmed that observation at the protein level. In vivo, the injection of a sub-optimal dose of Tregs 48 hours after PBMC infusion tended to improve mice survival (HR=1.9, 95%CI 0.7-5.3, P=0.13, 9 mice per condition for a total of 27 mice). However, survival in mice given primed versus unprimed Tregs were superimposable.

DISCUSSION

In contrast with what has been observed in mouse-to-mouse models of GVHD, TNF- α priming of human Tregs failed to increase their ability to prevent GVHD in vivo when a suboptimal dose of Tregs was injected.

CONCLUSION

TNF- α successfully primed Tregs in vitro but failed to increase their ability to prevent GVHD in a humanized mouse model.

KEYWORDS

graft-versus-host disease – T regulatory lymphocytes – TNF

CO-III-5

ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IS EFFECTIVE FOR PATIENTS WITH ADULT T CELL LEUKEMIA/ LYMPHOMA AND CAN ERADICATE HTV-1 INFECTION: A RETROSPECTIVE MONOCENTRIC STUDY

MARCAIS Ambroise⁽¹⁾, LOISEAU Clémence⁽¹⁾, ADRIEN Gilbert⁽¹⁾, BELHADJ Maya⁽¹⁾, CAZELLES Clarisse⁽¹⁾, DERUELLE Emilie⁽¹⁾, RENAUDIER Philippe⁽²⁾, HELIAS Philippe⁽³⁾, SANTA Florin⁽⁴⁾, LHERMITTE Ludovic⁽¹⁾, OUEDRANI Amani⁽¹⁾, AVETTAND FENOEL Véronique⁽⁵⁾, ASNAFI Vahid⁽¹⁾, SUAREZ Felipe⁽¹⁾, HERMINE Olivier⁽¹⁾

(1) Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, FRANCE ; (2) Centre hospitalier universitaire de la Martinique, Fort de France, MARTINIQUE ; (3) Centre hospitalier universitaire de la Guadeloupe, Pointe à Pitre, GUADELOUPE ; (4) Centre hospitalier de Cayenne, Cayenne, GUYANE FRANÇAISE ; (5) Hôpital Cochin, Paris, FRANCE

BACKGROUND

Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) is associated with a poor prognosis in aggressive subtypes with a median overall survival (OS) inferior to one year. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) has been reported to be the only curative treatment for patients responding to chemotherapy. Here, in addition to outcome we report integrative studies of HTLV-1 proviral load, viral integration, immunological response following allo-HSCT.

METHOD

We conducted a monocentric, retrospective study at the ATL national reference center in Necker Hospital (Paris, France). All consecutive patients over the age of 18 years, with ATL diagnosed between 2017 and January 2022 were included. Objectives of this study were to determine feasibility and outcome of allo-HSCT. Chimerism, HTLV-1 proviral load (PvL), viral integration architecture assessed with high throughput sequencing and immunological response against the HTLV-1 virus were also carried out.

RESULTS

Among the 53 patients treated for an ATL between 2017 and January 2022, only 23 of them could be allografted. The main cause that prevented performance of allo-HSCT was lack of disease control.

All allografted patients had an aggressive subtype (9 acute; 13 lymphoma and 1 aggressive chronic subtypes). Seventeen (74%) of patients were allografted after a first line chemotherapy with CHOP like regimen. All patients received high-dose methotrexate chemotherapy for central nervous system as prophylaxis or curative treatment.

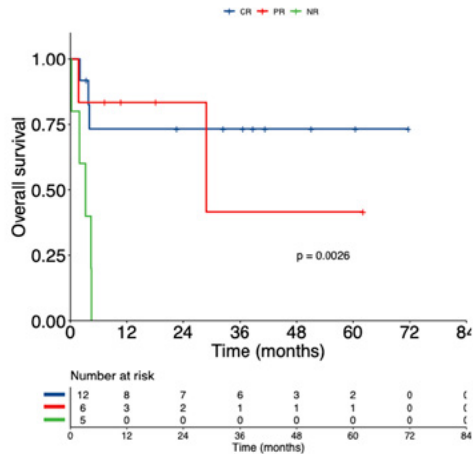
At time of allo-HSCT, 12 patients were in complete remission (CR), 6 in partial response (PR) and 5 had a stable/progressive disease. All patients received a reduced toxicity conditioning TBF (Thiotepa/Busulfan/Fluadarabine) regimen. Anti-lymphocyte serum was used in case of a geno-identical and post-transplant cyclophosphamide (PTCy) in case of haplo-identical donor. The median age at transplant was 44 years (24-65). The donor was matched related for 6 (30%), haplo-identical for 13 (57%) and matched or mismatch unrelated for 4 (17%). Two related donors were infected with the HTLV-1 virus. Four patients died from allografted toxicity (acute GvHD, n=2, acute conditioning injury, n=2). Three patients presented chronic GvHD (mild or severe). Six patients relapsed with a median of 1.5 months and then died. After a median follow-up of 32 months (8-64 months), the progression-free survival (PFS) and OS rates at 24

months were of 75% and 75% (median not reached) in CR patients, 67% and 83% (median not reached and 24 months) in PR patients and 0% and 0% (median=3 months) in SD/PD patients, respectively.

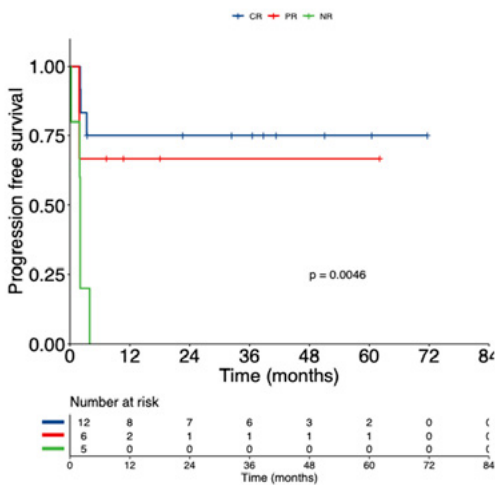
All of the 11 patients allografted with a HTLV-1 seronegative donor and who were alive without relapsing at one-year post allo-HSCT had a rapid decrease of the PvL which became negative with a median of 30 days. Two patients reverted to positive PvL at 12 and 30 months, respectively while sustaining full donor chimerism. Architecture of viral integration showed the disappearance of the tumor viral clone in assessable patients in remission. Moreover, 8 of 10 analyzed patients developed T immunological response against HTLV-1 with the detection of cytotoxic T lymphocytes targeting of the viral oncoprotein TAX and were all in remission.

CONCLUSION

Allo-HSCT should be performed in ATL patients when possible only in patients in CR or PR. Immune response against the virus may participate to the prevention of relapse.



Overall Survival



Progression Free Survival

RÉSUMÉS DES POSTERS

ALLOGREFFE CLINIQUE ADULTE

P-01

A PHASE 2 STUDY OF PONATINIB FOR PREVENTION OF RELAPSE AFTER ALLOTRANSPLANTATION IN FLT3-ITD + AML PATIENTS: THE PONALLO TRIAL.

CHEVALLIER Patrice⁽¹⁾, THIEBAULT-BERTRAND Anne⁽²⁾, FRANÇOIS Sylvie⁽³⁾, CHANTEPIE Sylvain⁽⁴⁾, RUBIO Marie-Thérèse⁽⁵⁾, LABUSSIÈRE-WALLET Hélène⁽⁶⁾, BRISSOT Eolia⁽⁷⁾, MAILLARD Natacha⁽⁸⁾, HUYNH Anne⁽⁹⁾, COITEUX Valérie⁽¹⁰⁾, GARNIER Alice⁽¹⁾, LE BOURGEOIS Amandine⁽¹⁾, PETERLIN Pierre⁽¹⁾, GUILLAUME Thierry⁽¹⁾

(1) Nantes University Hospital, Nantes, FRANCE ; (2) CHU Grenoble, Grenoble, FRANCE ; (3) CHU Angers, Angers, FRANCE ; (4) CHU Caen, Caen, FRANCE ; (5) CHU Nancy, Nancy, FRANCE ; (6) CHU Lyon, Lyon, FRANCE ; (7) Hôpital St-Antoine, Paris, FRANCE ; (8) CHU Poitiers, Poitiers, FRANCE ; (9) CHU Toulouse, Toulouse, FRANCE ; (10) CHU Lille, Lille, FRANCE

BACKGROUND

Ponatinib (pona) is a multikinase inhibitor that is approved for the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic and chronic myelogenous leukemias. It has also activity against FLT3-mutants including ITD and ITD691L but not D835 within the Flt3 activation segment. Pona may then represent an alternative drug for maintenance after allo-SCT in FLT3-ITD+ AML patients.

METHODS

This was a multicenter phase 2 non-randomized prospective study testing the efficacy and tolerability of pona after allo-SCT in FLT3-ITD+ AML patients (ClinicalTrials.gov ID : NCT03690115). The main objective was the incidence of relapse at 2 years post-transplant with the hypothesis that this incidence at 2 years will be reduced at 15% instead of 30%. Seventy-seven patients had to be included. Inclusion criteria were all patients, aged between 18 and 70 yo, with a FLT-3 ITD+ AML in cytologic complete remission (<5% of bone marrow blasts) and a documented engraftment at the time of starting pona after an allo-SCT using any type of conditioning regimen and donor. A controlled GVHD were mandatory as well as a platelets count ≥ 70 Giga/l and a neutrophils count ≥ 1 Giga/l at time of inclusion. The study was supported by Incyte.

Initially, pona administration had to start between day +60 and +90/100 at the dose of 30 mg/day for 1-year. However, because of excessive hematopoietic toxicity, an amendment was made after the 14th patient to start pona between day 100 and day 120 post-allo. a. During the study, It was allowed to restart pona at a 15 mg/day after resolution of 30 mg dose related toxicities. After 1 year of pona it was not allowed to start a new FLT3 inhibitor or pursue pona.

RESULTS

Twenty-three patients were included between December 2019 and April 2022. Among them, 22 were effectively treated. Indeed, the last patient included did not receive pona due to hepatic abnormalities incompatible with the start of pona. Also, because of a very low rate of enrollment, the trial was closed prematurely in accordance with the sponsor in December 2022. Results for the 22 treated patients are reported here. Patient characteristics are given in Table 1. With a median follow-up of 740 days (range : 374-930), 1-y and 2-y overall survival were 81.3% (66.3-99.6) and 63.9% (45.4-90.0), and 1-y and 2-y leukemia-free survival were 54.5% (37.2-79.8) and 49% (31.8-75.7), respectively. Ten relapses occurred at a median of 186 days (range=69-481) after allo-SCT with a CI of relapse of 45.5% at 2 years.

Pona was started at a median of 69 days post-allo-SCT (range : 60-130). The median duration of treatment was 75.5 days (range : 4-369). Only 3 patients received one year of treatment at 30 mg/day as required by the protocol. The reasons for stopping pona were toxicity in 11 patients, relapse in 6, toxicity then relapse in 1, GVHD then relapse in 1. Among the 13 patients who stopped pona for toxicity or GVHD, 6 restarted pona (15 mg n=5, 30 mg n=1) then stopped again for toxicity (n=4) or progression (n=2).

A total of 36 adverse events related to pona were documented in 17 patients. The majority was grade 1 or 2 (n=27, 75%) while 6 grade 3 (17%) and 3 grade 4 (8%) occurred. (Table 2)

CONCLUSION

Ponatinib administration after allo-SCT is associated with toxicity and do not reduce relapse or improve survival in this small cohort of FLT3+ AML patients. Other FLT3 inhibitors have to be considered in FLT3+ AML patients for maintenance after allo-SCT.

Table 1 : FLT3-ITD+ AML patient characteristics.

N=22	
Gender : male/female	8/14
Median age at transplant: years (range)	50 (22-70)
Median WBC at diagnosis : Giga/L (range)	46.1 (0-168.8)
Median % of bone marrow blasts at diagnosis (range)	82 (24.5-95.5)
Median Flt3-ITD ratio at diagnosis (range)	0.51 (0.08-1.73)
ELN 2017 classification	
Favorable/Intermediate/adverse/unknown	1/15/6/1
Previous allograft	1
Status at transplant	
CR1 (NPM1+ molecular relapse)	18 (1)
CR2	2
Refractory	2
Conditioning regimen : RIC/MAC/sequential	11/7/4
Donor type	
Genoidentical	4
Phenoidentical	9
Haploidentical	8
One Mis-match unrelated	1

Abbreviations : WBC : white blood count ; CR : complete remission ; RIC : reduced-intensity conditioning ; MAC : myeloablative conditioning.

Table 2 : Adverse events related to ponatinib according to investigators.

Total events N=36 in 17 patients	Grade 1 n=10 (6 patients/17)	Grade 2 n=17 (12 patients/17)	Grade 3 n=6 (3 patients/17)	Grade 4 n=3 (3 patients/17)
Haematological disorders				
Neutropenia				
Thrombocytopenia			2	1
Pancytopenia		2 1		1 (+sepsis)
Gastrointestinal disorders				
Abdominal pain		1		
Diarrhoea	1		1	
Anorexia	1			
Nausea	1	1		
Vomiting	1			
Hepatic disorders				
Cytolysis	1	1		
cholestasis	1	1		
GVHD				
Cutaneous disorders				
Erythema				
Oedema	2	4 1	1	
Neurological disorders				
Headache				
Myoclonia		1		1
Rheumatic disorders				
Arthralgia				
Myalgia	2			
Low back pain			1	
Reproductive system disorders				
Loss of libido		1		
Infections				
Chickenpox			1	

Tables

P-02

SEQUENTIAL CONDITIONING REGIMEN WITH THIOTEPA, CLOFARABINE AND BUSULFAN (TEC/CLOB2A2) AND POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE IN ADULT WITH REFACTORY AML : A RETROSPECTIVE MONOCENTRIC STUDY.

LE BOURGEOIS Amandine⁽¹⁾, GARNIER Alice⁽¹⁾, PETERLIN Pierre⁽¹⁾, JULLIEN Maxime⁽¹⁾, ANTIER Chloé⁽¹⁾, GUILLAUME Thierry⁽¹⁾, CHEVALLIER Patrice⁽¹⁾

(1) CHU Nantes, Nantes, FRANCE

BACKGROUND

Sequential allogeneic stem cell transplantation (Seq allo-SCT) is characterized by the use of a reinforced conditioning regimen combining a debulking chemotherapy followed after 3 days of rest by the conditioning regimen itself, to fit and relatively young patients with refractory hematologic malignancies. However, the results overall remain dismal as only a small proportion of patients are finally cured. Recently, a combination of thiotepa, etoposide, cyclophosphamide (TEC) followed by fludarabine/busulfan/ATG (FB2A2) using any type of donor for refractory hematologic malignancies have shown some promising results (Dulery, 2018). As clofarabine may have better antileukemic effect than fludarabine, we have investigated in our patients with refractory AML a new sequential approach combining TEC+clofarabine/busulfan/ATG (TEC/CloB2A2).

METHODS

We have investigated in our Hematology Department a new sequential conditioning regimen replacing fludarabine by clofarabine in a cohort of patients with refractory AML. The TEC/CloB2A2 regimen consisted of Thiotepa 5 mg/kg at day(d)-13, Cyclophosphamide 400 mg/m²/d from d-12 to d-9 and Etoposide phosphate 100 mg/m²/d from d-12 to d-9, followed after 3 days of rest, by Clofarabine 30 mg/m²/d from d-5 to d-1, Busulfan 3,2 mg/kg/d d-5 and d-4 and Thymoglobuline 2,5 mg/kg/d d-3 and d-2. GVHD prophylaxis consisted of high-dose of post-transplant Cyclophosphamide (PTCY) 50 mg/kg/d at d+3 and d+5 in combination with mycophenolate mofetyl and cyclosporine from d+6. Any type of donor has been considered.

RESULTS

Between February 2020 and August 2022, 12 patients have been treated (table 1). Median age was 58 years (y) old. The majority of patients had primary refractory AML (n=9). This was the first transplant for all patients. One patient needed desensibilization before conditioning due to high level of anti-HLA antibodies directed against the donor. All but 2 donors were haploidentical. One patient with a matched donor did not receive PTCY after transplant.

Two patients died during the aplasia phase (D+6: sepsis, D+30: fungal infection). The median time of neutrophils (> 1 Giga/L) and platelets (> 50 Giga/L) recoveries were 22 days (range: 12-137) and 34 days (range: 16-241), respectively. There were no primary or secondary graft failures. Responses were evaluated at a median of 57 days (range: 26-70) after transplant. Five complete remission (CR), 3 CR with incomplete platelet recovery and two failures were documented for an overall CR/CRp rate of 67%. Only one cutaneous grade 2 acute GVHD occurred after transplant but no chronic GVHD. Six patients received maintenance treatment after transplant to prevent relapse using 5'aza alone in 1, 5 aza+ DLI in 2, DLI alone in 1. The last two patients received maintenance as part of a trial. The three patients receiving DLI developed acute GVHD thereafter including 2 grade 2 and one grade 3.

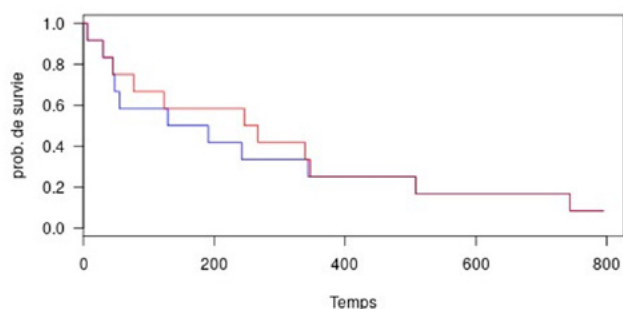
Six of the patients achieving CR/CRp relapsed (75%) at a median of 160 days (range: 48-344). At last follow-up (July 2023), only one patient is alive in CR (8%) at 795 days from transplant (SET/CloB2A2 +PTCY and sibling donor, grade 3 acute GVHD after DLI). 1-y and 2y overall and leukemia survival were both at 25% (9.3-66.6) and 8.3% (1.2-54.4), respectively.

CONCLUSION

The results of this small cohort showed that a sequential TEC/CloB2A2 conditioning regimen do not provide better outcomes compared to a TEC/FB2A2 for refractory AML patients.

N=12	
Gender : male/female	7/5
Median age : years old (range)	58 (20-73)
AML status	
Primary refractory	9
Active Relapse 1	2
Active Relapse 2	1
ELN 2017 classification	
Favorable/Intermediate/Adverse	2/1/9
Donor	
Median age : years old (range)	35 (18-67)
Donor type	
Sibling (sister)	1
Matched unrelated (male)	1
Haploidentical :	
Father/brother/sister/son/daughter/niece	2/2/1/3/1/1
ABO compatibility	
Compatible/minor/major	7/1/4
Donor/recipient CMV status : -/-, +/-, -/+, +/+	7, 1, 3, 1
CD34+ stem cells infused : median (range)	8.56 10 ⁶ /Kg of recipient (6.88-16.18)

Patient characteristics



LFS and OS

P-03

PRE-GRAFT IMMUNE STATUS PREDICTS SURVIVALS AND RELAPSE IN ADULTS RECEIVING MATCHED PERIPHERAL BLOOD ALLOTRANSPLANT FOR MYELOID MALIGNANCIES.

JULLIEN Maxime⁽¹⁾, LE CALVEZ Baptiste⁽¹⁾, LE BOURGEOIS Amandine⁽¹⁾, GUILLAUME Thierry⁽¹⁾, PETERLIN Pierre⁽¹⁾, GARNIER Alice⁽¹⁾, CHEVALLIER Patrice⁽¹⁾

(1) CHU de Nantes, Nantes, FRANCE

BACKGROUND

The impact of pre-graft immune status on outcomes in recipients of allogeneic stem cell transplant (allo-SCT) has not been explored. Patients and Methods

A retrospective study was conducted on adults who underwent peripheral blood (PB) allo-SCT for hematological malignancy between May 2017 and December 2021 in our department. Pre-transplant immune metrics, including lymphocyte subsets and monocyte counts, were analyzed. The impact of these metrics on key outcomes was assessed based on disease and donor type.

RESULTS

Of 264 patients (a median age: 59), a majority had myeloid malignancies (75%), received a matched donor graft (64%), and a reduced-intensity conditioning regimen (80%, Table). The 3-year (y) overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and GVHD-free, progression-free survival (GRFS) were respectively 53%, 46% and 31%, while 3-y non-relapse mortality (NRM) and relapse incidence (RI) were 28% and 25%. Patients with myeloid malignancy exhibited notably higher T and B cell counts, reflecting probably the less immunosuppressive intensity of chemotherapies received before transplant (Table).

Considering myeloid malignancies, OS and NRM were not impacted by the pre-graft immune status. In multivariate analysis, adjusting for disease type, status, donor type (sibling versus [vs] unrelated), and conditioning (RIC vs MAC vs sequential), a higher ALC was associated with significant lower PFS (hazard ratio [HR] 1.39, 95%CI: 1.11-1.74, $p=0.004$) and GRFS (HR: 1.30, 1.07-1.59, $p=0.009$), and a significant higher risk of relapse (HR 1.85, 1.32-2.59, $p<0.001$), but this was true only in case of a matched transplant. Interestingly, T-cell subsets were associated with relapse (CD3: HR 1.94, $p<0.001$; CD4: HR 2.34, $p=0.004$; CD8: HR 2.34, $p<0.001$), but not B-cells (HR 2.23, $p=0.56$), gamma-globulin levels (HR 0.98, $p=0.68$), nor NK-cells (HR 2.72, $p=0.17$). T cell subsets, B cells, NK cells, gamma-globulin and monocytes were not associated with PFS and GRFS.

Also, to highlight the adverse effect of an elevated ALC, and using a ROC curve, a threshold of 1.23 Giga/L was retained as the best cut-off to predict relapse. This was then applied to create a visual comparison of PFS, GRFS and RI (Figure), revealing an early increased RI in patients with ALC > 1.23 Giga/L (3-month relapse rate: 13% vs 2.3%, $p=0.03$).

Finally, the pre-graft immune status did not impact the outcomes of patients receiving a PB haplotransplant for a myeloid malignancy. This was true also for those who received a PB matched or again a haploidentical transplant for a lymphoid disease.

CONCLUSIONS

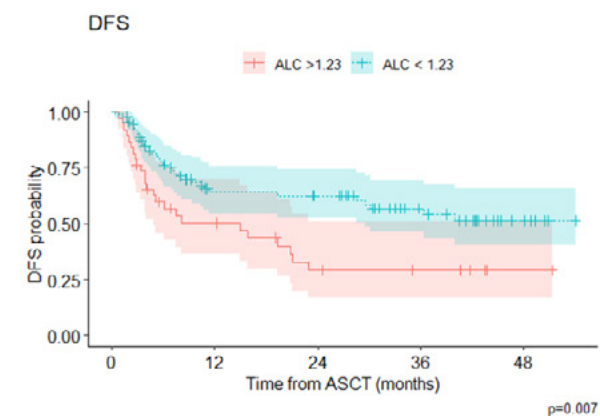
This retrospective analysis suggests that higher ALC at transplant predicts lower PFS and GRFS due to higher RI in adults receiving a PB matched transplant for a myeloid malignancy. Patients with a myeloid malignancy had also a better immune status at transplant which may reflect less immunosuppressive treatments received before transplant. Paradoxically, this better immune status may interfere with allogeneic T lymphocytes by reducing the graft-versus-leukemia effect. Thus, increasing immunosuppression (via the conditioning or drugs used for GVHD prophylaxis) may improve outcome in some specific sub-groups of patients with higher autologous T lymphocytes at transplant.

Characteristics	lymphoid disease, N = 68	myeloid disease, N = 196	p-value
Age: years old	47 (35, 58)	62 (53, 67)	<0.001
Sex, female	30 (44%)	76 (39%)	0.4
Disease			
NHL	29 (43%)		
Hodgkin	8 (12%)		
ALL	31 (46%)		
AML		108 (55%)	
MPN		22 (11%)	
MDS/MPN		14 (7.1%)	
MDS		52 (27%)	
Disease status at transplant			0.01
CR1	24 (35%)	99 (51%)	
CR>1	12 (18%)	13 (6.7%)	
no CR	32 (47%)	82 (42%)	
Intervall between pre-graft immune status evaluation and graft: days	20 (15, 23)	20 (15, 25)	0.4
Absolute lymphocyte count: Giga/L	0.67 (0.39, 1.23)	0.94 (0.63, 1.31)	0.01
Absolute count of lymphocyte subsets: Giga/L			
CD3+ T cells	0.52 (0.27, 1.09)	0.75 (0.47, 1.09)	0.02
CD4+ T cells	0.29 (0.13, 0.57)	0.41 (0.25, 0.65)	0.003
CD8+ T cells	0.20 (0.10, 0.45)	0.26 (0.15, 0.44)	0.2
B cells	0.00 (0.00, 0.01)	0.01 (0.00, 0.07)	<0.001
NK Cells	0.10 (0.05, 0.17)	0.10 (0.05, 0.17)	>0.9
Gamma-globulin: g/L	5.6 (4.4, 7.3)	10.1 (7.8, 12.7)	<0.001
Absolute monocyte count	0.60 (0.36, 0.94)	0.39 (0.20, 0.66)	0.002
Donor			0.4
Sibling	15 (22%)	31 (16%)	
Matched unrelated	28 (41%)	96 (49%)	
Haploidentical	25 (37%)	69 (35%)	
Conditioning			<0.001
Reduced-intensity	49 (73%)	162 (85%)	
Myeloablative	15 (22%)	10 (5.2%)	
Sequential	3 (4.5%)	19 (9.9%)	
Anti-thymoglobulin administration	58 (87%)	178 (91%)	0.3

Continuous variables are given as median (IQR)

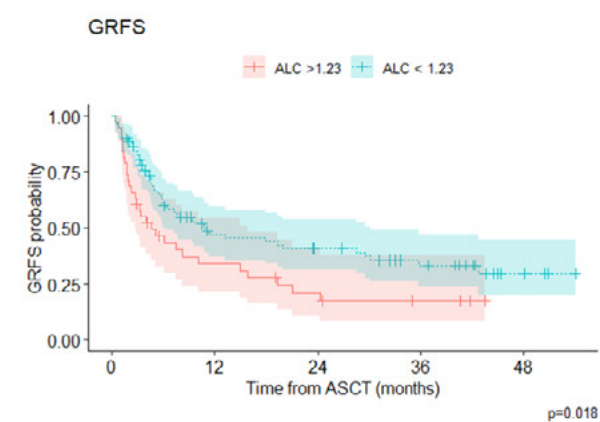
Categorical variables are given as n(%)

Table. Patient Characteristics.



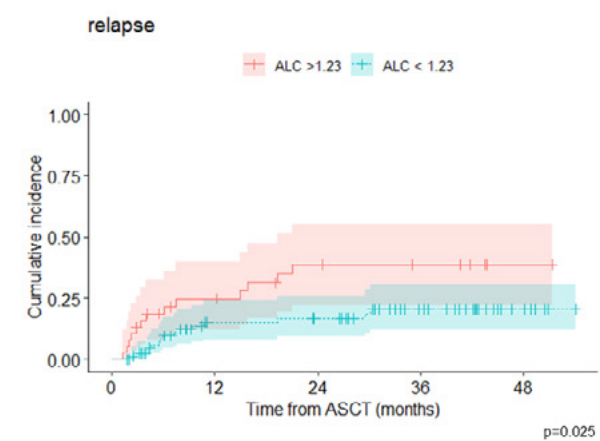
At Risk

ALC > 1.23	38	16	8	6	1
ALC < 1.23	89	41	38	22	6



At Risk

ALC > 1.23	38	11	6	3	0
ALC < 1.23	89	30	24	15	4



At Risk

ALC > 1.23	38	16	8	6	1
ALC < 1.23	89	41	38	22	6

Figure. Comparison of disease-free survival (DFS), GVHD-progression free survival (GRFS), and relapse incidence according to pre-graft absolute lymphocyte count (ALC).

P-04

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES CHEZ 26 PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE

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

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

INTRODUCTION

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une affection clonale non maligne, rare, caractérisée par une hémolyse intra vasculaire, une thrombose et une cytopénie périphérique. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reste le seul traitement curatif par l'élimination du clone défectueux. Nous rapportons les résultats d'allogreffe de CSH réalisées chez 26 patients (pts).

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Sur une période de 192 mois (de mars 2007 à Mars 2023), 26 pts atteints d'HPN ont bénéficié d'une allogreffe génoidentique. Elle était de forme aplasique chez 19 pts et de forme hémolytique chez 07 pts. L'âge moyen est de 29 ans (19-39), le sex-ratio (H/F) est de 1. L'intervalle diagnostic greffe est en moyenne de 24 mois (3-108). Préalablement à la greffe, 15 pts (57,7%) ont reçu un traitement immunosuppresseur et un programme transfusionnel régulier a été appliqué chez 25 pts (96,1%). Un seul patient a bénéficié d'un traitement court par Eculizumab. Deux types de conditionnement ont été utilisés : Endoxan (200 mg/m²) chez 05 pts et Busilvex (12,8 mg/kg) associé à Endoxan (120 mg/Kg) chez 20 pts. La prophylaxie GVHD a associé ciclosporine et méthotrèxate chez tous les pts. Les greffons utilisés ont été des cellules souches périphériques (CSP) avec un taux moyen de cellules CD34+ de 6,99.106/Kg (3,19-16,93). Au 30/06/23, le recul minimum est de trois mois et le recul maximum est de 195 mois.

RÉSULTATS

Le délai moyen de sortie d'aplasie est de 14 jours (11-28). Tous les pts ont reçu des transfusions avec une moyenne/pt de 6 culots globulaires (3-25) et 3 concentrés plaquettaires (1-20). Une GVHD aigüe a été observée chez 5 pts (19,23%) de grade II-IV chez tous les pts. La GVHD chronique chez 5 pts (26,3%) dont 4 extensives (21%). La réactivation CMV a été observée chez 6 pts (23%). La cystite hémorragique est survenue chez 2 pts (7,7%). Le rejet du greffon a été observée 4 pts (15,4%) dont 2 sont vivants (après Boost : 1, après 2ème allogreffe : 1). Après un suivi médian de 52 mois (3-300), 18 pts (69,23%) sont vivants avec clone HPN négatif et 7 pts (26,92%) sont décédés (GVHD 3, infection 3, rejet 1). Les survies actuarielles globale (SG) et sans rejet (SSR) sont respectivement de 74,94% et 62,5%.

CONCLUSION

L'allogreffe de CSH est aujourd'hui le seul traitement qui permet de guérir l'HPN mais n'est indiquée que si une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique est associé du fait de la corbi-mortalité liée à cette procédure. Elle se discute également dans les autres formes lorsque le traitement inhibiteur du complément n'est pas disponible.

P-05

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS L'APLASIE MÉDULLAIRE ACQUISE : ÉTAPES ET DÉLAIS DE RÉALISATION

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

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

INTRODUCTION

L'aplasie médullaire (AM) est une hémopathie non maligne, rare, due à une insuffisance médullaire quantitative, secondaire à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique responsable de cytopénies périphériques. L'allogreffe de CSH constitue le traitement de référence en cas de disponibilité d'un donneur HLA identique intrafamilial chez les patients (pts) de moins de 40 ans. Nous exposons ici le devenir des pts proposés à la greffe sur une période de 3 ans.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Durant la période allant de Janvier 2020 à Décembre 2022, un total de 209 dossiers de pts atteints d'AM acquise ont été adressés pour allogreffe provenant des services d'hématologie et pédiatrie des différentes régions du pays : 75 pts (35,8%) du Centre, 74 pts (35,4%) de l'Est, 30 pts (14,3%) de l'Ouest et 30 pts (14,3%) du Sud. Le comité greffe, réuni chaque semaine, décide de l'indication de greffe, des rendez-vous de typage HLA, du bilan prégreffe et de la date d'hospitalisation pour greffe. La décision est, à chaque fois, notifiée au médecin traitant.

RÉSULTATS

L'âge moyen des patients est de 6 ans (2-46) dont 108 pts (52%) ont moins de 18 ans, 96 pts entre 18 et 40 ans et 5 pts de plus de 40 ans. Le sex-ratio (H/F) est de 1.4. Après étude des dossiers, l'indication est posée chez 188 pts et récusée chez 21 pts (10%) en raison de l'âge (< 3 ans ou > 40 ans), la forme modérée ou l'absence de donneur potentiel (enfant unique). Onze pts ont été adressés avec donneurs sur un typage HLA déjà effectué dans un autre service et les autres ont bénéficié d'un rendez-vous programmé dans un délai moyen de 7 jours (2-21). Un donneur HLA-compatible est retrouvé chez 101 pts (57,3%) sur un total de 176 (12 pts sont malheureusement décédés avant la réalisation du typage). Le bilan pré-greffe (BPG) est programmé et réalisé, dès réception du résultat, après un délai médian de 8 jours (4-38) chez 99 (98%) couples donneur/receveur (2 pts sont décédés avant le BPG). Durant les différentes étapes, le décès est survenu chez 32 pts (12 pts avant le typage, 2 pts avant le BPG et 18 pts avant la greffe). Au final, 70 pts (37,2% de l'ensemble des pts retenus et 69,3% avec donneur) ont bénéficié d'une allogreffe géno-identique après un délai moyen de 58 jours (23-177) après la soumission et 30 jours (13-133) après le BPG.

CONCLUSION

L'allogreffe de CSH est le seul traitement curateur de l'AM sévère ou très sévère chez les pts jeunes avec des résultats excellents. La réussite de cette procédure dépend de facteurs liés au receveur, la disponibilité d'un donneur HLA identique intra-familial mais également du délai de sa réalisation en raison du risque élevé d'infections sévères potentiellement mortelles.

P-06

L'INFECTION OU LA VACCINATION AVANT ALLOGREFFE N'APPORTE PAS PLUS DE PROTECTION CONTRE LES INFECTIONS COVID-19 CHEZ LES RECEVEURS D'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES VACCINES APRES GREFFE

LETAILLEUR Valentin⁽¹⁾, LE BOURGEOIS Amandine⁽¹⁾, GUILLAUME Thierry⁽¹⁾, GARNIER Alice⁽¹⁾, PETERLIN Pierre⁽¹⁾, JULLIEN Maxime⁽¹⁾, ANTIER Chloé⁽¹⁾, BENE Marie-Christine⁽¹⁾, **CHEVALLIER Patrice⁽¹⁾**

(1) CHU Nantes, Nantes, FRANCE

INTRODUCTION

Disponible un an après le début de la pandémie en janvier 2021, la vaccination a permis de diminuer drastiquement l'incidence de formes sévères et létales d'infection COVID-19 aussi bien dans la population générale que chez les patients immunodéprimés, notamment les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces patients (pts) ont d'abord été vaccinés en post-greffe mais rapidement les donneurs et receveurs ont pu recevoir un vaccin en pré-greffe. Cependant, l'impact de la vaccination ou d'une infection avant greffe, chez le receveur ou le donneur, a peu été évaluée.

MÉTHODES

L'impact d'une vaccination ou infection COVID-19 pré-greffe chez des adultes allogreffés dans notre service entre octobre 2020 et mars 2023 avec un suivi d'au moins 3 mois post-greffe a été évalué. Les données ont été collectées jusqu'en juillet 2023. Trois groupes ont été définis : 1) Pts ou donneurs non vaccinés non infectés avant greffe 2) pts et/ou donneurs vaccinés sans infection avant greffe 3) pts et/ou donneurs avec infection, vaccinés ou non avant greffe. L'infection sévère ou non post-greffe a été collectée pour chaque patient. Une infection entraînant une hospitalisation, soins intensifs inclus et/ou le décès est définie comme sévère. Certains pts ont reçu du tixagevimab+cilgavimab (Tix/cil) en prophylaxie post-greffe pendant la vague Delta.

RÉSULTATS

157 pts au total ont été inclus, leurs caractéristiques de base sont décrites dans le Tableau 1. Le taux de vaccination post-greffe était de 100%, 50%, 32% dans le groupe 1, 2, 3 respectivement. La plupart des pts ont été greffés et suivi pendant les vagues Delta et Omicron. La première vaccination post-greffe a été réalisée à une médiane de 168 jours (étendue : 27-482) et les infections COVID-19 à une médiane de 312 jours (0-1027). Les résultats sont décrits dans le Tableau 2.

Le taux d'infections, les formes sévères et les décès liés au COVID-19 étaient respectivement de 35%, 9.5% et 3% dans toute la cohorte. La vaccination post-greffe était associée à une protection contre l'infection (20% chez les vaccinés vs 62.5% chez les non vaccinés, $p < 0.001$). Cependant, les taux d'infections sévères et de décès liés au COVID-19 étaient similaires entre ces deux groupes. Les taux d'infections COVID-19 étaient de 24%, 31% et 32% dans les groupes 1, 2, 3 respectivement. Les formes sévères et décès étaient également similaires entre les groupes à 12%, 11% et 3%, et 3%, 3% et 3%, respectivement.

Les pts dans leur première année de greffe n'avaient pas plus de risque d'infection COVID-19 (sévère ou non). Le Tix/cil était principalement administré chez les non vaccinés post-greffe, sans différence d'infection par rapport aux pts n'en recevant pas. Ces derniers étant majoritairement vaccinés post-greffe (90%), cela confirme que le Tix/cil était aussi efficace que le vaccin pendant la vague Delta pour protéger les pts non vaccinés en post-greffe.

CONCLUSION

Dans cette étude, la vaccination post-allogreffe de CSH paraît d'une importance cruciale pour protéger les pts contre le COVID-19. La vaccination ou l'infection COVID-19 pré-greffe ne sont pas associées à une réduction du risque d'infection sévère ou non chez les pts vaccinés post-greffe, suggérant qu'elle est suffisante pour apporter une protection efficace dans cette population.

N=157	
Homme/Femme	91/66
Âge médian : années (étendue)	59 (20-74)
Maladie	
LAM	73 (2 sarcomes)
SMD/LMMC	29/5
LMC	1
MF/syndrome mixte	12/2
LAL	15
Mixed phenotype acute leukemia	1
LNH	6
Lymphome de Hodgkin	6
Leucémie prolymphocytaire T	3
Aplasie médullaire	3
Neutropénie congénitale	1
Myéloïde/Lymphoïde/autres	122/31/4
Régime de conditionnement	
MAC/RIC/Séquentiel	17/133/7
Type de donneur	
Géno-identique/MUD/Haplo-identique	39/56/59
Phéno-identique 9/10 / sang de cordon	2/1
Abréviations : LAM : leucémie aiguë myéloïde ; SMD/LMMC : syndrome myélodysplasique/leucémie myélomonocytaire chronique; LMC : leucémie myéloïde chronique; MF : myélofibrose ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LNH : lymphome non Hodgkinien ; MAC : conditionnement myéloablatif; RIC : conditionnement à intensité réduite; MUD : phéno-identique 10/10	

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Avant allogreffe de CSI	Période de l'allogreffe	Sûr médiane, décès et rechute pendant le suivi	Vaccination post-greffe: Nombre médian de doses (étendue)	Infection COVID-19 Pos-greffe	Infection sévère COVID-19 post-greffe
Cohorte globale N=157	10/2020-03/2023	458 jours (103-1041) 29 décès 27 rechutes	Où N=101 (64%) Non N=56 (34%)	20 (20%) 35 (62.5%) P<0.002	8H (3 USI) 5 décès 2H (1 USI) 0 décès (p=0.06, 0.09 pour décès)
Suivi <1 an post-greffe N=66			N=21 (32%)	16 (24%)	2H (1 USI) 3 décès
Suivi >=1 an post-greffe N=91			N=80 (88%)	39 (43%) p=0.01	8H (3 USI) 2 décès (p=0.47, 0.40 pour décès)
+Tix/cil N=75			N=27 (36%)	28 (37%)	3H (1 USI) 2 décès
Pas de Tix/cil N=82			N=74 (90%)	27 (33%)	7H (3 USI) 3 décès
Group 1	08/2021-03/2023	572 days (254-1041), 9 deaths 13 relapses	N=58 (100%); 3 (2-5)	24 (41%)	5 H (1 USI) (9%) 2 décès (3%)
Pas de vaccin ni d'infection chez le D et le R (N=58)			N=12	6 (50%)	1 H
+Tix/cil N=12			N=5	1 (20%)	1 décès
Suivi <1 an post-greffe N=5			N=53	23 (43%)	5 H (1 USI) 1 décès
Suivi >=1 an post-greffe N=53					
Group 2	03/2021-09/2022	316 days (103-868), 16 deaths 11 relapses	N= 31 (50%) 2 (1-3)	19 (31%)	5 H (3 USI) (8%) 2 décès (3%)
D or R vacciné sans infection (N=62)			N=17; 2 (1-4)	17 (39.5%)	3 H (2 USI) 2 décès
D et R N=63			N=10; 3 (1-5)	1 (8%)	1 H (1 USI)
R seulement N=12			N=4; ?	1 (14%)	1 H (1 USI)
D seulement N=7			N=10; 3 (1-4)	14 (39%)	2 H 2 décès
Tix/cil N=36			N=12; 2 (1-3)	9 (26%)	2 H (1 USI) 2 décès
Suivi <1 an post-greffe N=34			N=19; 3 (1-5)	10 (36%)	3 H (2 USI)
Suivi >=1 an post-greffe N=28					
Group 3	10/2020-08/2022	344 days (124-749), 4 deaths 3 relapses	N=12 (32%); 3 (1-5)	12 (32%)	0 H 1 death (3%)
Antécédent d'infection chez le D ou R avec ou sans vaccination (N=37)			N=9; 3 (2-5)	10 (38%)	1 décès
Inf R seulement N=26					
D/R non vacciné N=5					
D/R vacciné N=16					
D vacciné seulement N=4					
R vacciné seulement N=1					
Inf D only N=9			N=3; 3 (1-4)	2 (22%)	0
D/R non vacciné N=1					
D/R vacciné N=5					
R vacciné seulement N=3					
Inf R et D N=2			N=0	0	0
R vacciné seulement N=1					
Tix/cil N=27			N=5; 2 (1-3)	8 (22%)	0
Suivi <1 an post-greffe N=27			N=4; 2 (1-2)	6 (22%)	0
Suivi >=1 an post-greffe N=10			N=8; 3 (2-5)	6 (60%)	1 décès

Abréviations : SG : survie globale; D : donneur; R : receveur; H : hospitalisation; USI : unite de soins intensifs; Tix/cil : tixagevimab and cilgavimab (Evushel®) en traitement préventif.

Tableau 2 : Infections COVID-19 post-greffe selon le statut vaccinal pré et post-greffe l'antécédent d'infection avant greffe

P-07

SUCCESSFUL TREATMENT OF CONGENITAL ERYTHROPOIETIC PORPHYRIA USING MATCHED UNRELATED HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN AN ADULT: A CASE REPORT.

PETERLIN Pierre^(1,2), BONNELYE Julia⁽¹⁾, GARNIER Alice⁽¹⁾, LE BOURGEOIS Amandine⁽¹⁾, GUILLAUME Thierry^(1,2), JULLIEN Maxime⁽¹⁾, DUTARTRE Hervé⁽¹⁾, LE MOIGNE Marie⁽¹⁾, GOUYA Laurent⁽³⁾, BARBAROT Sebastien⁽¹⁾, **CHEVALLIER Patrice^(1,3)**

(1) CHU de Nantes, Nantes, FRANCE ; (2) Equipe 12 CRCI2NA - INSERM UMR1307, CNRS UMR 6075, CRCINA IRS-UN, University of Nantes, France, Nantes, FRANCE ; (3) French Center of Porphyrrias, Louis Mourier Hospital, AP-HP, Colombes and Research Center of Inflammation, UMR1149 INSERM, Université de Paris, Paris, FRANCE

Among porphyria, the congenital erythropoietic porphyria (CEP) is the rarest porphyrias, with a prevalence estimated at 1 or less per million individuals per year. This congenital autosomal recessive disease is most often due to homozygous or compound heterozygous mutations in the UROIIIIS gene on chromosome. Porphyrins first accumulate in erythroid precursors, then are released in plasma by hemolysis, diffuse and accumulate in tissues. Clinical manifestations begin at various ages, ranging from intrauterine (hydrops foetalis) to neonatal, childhood and even adulthood. Severe cases are characterized by extreme photosensitivity, causing skin infections, liver injury, osteoporosis and fractures associated with bone marrow hyperplasia and by hemolytic anemia which could evolve into pancytopenia. Successful experiences with Allo-SCT have been reported in children. However, at our knowledge, no such data exist in adults with CEP.

Here we report for the first time the successful cure of a 46-year old man with CEP with a 5-year follow-up after Allo-SCT.

The patient has given its consent to report on his medical case. He's a male patient who was diagnosed with CEP at the age of 3 years old. He presented with progressively worsening cutaneous and ophthalmological symptoms with severe photosensitivity, diffuse sclerotic plaques, chronic wounds on ears and hands requiring multiple amputations and corneal transplants. He was addressed in our Hematology Department at the age of 44 years because of the apparition of a mild pancytopenia (Hb at 8.6 g/dL, platelet at 100 Giga/L and neutrophils at 1.3 Giga/L). The bone marrow aspiration showed a normal cellularity with no excess of blasts, but $\geq 20\%$ of erythroid dysplasia without granulocytic or megakaryocytic dysplasia. Medullary karyotype was normal. As the patient needed red blood cells transfusions the decision to proceed to Allo-SCT was made.

The ASCT was performed in the Hematology Department in Nantes University Hospital at the age of 46 yo with a matched unrelated donor. A myeloablative conditioning regimen ("FB4") was used consisting of fludarabine 30mg/m²/day (d) (d-6 to d-2) + busulfan 3.2mg/kg/d (d-6 to d-3). Graft source was peripheral blood stem cells. Thymoglobuline 2.5mg/kg/d (d-2 to d-1), cyclosporine and mycophenolate mofetil were used as GVHD prophylaxis. Engraftment was documented at day+30 with a full donor chimerism and normalization of complete blood counts. No serious adverse event occurred. A grade 3 acute GVHD of the gut was documented and treated with success with corticosteroids. The patient was free of all systemic immunosuppressive treatments at month+7. A mild ocular chronic GVHD developed few months later and persists currently but is controlled by local immunosuppressive eye drops.

We were able to perform various porphyrin assays during the follow-up after Allo-SCT (table)

From the clinical point of view, after 5 years, no more skin fragility, excoriation, wound, or chondritis of the nose and ears are present. Pain has disappeared, sclerotic skin lesions reduced with no discomfort anymore. Photosensitivity disappeared and the patient is now able to swim and to wear t-shirt.

In conclusion, to our knowledge, this is the first reported and successful case of Allo-SCT in an adult with CEP. This suggest that Allo-SCT could be considered in children with non-severe CEP showing progressive aggravation of the disease at adult age.

Porphyrin levels	Before transplant	Day+ 67 post-transplant	1 year post-transplant	2 years post-transplant	5 years post-transplant
Urine (nmol/l/mmol creatinine) (Normal <30)	8868	308	Not done	Not done	54
Plasma (nmol/L) (Normal <20)	2668	100	107	33	21
$\mu\text{mol/l}$ Erythrocytary (Normal <1.9)	41.1	4.5	1	0.6	0.6

table

P-08

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES ET LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE A L'ERE DE LA THÉRAPIE CIBLÉE

DOUKOURE Aboubacar Sidiki⁽¹⁾, INCHIAPPA Luca⁽¹⁾, DEVILLIER Raynier⁽¹⁾, SABINE Furst⁽¹⁾, BELMECHER Nawel⁽¹⁾, SCHIANO Jean Marc⁽¹⁾, CALLEJA Anne⁽¹⁾, AURRAN/SCHLEINIZ Thérèse⁽¹⁾

(1) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE

INTRODUCTION

La place et les indications de l'allogreffe (allo HSCT) dans la LLC restent à définir à l'avènement des thérapies ciblées (TC) (inhibiteurs BTK (BTKi); inhibiteurs BCL2 (BCL2i)). Les **double réfractaires BTKi, BCL2i** ont un pronostic sombre et la place de allo HSCT reste controversée dans ce cas [1-4]. L'objectif principal cette étude était d'évaluation est la survie globale, secondairement l'incidence cumulée de la rechute, de la mortalité sans rechute, réaction du greffon contre l'hôte aiguë (aGVHD) et chronique cGVHD.

MATÉRIEL & MÉTHODE

C'était une étude rétrospective monocentrique sur l'ensemble des patients LLC traités par allo HSCT inclus dans la base Promise IPC. Les patients ont donné leur consentement dans le registre pour des études sur le devenir clinique post greffe.

RÉSULTAT

Cinquante patients LLC 34 hommes et 16 femmes ont bénéficié une allo HSCT entre novembre 1997 et janvier 2021. L'âge médian à la greffe et au diagnostic était de 59.2 ans (27.3-68.2) et 49.4 ans (25.08 - 65.11). La durée médiane du diagnostic à l'allo HSCT était de 72mois (12-216mois). Dix patients (20%) avaient un score de Sorrow supérieur ou égal à 3. Les patients ont reçu une médiane de 3 lignes (1-6) thérapies. Trente quatre patients (68%), étaient réfractaires à la fludarabine. Dans le traitement pré Allo HSCT, six patients étaient sous nouvelles TC (3 (BTKi, 3 BCL2i) dont 4 ayant reçu au moins 2 lignes.

La FISH LLC pré greffe était disponible chez 35 patients dont 19 del 17p/TP53. Le statut IGHV était non muté chez 4 et muté chez 7 patients. Le Caryotype était disponible chez 23 patients, dont 3 caryotypes complexes. Dix huit patients (36%) étaient en rémission complète (RC), 24 (48%) en rémission partielle (RP), 7 (14%) en Maladie stable (SD) 1 Progression (PD). Sur les 18 RC la maladie résiduelle (MRD) était négative (-) dans 10 (20%) et positive (+) dans 8 (16%) cas. Le conditionnement était de type atténué (RIC) sauf 1cas myéloablatif. La GVHD aiguë (aGVHD) chez 26 (52%) dont 18 (36%) de grade 1-2 et huit (16%) grade 3-4 la GVHD chronique (cGVHD) limitée chez 3 (6%) et 15 (30%) extensive.

SURVIE ET PROGRESSION

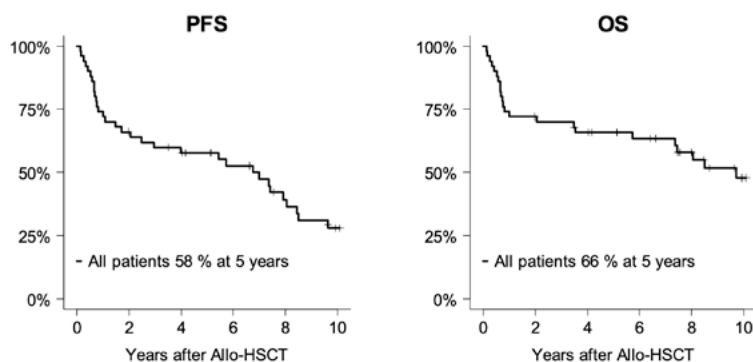
Au dernier visite, 26 (52%) vivants et 17 (34%) étaient en RC, neuf (18%) rechute. Les causes de décès étaient la GVHD 8 (16%), neuf infection (18%), une neurotoxicité (G Barré) à 7mois de allo HSCT, un hématome sous dural (post traumatique), deux Richter progressif. Trois cancers secondaires (Mélanome métastatique, Cancer du sein, Carcinome urétéral). La survi médian était 119 mois (102-147), la PFS était de 58% à 5 ans et OS était de 66% à 5ans. Le pourcentage de aGVHD grade 2-4 était de 40% (28-56) et le pourcentage de aGVHD grade 3-4 était de 16% (28-56) IC 95%, La cGVHD all grade à 5ans était 36% (25-52) et cGVHD modérée et sévère à 5ans était à 30% (20-46) IC95%. L'incidence cumulée de rechute (CIR) était de 10% (4-23) à 3ans et 12% à 5ans (6-26) et la mortalité liée à la greffe était 30% à 3ans et à 5ans.

CONCLUSION

Dans notre étude seul six patients (12%) ont bénéficier de nouvelle thérapie et étaient tous en RC, MRD + en pré greffe, un seul avait une MDR -. En post greffe tous les six étaient en RC MRD -, un seul décès due à sa deuxième allo HSCT après rejet du premier greffon, les autres sont vivant et en RC. Le taux faible de patient ayant bénéficier les nouvelles TC, il serait difficile de tirer une conclusion définitive sur la question. Nous continuerons l'étude afin d'avoir une cohorte plus représentative.

BIBLIOGRAPHIE

1. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint- Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 201388.
2. Mattsson J, Uzunel M, Remberger M, Ljungman P, Kimby E, Ringden O, Zetterquist H. Minimal residual disease is common after allogeneic stem cell transplantation in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia and may be controlled by graftversus- host disease. *Leukemia* 2000 ; 14 : 247-54.
3. Esteve J, Villamor N, Colomer D, Montserrat E. Different clinical value of minimal residual disease after autologous and allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002 ; 99 : 1873-4.
4. Michallet M, Michallet AS, Le QH, Bandini G, Rowlings PA, Deeg HJ, Garthon G, Montserrat E, Nicolini F, Rozman C, Gratwohl A, Niederwieser D, Bredeson C, Horowitz D. Conventional HLA-identical sibling bone marrow transpantation is able to cure chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2003 ; 102 : 474a.



P-09

INJECTION DES LYMPHOCYTES DU DONNEUR (DLI) APRÈS UNE GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES : ETUDE OBSERVATIONNELLE SUR 60 PATIENTS AU CHU DE LIMOGES ENTRE 2009 ET 2022.

AUBOIROUX Marie⁽¹⁾, BUSQUET Clémence⁽¹⁾, DEGRADE Jean-Luc⁽¹⁾, FILLoux Matthieu⁽¹⁾, GACHARD Nathalie⁽¹⁾, RIZZO David⁽¹⁾, PASCAL Virginie⁽¹⁾, OTMANE-CHERIF Malika⁽¹⁾, TARDIEU Laure⁽¹⁾, GENTY Carole⁽¹⁾, LAVERGNE David⁽¹⁾, TURLURE Pascal⁽¹⁾

(1) CHU Limoges, Limoges, FRANCE

INTRODUCTION

L'injection de lymphocytes du donneur (DLI) est une thérapeutique utilisée pour optimiser l'effet *graft versus leukemia* (GVL) afin de prévenir les rechutes après allogreffe. Cette étude a recensé 60 patients ayant reçu des DLI après allogreffe entre 2009 et 2022 au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, dans le but d'évaluer nos pratiques et les résultats sur les patients.

MÉTHODES

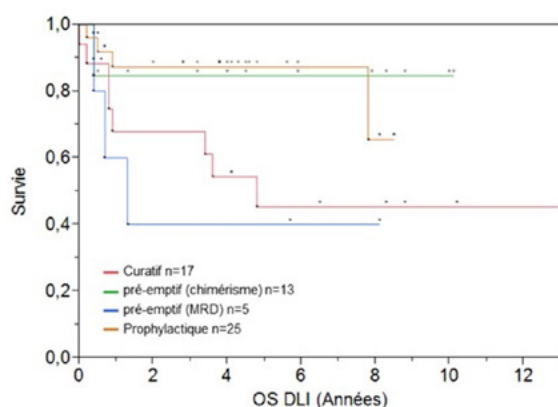
Le critère principal était d'évaluer la survie globale des patients et la survie selon l'indication des DLI, 4 groupes de patients ont été définis : prophylactique, pré-emptive (maladie résiduelle positive et chimérisme mixte) et curative. Les critères secondaires visaient à apprécier l'incidence cumulée des rechutes à partir de l'allogreffe, la survie sans rechute et l'incidence cumulée des réactions du greffon contre l'hôte (GVH) aiguës et chroniques. Les analyses statistiques ont été réalisées par un test de Kaplan-Méier.

RÉSULTATS

La survie globale était évaluée à 77% à 5 ans avec une meilleure survie pour les patients des groupes « chimérisme mixte » et « prophylactique ». La survie sans rechute à partir des DLI était évaluée à 70% à 5 ans alors que l'incidence cumulée des rechutes à partir de l'allogreffe était de 48% à 5 ans. La moitié des patients développait une GVH aiguë et 30% une GVH chronique.

CONCLUSION

Les DLI semblent être une thérapeutique efficace pour prévenir les rechutes mais la MRD positive avant l'injection des DLI reste un facteur de très mauvais pronostic. L'association à une autre thérapeutique associée aux DLI doit être privilégiée dès que possible. L'incidence de GVH reste néanmoins élevée mais avec une mortalité induite par le traitement faible.



Survie globale à partir de la 1^{ère} injection des DLI en fonction des sous-groupes.

P-10

RESOLUTION OF PERSISTANT INFLUENZA A H3N2 INFECTION AND HUMAN CORONAVIRUS OC43 IN AN ALLOGENIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION RECIPIENT THROUGH A COMBINATION THERAPY OF ZANAMIVIR AND BALOXAVIR MARBOXIL FOLLOWING PRIOR TREATMENT FAILURES

EUZEN Victor⁽¹⁾, XHAARD Aliénor⁽¹⁾, BERREIRA-IBRAIM Samar⁽²⁾, DEVILLE Laure⁽¹⁾, QUENTIN Aude⁽³⁾, PRATA Pedro Henrique⁽¹⁾, GOURNAY Viviane⁽¹⁾, PROT Matthieu⁽²⁾, RAHOU Yannis⁽²⁾, BARBET Marion⁽²⁾, MERCIER-DELARUE Séverine⁽¹⁾, PEFFAULT DE LA TOUR Régis⁽¹⁾, SIMON-LORIERE Etienne⁽²⁾, **LE GOFF Jérôme⁽¹⁾**

(1) Hôpital Saint-Louis, Paris, FRANCE ; (2) Institut Pasteur, Paris, FRANCE ; (3) Hôpital Jean Jaurès, Paris, FRANCE

Patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) may experience prolonged shedding of Influenza and other respiratory viruses. Neuraminidase inhibitors (NA) monotherapy might prove inadequate to entirely suppress the replication of the influenza virus, potentially fostering drug-resistant mutations.

We present the case of a 37-year-old woman with a complex medical history of follicular lymphoma, who received several lines of treatment including chemotherapy, CAR-T cells and alloHSCT in October 2022. In January 2023, she presented a coinfection with influenza A H3N2 and human coronavirus OC43 (HCoV-OC43). Her clinical course was marked by persistent symptoms including cough and dyspnea. Diagnostic tests including CT scans and pulmonary function tests indicated bronchopneumonia and obstructive respiratory disorder. Successive oseltamivir and zanamivir 10-day monotherapies failed to control both infections, with positive results persisting for over 110 days each. This led to the emergence of highly resistant oseltamivir strains due to neuraminidase mutations (E119V and R292K) followed by a deletion (del245-248), while maintaining sensitivity to zanamivir. The intra-host viral diversity data showed that the treatments impacted viral diversity of influenza virus, but not of HCoV-OC43.

Considering the patient's underlying hematological condition and the potential impact of prolonged viral shedding on pulmonary function, eradicating the influenza virus was necessary.

A 10-day regimen combining zanamivir and baloxavir-marboxil effectively controlled Influenza replication and was also associated with HCoV-OC43 clearance, finally resulting in comprehensive respiratory recovery.

These observations underscore the importance of further investigating combination treatments as the primary approach to achieve Influenza eradication in immunocompromised patients and thus the need to consider specific approval of baloxavir-marboxil for use in this patient population.

P-11

INFECTION DIGESTIVE À ASTROVIRUS POST ALLOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE : UN DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE GVH DIGESTIVE.

NOBLET Caroline⁽¹⁾, AUBRY Aurélien⁽¹⁾, GORNET Jean Marc⁽¹⁾, CHEVILLON Florian⁽¹⁾, DEDHIN Nathalie⁽¹⁾, LE GOFF Jérôme⁽¹⁾, JESTIN Matthieu⁽¹⁾

(1) Saint Louis, Paris, FRANCE

INTRODUCTION

Les astrovirus sont des virus à ARN, d'origine communautaire, ayant une très forte séroprévalence dans la population pédiatrique et responsables d'infections digestives, respiratoires et d'encéphalites chez les patients immunodéprimés.

Nous rapportons le cas d'un patient allogreffé de moelle, présentant des diarrhées faisant suspecter une réaction du greffon contre l'hôte aigue (GVHa) finalement infirmée par les examens réalisés et la mise en évidence d'un astrovirus dans les selles.

MATÉRIEL & MÉTHODE

La mise en évidence de l'astrovirus dans les selles se fait par un panel FilmArray gastro-intestinal. La métagénomique clinique (MgC) permet d'obtenir une séquence du virus.

Il s'agit d'un patient de 36 ans ayant reçu une allogreffe de moelle osseuse pour une drépanocytose après conditionnement réduit (TBI 2 Gy, Thiotepe, Fludarabine, Endoxan, sérum anti-lymphocytaire) et prophylaxie de la GvH par Cellcept, Sirolimus et Endoxan post greffe. Il est sorti d'aplasie à J+21.

Le chimérisme à J+30 était 100% donneur. Le phénotypage T CD4 et CD8 à J100 était à 75/mm³ et 511/mm³, respectivement.

RÉSULTATS

A 3 mois post-greffe, suite à son retour à domicile, il présente un tableau digestif associant nausées/vomissements puis diarrhées profuses (1000 ml par jour). Le scanner abdomino-pelvien était normal. Les prélèvements microbiologiques de 1ère intention (coprocultures, clostridium difficile, parasitologie et virologie des selles comprenant adénovirus, rotavirus et norovirus 1 et 2) étaient négatifs. Les endoscopies hautes et basses étaient macroscopiquement normales. Dans l'hypothèse d'une GVHa digestive grade III, une corticothérapie à 2mg/kg a été débutée sans amélioration clinique à J+7. L'histologie des biopsies digestives ne retrouvaient pas d'argument pour une GVHa. La recherche microbiologique par Film Array sur selles a mis en évidence un astrovirus. Le MgC a permis d'identifier un Astrovirus Humain de type 3. L'étude des prélèvements de selle réalisées avant l'épisode aiguë n'a pas permis de mettre en évidence l'astrovirus, en faveur d'une contamination à domicile. La corticothérapie a donc été arrêtée et l'évolution clinique a été rapidement favorable.

DISCUSSION

L'astrovirus est un virus de transmission orofécale, pathogène en cas d'immunodépression. Il doit être particulièrement recherché en cas de contact avec une population pédiatrique porteuse asymptomatique. Contrairement à d'autres virus responsables de gastroentérites, il entraîne peu d'anomalies histologiques iii. Le panel FilmArray à la recherche d'agents de gastro-entérites communautaires peut donc présenter un intérêt dans ce contexte. Cependant, il ne détecte que les Astrovirus dits classiques rendant parfois nécessaire l'utilisation du MgC.

CONCLUSION

Devant un tableau digestif bas dans les 3 premiers mois d'une allogreffe de moelle, en l'absence d'argument pour une GVH aiguë digestive et en cas de négativité des prélèvements microbiologiques standards, l'utilisation du Film Array sur selles à la recherche de virus comme l'astrovirus doit être réalisée. Il s'agit d'un diagnostic différentiel rare à évoquer en cas de retour à domicile favorisant la réinfection virale. L'isolement contact du patient et le dépistage des patients contacts symptomatiques doit également être mise en place.

BIBLIOGRAPHIE

i Johnson et al., « Astrovirus Pathogenesis ».

ii Cortez et al., « Persistent Infections with Diverse Co-Circulating Astroviruses in Pediatric Oncology Patients, Memphis, Tennessee, USA ».

iii Johnson et al., « Astrovirus Pathogenesis ».

P-13

IMPACT DE L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES CHEZ LES ADOLESCENTS ET ADULTES ATTEINTS DE DRÉPANOCYTOSE : COMPARAISON DU DEVENIR DES PATIENTS GREFFÉS À CELUI DES PATIENTS NON GREFFÉS

PIVERT Cécile⁽¹⁾, VASSEUR Loïc⁽¹⁾, FLAMARION Edouard⁽³⁾, GUITTON Corinne⁽⁴⁾, ETIENNE_JULAN Maryse⁽⁵⁾, CHAMOUINE Abdourahim⁽⁶⁾, CIMASONI Laurent⁽⁷⁾, DICHAMP Claire⁽⁸⁾, KAMDEM Annie⁽²⁾, GENTY Isabelle⁽²⁾, ARNAUD Cécile⁽²⁾, LAGARDE Marie⁽⁹⁾, FOURMONT Aude Marie⁽¹⁾, CHEVILLON Florian⁽¹⁾, ARLET Jean Benoit⁽³⁾, PONDARRE Corinne⁽²⁾, DHEDIN Nathalie⁽¹⁾

(1) Hôpital Saint Louis (Assistance Publique Hôpitaux de Paris), Paris, FRANCE ; (2) Centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, FRANCE ; (3) Hôpital européen George Pompidou, Paris, FRANCE ; (4) Hôpital du Kremlin Bicêtre, Kremlin Bicêtre, FRANCE ; (5) CHU Guadeloupe, Pointe à Pitre, GUADELOUPE ; (6) Centre hospitalier de Mayotte, Mamoudzou, MAYOTTE ; (7) Hôpitaux universitaires de Genève, Genève, SUISSE ; (8) Centre hospitalo-universitaire de Martinique, Fort de France, MARTINIQUE ; (9) Centre hospitalo-universitaire de Bordeaux, Bordeaux, FRANCE

INTRODUCTION

Malgré l'amélioration de la prise en charge des patients (pts) atteints de drépanocytose, l'espérance de vie des adolescents et adultes est diminuée par rapport à la population générale et les atteintes d'organes progressives sont responsables d'une lourde morbidité¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif validé mais est peu réalisée chez l'adulte due à sa toxicité potentielle (moins de 20% des greffés ont plus de 15 ans).

L'objectif de cette étude rétrospective monocentrique est d'évaluer le bénéfice-risque de l'allogreffe chez les adolescents et adultes atteints de drépanocytose.

Patients et méthodes

CRITÈRES D'INCLUSION

Patients avec une indication d'allogreffe, adressés en consultation pré-greffe à l'unité Adolescents Jeunes Adultes de l'hôpital Saint Louis, entre janvier 2011 et juillet 2022. Les pts avec un antécédent de greffe d'organe solide, et ceux âgés de plus de 45 ans si projet de greffe HLA identique, ou plus de 40 ans si projet de greffe haplo-identique n'ont pas été inclus.

MODALITÉS DE GREFFE

Les patients ont été greffés selon trois modalités de greffe : greffe HLA-identique à conditionnement myéloablatif⁸, ou non-myéloablatif⁹, et greffe haplo-identique à conditionnement réduit avec cyclophosphamide post-greffe¹⁰.

CRITÈRES D'ÉVALUATION

Les critères d'évaluation principaux étaient la survie globale (SG) et la survie sans évènement (SSE), définie à partir de la date de la consultation pré-greffe pour l'ensemble des pts, permettant de comparer greffés et non-greffés.

L'évènement considéré pour la SSE est la première des complications suivantes : décès, GVH aiguë (GVHa) grade II-IV, GVH chronique (GVHc) modérée à sévère, ≥ 3 crises douloureuses hospitalisées, syndrome thoracique aigu, apparition ou aggravation d'une vasculopathie cérébrale, une insuffisance rénale (clairance < 100 mL/min), une insuffisance cardiaque, anémie sévère chronique (> 6 mois < 8 g/dL), hémolyse post-transfusionnelle retardée ou allo immunisation complexe, nécessité de débiter un nouveau traitement de fond (échanges transfusionnels chroniques, seconde greffe).

MÉTHODES STATISTIQUES

L'impact de l'allogreffe sur la SG et la SSE a été étudié en considérant l'allogreffe comme une variable dépendante du temps. Les individus ont été pris en compte comme non-greffés avant la greffe, puis greffés après la greffe. La SG et la SSE ont été estimées avec la méthode de Simon-Makuch, et l'impact de l'allogreffe a été testé par un modèle de Cox univariable.

RÉSULTATS

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le **Tableau 1**. Le suivi médian était de 2,9 ans (IQR : 1,76-4,3). Au dernier suivi, il y avait 58 patients greffés et 36 non-greffés.

La SG à 3 ans était estimée respectivement à 97,9% (95% intervalle de confiance [IC] : 94-100%) et à 91,5% (95%IC : 80,3-100%) chez les greffés et chez les non greffés ($p=0.56$) (**Figure 1A**). La SSE à 3 ans était de 63,4% (95%IC : 49,8-80,8%) et 7% (95%IC : 1,3-38,6%) chez les greffés et chez les non greffés ($p=0.0005$) (**Figure 1B**).

Les incidences cumulées de GVHa grade II, III-IV et de GVHc modérée à sévère étaient de 10,3%, 3,4%, et 3,5%, respectivement.

Discussion / conclusion

Dans cette population, il n'est pas observé de surmortalité à court terme en rapport avec l'allogreffe. De plus, la survie sans évènement est supérieure après allogreffe, avec un faible risque de GVH chronique suggérant un bénéfice de la greffe chez les adolescents et adultes.

Caractéristiques à l'inclusion	Total (n=94)	Groupe greffés (n= 58)	Groupe non greffés (n=36)	p
Médiane d'âge, années [IQR] - ≤ 15 ans, n (%)	18,8 [16,9-26] - 15 (15,9)	17,9 [16,3-21,1] 11 (19)	22,7 [17,7-32,7] 4 (11,1)	$< 0,001$
Suivi médian depuis l'inclusion, années [IQR]	2,9 [1,76-4,3]	3,2 [1,9-4,6]	2,2 [1,4-3,4]	0,03
Sexe, n (%)				
Femme	47 (50)	30 (52)	17 (47)	ns
Traitement à l'inclusion, n(%)				
- Hydroxyurée	- 44 (46,8)	- 28 (48,3)	- 16 (44,4)	-ns
- Programme d'échanges	- 42 (44,7)	- 26 (44,8)	- 16 (44,4)	-ns
Nombre de CVO dans les 2 ans, médiane [IQR]	4 [1-7]	4 [1-6]	4 [1,25-10]	ns
Nombre de STA vie totale, médiane [IQR]	2 [1-4]	2 [1-4]	3 [1-5,7]	ns
Vasculopathie cérébrale (AVC, AIT, DTC pathologique, sténose cérébrale, infarctus silencieux, Moya Moya), n (%)	38 (40,4)	22 (37,9)	16 (44,4)	ns
Néphropathie (microalbuminurie, protéinurie ou insuffisance rénale), n (%)	35 (37,2)	20 (34,4)	15(41,6)	ns
Atteinte pulmonaire (TVO, TVR, ou trouble ventilatoire mixte), n(%)	28 (34,1)	21 (36,8)	7 (28)	ns
HTA traitée, n(%)	- 3 (3,2)	- 0	- 3 (8,3)	- 0,006
Cardiopathie (FEVG $< 50\%$, cardiopathie dilatée, VmaxIT $> 2,9$ m/s), n(%)	- 6 (6,4)	- 4 (6,9)	- 2 (5,6)	- ns
Ostéonécrose, n(%)	30 (31,9)	17 (29,3)	13 (36,1)	ns
Rétinopathie, n(%)	30 (37,9)	14 (31,1)	16 (47)	0,03
Episodes de priapisme (hommes), n(%)	9 (9,6)	6 (21,4)	3 (15,8)	ns
Complications liées aux traitements, n(%)				
-DHTR	- 9 (9,5)	- 6 (10,3)	- 3 (8,3)	- ns
-Allo immunisation anti érythrocytaire hors DHTR	- 16 (17)	- 7 (12,1)	- 9 (25)	- 0,03

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion. CVO : crise vaso-occlusive. STA : syndrome thoracique aigu. AVC: accident vasculaire cérébral. AIT : accident ischémique transitoire. DTC : doppler transcrânien. TVO : trouble ventilatoire obstructif. TVR : trouble ventilatoire restrictif. HTA : hypertension artérielle. FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche. VmaxIT : vitesse maximale de régurgitation tricuspideenne. DHTR : Hémolyse post transfusionnelle retardée.

Tableau 1: caractéristiques initiales des patients

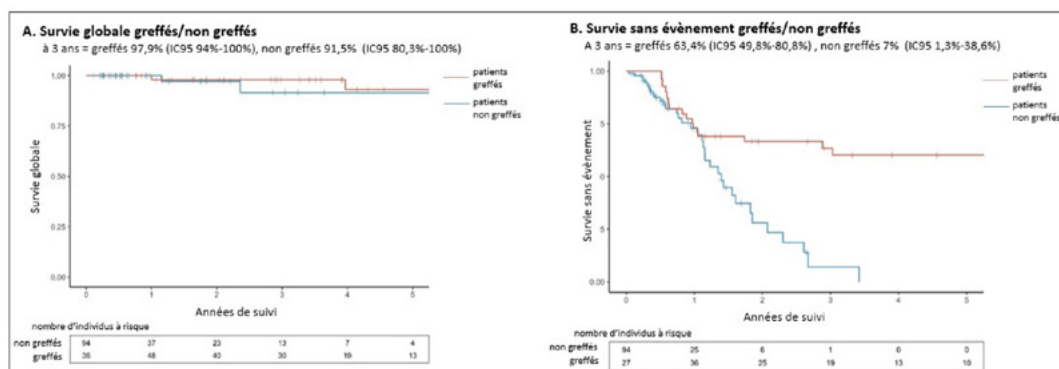


Figure 1: Survie globale estimée à 3 ans des patients greffés et non greffés (1A), et survie sans évènement à 3 ans des patients greffés et non greffés (1B).

BIBLIOGRAPHIE

1. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *Am J Hematol.* 2014;89(5):530-535. doi:10.1002/ajh.23683
2. Gladwin MT, Barst RJ, Gibbs JSR, et al. Risk Factors for Death in 632 Patients with Sickle Cell Disease in the United States and United Kingdom. *PLoS One.* 2014;9(7):e99489. doi:10.1371/journal.pone.0099489
3. Damy T, Bodez D, Habibi A, et al. Haematological determinants of cardiac involvement in adults with sickle cell disease. *Eur Heart J.* 2016;37(14):1158-1167. doi:10.1093/eurheartj/ehv555
4. Zimbarra Cabrita I, Mohammed A, Layton M, et al. The association between tricuspid regurgitation velocity and 5-year survival in a North West London population of patients with sickle cell disease in the United Kingdom. *British Journal of Haematology.* 2013;162(3):400-408. doi:10.1111/bjh.12391
5. Karacaoglu PK, Asma S, Korur A, et al. East Mediterranean region sickle cell disease mortality trial: retrospective multicenter cohort analysis of 735 patients. *Ann Hematol.* 2016;95(6):993-1000. doi:10.1007/s00277-016-2655-5
6. Schimmel M, van Beers EJ, van Tuijn CFJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, tricuspid jet flow velocity, and death in adults with sickle cell disease. *American Journal of Hematology.* 2015;90(4):E75-E76. doi:10.1002/ajh.23944
7. Fitzhugh C, Lauder N, Jonassaint J, et al. Cardiopulmonary Complications Leading to Premature Deaths in Adult Patients with Sickle Cell Disease. *Am J Hematol.* 2010;85(1):10.1002/ajh.21569. doi:10.1002/ajh.21569
8. Bernaudin F, Dalle JH, Bories D, et al. Long-term event-free survival, chimerism and fertility outcomes in 234 patients with sickle-cell anemia younger than 30 years after myeloablative conditioning and matched-sibling transplantation in France. *Haematologica.* 2020;105(1):91-101. doi:10.3324/haematol.2018.213207
9. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, et al. Nonmyeloablative HLA-Matched Sibling Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Sickle Cell Phenotype. *JAMA.* 2014;312(1):48-56. doi:10.1001/jama.2014.7192
10. De La Fuente J, Dhedin N, Koyama T, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide Plus Thiotepa Improves Donor Engraftment in Patients with Sickle Cell Anemia: Results of an International Learning Collaborative. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2019;25(6):1197-1209. doi:10.1016/j.bbmt.2018.11.027

P-14

ÉTUDE DE CORRÉLATION ENTRE LA NUMÉRATION DES CELLULES MONONUCLÉES ET LES CELLULES CD34+ DANS LES GREFFONS ALLOGÉNIQUES DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES MÉDULLAIRES

LAMERI Meriem⁽¹⁾, GUETTARI Mariem⁽¹⁾, KAMMOUN Rimel⁽²⁾, AMMAR Sawssen⁽¹⁾, JEMAA Nesrine⁽¹⁾, BOUHALOUANE Khouloud⁽¹⁾, RAIES Lamia⁽¹⁾, MAATALLAH Rania⁽¹⁾, OUDERNI Monia⁽²⁾, ABDEJLIL Nour⁽²⁾, CHAÂBANE Manel⁽¹⁾, BEN OTHMAN Tarek⁽²⁾, HMIDA Slama⁽¹⁾

(1) Centre National de Transfusion Sanguine de Tunis, Tunis, TUNISIE ; (2) Centre National de Greffe de Moelle Osseuse de Tunis, Tunis, TUNISIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

L'évaluation de la richesse en cellules CD34+ des greffons de cellules souches hématopoïétiques (CSH) destinés à la transplantation est une recommandation selon la norme D8.1.3.2. de l'édition 8.1 des "FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration". Au niveau du Centre National de Transfusion Sanguine de Tunis (CNTS), nous réalisons également la numération des cellules mononuclées (CMN). Dans ce travail, nous nous proposons d'étudier la corrélation entre les CMN et les cellules CD34+ énumérées dans les greffons de CSH allogéniques médullaires.

MATÉRIEL & MÉTHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre janvier 2022 et décembre 2022 sur des greffons médullaires prélevés au Centre National de Greffe de Moelle Osseuse de Tunis (CNGMO) et préparés au CNTS. La numération des CMN a été effectuée sur un microscope optique à l'aide d'une cellule de Malassez après dilution au 1/20ème dans le liquide Lazarus. La numération des cellules CD34+ a été réalisée par la technique en double plateforme : la numération formule sanguine a été réalisée sur le compteur de globules SFRI H18Light et la numération des cellules CD34+ par cytométrie en flux sur le cytomètre BD FACS CALTO II. La collecte des données a été faite sur le logiciel Microsoft Office EXCEL® et l'étude de la corrélation a été réalisée par le logiciel MedCalc®.

RÉSULTATS

Notre étude a été réalisée sur 77 greffons allogéniques de CSH médullaires. Les donneurs avaient un âge moyen de 25,57 ans [2 ; 55], un poids moyen de 62 kg [6 ; 119] avec un sex-ratio égal à 1,14. La prise d'un facteur humain recombinant de stimulation des colonies des granulocytes (G-CSF) a été notée chez 24 donneurs avec une dose moyenne de 10,9 µg/kg/j. Le poids moyen des receveurs est de 44 kg [3,5 ; 103]. La moyenne des CMN énumérées dans les greffons est de 3,47 [0,88 ; 14,8] * 10⁸/kg de poids du receveur et celle des cellules CD34+ est de 4,08 [0,62 ; 21,52] * 10⁶/kg de poids du receveur. Le coefficient de corrélation entre notre paire de variables est de 0,5964 avec un p < 0,0001. L'intervalle de confiance à 95% pour p s'étend de 0,4298 à 0,7237.

DISCUSSION

La greffe allogénique des CSH est une thérapeutique curative pour nombreuses indications principalement les hémopathies malignes, les aplasies médullaires, les désordres du système immunitaire et les hémoglobinopathies. La richesse des greffons en cellules CD34+ a un impact direct sur l'issue de la greffe. La valeur de 0,5964 du coefficient de corrélation indique l'existence d'une relation linéaire positive entre la numération des CMN et celle des cellules CD34+. La valeur de p < 0,0001 indique que la relation est statistiquement significative. Ces résultats montrent que la numération des CMN peut servir comme indicateur de la richesse des greffons. Par ailleurs, c'est un outil permettant une remise des résultats rapide, relativement à la cytométrie en flux, particulièrement utile pour fournir des renseignements au médecin préleveur au bloc opératoire. De plus, c'est un paramètre adapté aux situations limitées en ressources humaines et matérielles.

CONCLUSION

Notre étude montre que la numération des CMN peut être considérée comme un indicateur de la richesse des greffons médullaires en complément de la numération des cellules CD34+ surtout au cours du prélèvement durant lequel le donneur est sous anesthésie générale.

P-15

ETUDE DES INDICATEURS DE QUALITE DES GREFFONS MEDULLAIRES ALLOGENIQUES PREPARES AU CENTRE NATIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE DE TUNIS

LAMERI Meriem⁽¹⁾, AISSA Wafa⁽¹⁾, TURKI Ines⁽²⁾, GUETTARI Mariem⁽¹⁾, JOMAA Ines⁽²⁾, AMMAR Saoussen⁽¹⁾, JEMAA Nesrine⁽¹⁾, BOUHALOUENE Khouloud⁽¹⁾, RAIES Lamia⁽¹⁾, MATAALAH Rania⁽¹⁾, CHEBBI Yosra⁽²⁾, ACHOUR Wafa⁽²⁾, BEN ABDEJLIL Nour⁽²⁾, KAABI Houda⁽¹⁾, CHAABANE Manel⁽¹⁾, BEN OTHMAN Trak⁽²⁾, HMIDA Slema⁽¹⁾

(1) Centre National de Transfusion Sanguine de Tunis, Tunis, TUNISIE ; (2) Centre National de Greffe de Moelle Osseuse de Tunis, Tunis, TUNISIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) fait partie de l'arsenal thérapeutique dédié à la prise en charge d'un certain nombre d'hémopathies malignes et non malignes. Un engagement dans une démarche de management intégré qualité-risque est indispensable pour maîtriser cette procédure complexe. En 2015, la SFGM-TC a proposé un guide recensant une liste d'indicateurs permettant d'évaluer les pratiques professionnelles dans l'ensemble des étapes du processus de la greffe de CSH. Nous nous proposons d'étudier les indicateurs qualité des greffons médullaires allogéniques préparés au Centre National de Transfusion Sanguine de Tunis (CNTS).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre janvier et décembre 2022. Les greffons médullaires ont été prélevés au Centre National de Greffe de Moelle Osseuse de Tunis et préparés au CNTS. Les indicateurs qualités auxquels nous nous sommes intéressées ont été inspirés du "Guide des indicateurs qualité proposés dans le processus de greffe de cellules souches hématopoïétiques" proposé par la SFGM-TC et basé sur les standards JACIE. La collecte des données ainsi que le calcul des différents résultats ont été réalisés sur le logiciel Microsoft Office EXCEL®.

RÉSULTATS

Notre étude a inclus 35 patients d'un âge moyen de 27 ans [6 ; 50], un poids moyen de 63 kg [20;103] et un sex-ratio de 1,8. Pour les donneurs, l'âge moyen était de 28 ans [5 ;55], le poids moyen de 69 kg [18;119] et le sex-ratio de 1,1. La richesse moyenne des greffons en cellules CD34+ était de 2×10^6 /kg poids receveur. Le rendement moyen en cellules mononucléées (CMN) était de 93,11% [58 ; 100] et la viabilité moyenne des cellules nucléées totales (CNT) après manipulation était de 94,61% ($\sigma=3,37$). A j+28, un taux de PNN>500 éléments/mm³ et de plaquettes >20.000/mm³ a été noté chez 94% des receveurs et 34% d'entre eux avaient un taux d'hémoglobine >10 g/dL. Les résultats des indicateurs cliniques étudiés sont présentés dans le tableau 1. Par ailleurs, les contrôles bactériologiques après manipulation se sont tous avérés négatifs.

DISCUSSION

En l'absence de cible standardisée, le suivi des indicateurs qualité joue un rôle crucial dans la garantie de la sécurité et de l'efficacité de l'issue de l'allogreffe de CSH. Le CNTS essaye, avec les moyens disponibles, de s'aligner aux recommandations internationales. Dans ce travail, la richesse des greffons a été évaluée principalement par la numération des CMN et des cellules CD34+ viables. Les résultats de ces indicateurs de transformation témoignent de la maîtrise des procédures de manipulation et influencent positivement les résultats des indicateurs cliniques particulièrement les délais de la reconstitution hématopoïétique. Avec une activité relativement constante, le suivi de ces indicateurs servira à la détermination d'une valeur seuil en accord avec les pratiques réelles du centre permettant une évaluation et une amélioration continue de la procédure.

CONCLUSION

Les résultats du suivi des indicateurs cliniques et de transformation des greffons de CSH médullaires allogéniques témoignent de la robustesse de la démarche qualité à laquelle le CNTS s'est engagé pour améliorer le taux de succès d'une telle thérapeutique complexe et constituent une piste pour un alignement plus étroit sur les recommandations internationales.

Référence Standards JACIE Edition 8.1	Référence Guide SFGM-TC	Intitulé de l'Indicateur	Résultats
B 4.7.3.1	1	Prise de greffe dans les 100 jours après allogreffe	100%
B 4.7.3.5	3	Maladie du greffon contre l'hôte aiguë (GVHDa*)	Taux global GVHa de grades II à IV: 51% Taux de GVHa sévère grades III et IV : 20%
B 4.7.3.6	4	Persistence d'un traitement immunosuppresseur à 1an (GVHDC**)	31%
B 4.7.3.4	5	Mortalité liée à la greffe à j100 et 1an	TRM*** J100 : - TRM 1 an: 9%
B 4.7.3.1	6	Sortie d'aplasie après allogreffe	97%
B 4.7.3.4	7	Survie globale à J100 et un an post allogreffe	Survie à J100 : - Survie à 1an : 91%

*GVHDa : acute Graft Vs. Host Disease; **GVHDC : Chronic Graft Vs. Host Disease; TRM : Treatment Related Mortality

Tableau des résultats des indicateurs cliniques

P-16

ALLOGREFFE DE CELLULES HEMATOPOÏÉTIQUES DANS LE SARCOME MYÉLOÏDE : UNE ETUDE FRANCOPHONE RETROSPECTIVE DE LA SFGM-TC

BENJEMIA Lise⁽¹⁾, BOTELLA-GARCIA Carmen⁽⁶⁾, SROUR Micha⁽³⁾, CHEVALLIER Patrice⁽⁵⁾, FURST Sabine⁽²⁾, TAVERNIER Emmanuelle⁽¹⁰⁾, NGUYEN QUOC Stéphanie⁽⁷⁾, D'AVENI-PINEY Maud⁽⁸⁾, DESMARETS Maxime⁽¹⁾, DAGUINDAU Etienne⁽¹⁾

(1) CHU Besançon, Besançon, FRANCE ; (2) Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FRANCE ; (3) Claude Huriez, Lille, FRANCE ; (4) institut Gustave Roussy, Villejuif, FRANCE ; (5) Hôtel dieu, Nantes, FRANCE ; (6) Haut-Lévêque, Bordeaux, FRANCE ; (7) Pitié-Salpêtrière, Paris, FRANCE ; (8) CHU Hôpital de Brabois, Nancy, FRANCE ; (9) Robert Debré, Paris, FRANCE ; (10) ICL de la Loire, Saint Etienne, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le sarcome myéloïde est une entité réputée rare, mais probablement sous-estimée. En effet, dans une étude réalisant un TEP scanner systématique à toute nouvelle LAM, son incidence atteignait 11% (mettre la réf). Son traitement associe chimiothérapie voire radiothérapie, et l'allogreffe en première ligne est controversée. L'objectif principal de notre étude est de décrire les résultats de l'allogreffe chez des patients porteurs de sarcome myéloïde sur la base des données du registre de la SFGM-TC. Ce travail avait été réalisé en 2008 (Chevallier et al, JCO). Nous actualisons et complétons ici les données de cette cohorte.

MATÉRIEL & MÉTHODE

Ce travail est une étude rétrospective utilisant les données du registre de la SFGM-TC d'où nous avons extrait tous les patients pour qui « sarcome myéloïde » était renseigné dans le diagnostic de l'hémopathie ayant motivé l'allogreffe entre 2005 et 2021. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le programme R.

RÉSULTATS

Nous avons inclus 78 patients issus de 29 centres francophones avec un âge médian de 44 ans dont 9 patients de moins de 15 ans. La majorité des patients sont des hommes (73%). Vingt-et-un patients avaient un sarcome myéloïde isolé avant la greffe et 13 patients avaient un sarcome associé à une LAM (44 données manquantes). Les analyses cytogénétiques et de biologie moléculaire étaient disponibles pour 50 patients : 55% d'entre eux avait un pronostic intermédiaire ou adverse selon ELN 2022. Le délai médian entre le diagnostic et la greffe était de 168 jours et 52% des patients étaient greffés en RC1 contre 19% greffé en situation de maladie progressive. Un conditionnement non-myéloablatif a été proposé à 41% des patients.

Avec un suivi médian de 20 mois, la survie globale à 1 an et 5 ans étaient respectivement de 77% et 57%. Les données de survie montrent une médiane de survie globale et de survie sans maladie non atteintes. La survie sans progression est de 65% à 1 an et de 58% à 5 ans.

Concernant les complications post allogreffes, 54% des patients n'ont pas présenté de GVH aigue. Vingt-neuf pourcents des patients ont présenté une GVH aigue de Grade II à IV. Vingt-huit patients ont présenté une GVH chronique, dont 21 limitées. La GRFS à 1 an est de 33%, et l'estimation à 5 ans est de 25%.

La mortalité liée à la greffe est à 11% à 1 an. Le facteur pronostic majeur de survie globale est la réalisation de la greffe en première rémission complète.

DISCUSSION

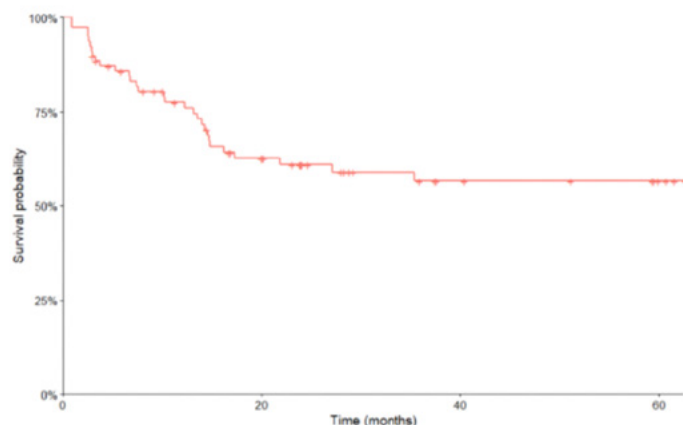
Ce travail décrit les résultats de l'allogreffe dans une situation particulière où la leucémie aigue myéloïde revêt des propriétés d'infiltration du tissu extra-hématopoïétique. Les résultats montrent des taux de survie et de rechute qui sont comparables à ceux de l'allogreffe des cohortes de patient avec LAM où le caractère «sarcome» n'est pas mentionné. Ceci est un argument indirect pour un effet GVL de l'allogreffe en dehors du tissu hématopoïétique.

CONCLUSION

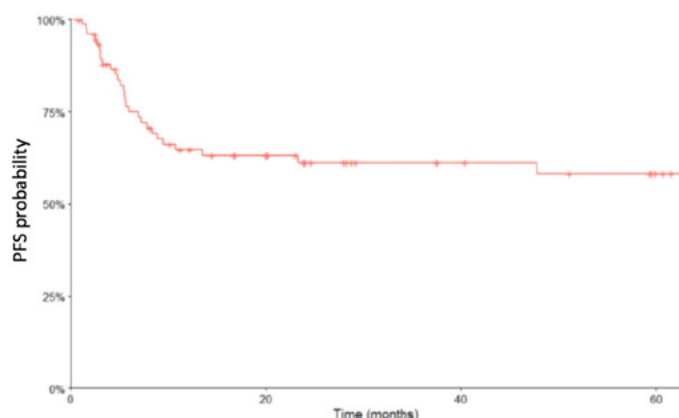
En conclusion, ce travail permet d'actualiser les données de l'allogreffe chez les patients porteurs de sarcome myéloïde. Les médianes de survie globale et de survie sans progression ne sont pas atteintes dans notre étude, avec une toxicité liée à la greffe acceptable. Compte-tenu des données disponibles de la littérature, il semble raisonnable de proposer l'allogreffe comme immunothérapie de consolidation chez les patients porteurs de LAM avec sarcome myéloïde en première rémission complète.

Characteristics	N	Overall, N = 78	Alive, N = 65	Dead, N = 13
Regimen	78			
Myeloablative with TBI		13 (16.67%)	12 (18.46%)	1 (7.69%)
Myeloablative without TBI		33 (42.31%)	27 (41.54%)	6 (46.15%)
Not myeloablative		32 (41.03%)	26 (40.00%)	6 (46.15%)
Sequential regimen	78	5 (6.41%)	4 (6.15%)	1 (7.69%)
HLAMatch	78			
Identical sibling		28 (35.90%)	22 (33.85%)	6 (46.15%)
Matched unrelated		13 (16.67%)	13 (20.00%)	0 (0.00%)
Mismatched relative		12 (15.38%)	10 (15.38%)	2 (15.38%)
Mismatched unrelated		9 (11.54%)	7 (10.77%)	2 (15.38%)
Unrelated		16 (20.51%)	13 (20.00%)	3 (23.08%)
StemCellSource	78			
Bone marrow		12 (15.38%)	9 (13.85%)	3 (23.08%)
Cord blood		5 (6.41%)	4 (6.15%)	1 (7.69%)
PBSC		61 (78.21%)	52 (80.00%)	9 (69.23%)
SexMatch	78			
Mismatch		30 (38.46%)	27 (41.54%)	3 (23.08%)
Same sex		48 (61.54%)	38 (58.46%)	10 (76.92%)
DonorAge	76			
Mean (SD)		32.99 (15.92)	32.56 (15.82)	35.30 (16.97)
Median [IQR]		34.44 [22.36 - 43.81]	33.41 [22.06 - 43.29]	36.82 [27.26 - 46.97]
[Range]		[0.00 - 65.84]	[0.00 - 65.84]	[0.00 - 60.99]
Range of Donor Age	78			
35 years or younger		42 (53.85%)	36 (55.38%)	6 (46.15%)
Over 35 years		34 (43.59%)	28 (43.08%)	6 (46.15%)
Unknown		2 (2.56%)	1 (1.54%)	1 (7.69%)
aGvHD	78			
Grade I		11 (14.10%)	10 (15.38%)	1 (7.69%)
Grade II		13 (16.67%)	9 (13.85%)	4 (30.77%)
Grade III		7 (8.97%)	5 (7.69%)	2 (15.38%)
Grade IV		3 (3.85%)	2 (3.08%)	1 (7.69%)
No aGvHD		42 (53.85%)	37 (56.92%)	5 (38.46%)
Present, grade unknown		1 (1.28%)	1 (1.54%)	0 (0.00%)
unknown		1 (1.28%)	1 (1.54%)	0 (0.00%)
cGvHD	78			
No		40 (51.28%)	32 (49.23%)	8 (61.54%)
Yes		28 (35.90%)	26 (40.00%)	2 (15.38%)
Unknown		10 (12.82%)	7 (10.77%)	3 (23.08%)

Caractéristiques de la cohorte selon le statut vital à 1 an



La survie globale des patients allogreffés est estimée à 57% à 5 ans.



La survie sans progression des patients est estimée à 58% à 5 ans.

P-17

ACTIVITÉ NATIONALE DE GREFFES NON APPARENTÉS EN FRANCE: OÙ EN EST-ON ? LE POINT DE VUE DU RFGM

GARNIER Federico⁽¹⁾, **SINAYOKO Mahamadou**⁽¹⁾, **MESNIL Florence**⁽¹⁾, **CHAMMAKHI Nadia**⁽¹⁾, **QUIJANO Rolando**⁽¹⁾, **IONESCU Irina**⁽¹⁾, **FAUCHER Catherine**⁽¹⁾

(1) Agence de la Biomédecine, Saint Denis La Plaine, FRANCE

INTRODUCTION

Le registre France Greffe de Moelle (FGM) / Agence de la biomédecine gère les fichiers de Donneurs non apparentés, d'Unités de sang placentaire (USP) et de Patients nationaux et internationaux. En France, il travaille avec 29 centres donneurs, 11 banques de sang placentaire et 28 centres receveurs correspondants de 46 unités de greffes adultes et/ou pédiatriques. A l'international, il échange avec 73 registres présents dans 61 pays.

OBJECTIF

Analyser les recrutements de donneurs non apparentés en France de 2018 à 2023.

Matériel & Méthode

Analyse descriptive de données de la base de données Syrenad.

RÉSULTATS

En 2022, 38.302 nouveaux donneurs ont été inscrits, l'âge médian 28.8 ans et 91% des inscriptions effectuées sur le site www.dondemoelleosseuse.fr. Fin 2022, le fichier national compte 370.000 donneurs dont 66% de femmes et 34% d'hommes, l'âge médian 38.1 ans.

Tableau 1

227 demandes de prélèvements de donneurs nationaux ont été reçues pour des patients nationaux (n=102) et internationaux (n=125)

dont 150 (66%) ont abouti. Les donneurs sollicités : 67% d'hommes, âge médian 31.5 ans et 54% avaient une date d'inscription < 5 ans.

Près de 2000 inscriptions de nouveaux patients réalisées en vue de la recherche d'un donneur non apparenté. La médiane d'âge des nouveaux patients adultes inscrits 58.9 ans et 98% porteurs d'une hémopathie maligne. Les patients pédiatriques représentent 12% des patients inscrits, l'âge médian 8.2 ans et 59% présentent des pathologies malignes et 40% des pathologies constitutionnelles.

En moyenne 4 donneurs par patient ont été étudiés et 1.626 demandes de prélèvement de donneurs volontaires nationaux ou internationaux ont été réceptionnées par FGM dont 1.055 ont abouti à un prélèvement de MO ou CSP (70%). Les raisons d'annulation du prélèvement sont liées au donneur (35%) ou au patient (65%).

Tableau 2

Les résultats de l'activité à fin août 2023 sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3

CONCLUSION

Depuis 2018, le nombre de patients nationaux inscrits pour recherche de donneurs non apparentés est en progression de 21%, de même que le nombre de greffons MO ou CSP non apparentés prélevés pour greffe avec + 13%. La croissance régulière de l'activité non apparentée incite l'Agence à développer le registre national dans le sens des besoins exprimés par les équipes : donneurs jeunes et masculins en priorité. Dans ce cadre l'activité 2023 montre des résultats encourageants, avec + 44% et +71% de donneurs nationaux prélevés pour les patients nationaux et internationaux respectivement. Afin de faciliter l'accès à la greffe non apparentée pour tous les patients qui en ont besoin, cette évolution a été inscrite dans les objectifs du plan greffe 2022 2026.

	2018	2019	2020	2021	2022
Hommes	35.2%	34.8%	34.5%	33.6%	33.9%
Population globale <=35 ans	38.1%	38.9%	38.4%	39.9%	43.3%
Femmes <=35 ans sur total femmes	40.4%	41.1%	40.5%	42.2%	44.7%
Hommes <=35 ans sur total hommes	33.7%	34.8%	34.4%	35.4%	40.4%

Source : Registre France Greffe de Moelle, Agence de la biomédecine

Tableau 1

GREFFONS	2018	2019	2020	2021	2022
Moelle Osseuse	166 19%	178 19%	113 12%	138 13%	138 13%
CSP	723 81%	752 81%	815 88%	891 87%	917 87%
Total	889	930	928	1029 (+11%)	1055 (+2.5%)

Tableau 2

Indicateurs activité 2023	Août 2022	Août 2023
Inscription de nouveaux patients nationaux	1292	1386 (+7%)
Patients nationaux : Greffons MO et CSP	693	798 (+15%)
Prélèvements DV nationaux pour patients nationaux	50	72 (+44%)
Prélèvements DV nationaux pour patients internationaux	51	87 (+71%)

Tableau 3

P-18

IMPACT DE L'ANTIBIOTHERAPIE PERI-GREFFE SUR L'INCIDENCE DE LA GVH AIGUË APRES ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES DANS LES LEUCEMIES AIGUËS MYELOÏDES

BLAL Marine⁽¹⁾, ACHEAIBI Ziyad⁽¹⁾, LAEMMEL Lucie⁽¹⁾, REILHAC Alois⁽¹⁾, CLÉMENT Laurence⁽¹⁾, BOTELLA Carmen⁽¹⁾, MEDIAVILLA Clémence⁽¹⁾, PIGNEUX Arnaud⁽¹⁾, FORCADE Edouard⁽¹⁾

(1) CHU Bordeaux, Bordeaux, FRANCE

Malgré les multiples progrès thérapeutiques réalisés dans les allogreffes de CSH, la GvH aiguë reste un problème majeur. Plusieurs études ont montré des altérations du microbiote intestinal au cours de la GVH aiguë. L'impact d'une antibiothérapie sur le microbiote intestinal a, lui aussi, déjà été analysé mais son rôle dans la survenue de la GVH aiguë reste encore à l'étude, avec des effets variables selon le spectre antimicrobien considéré et des résultats discordants. Nous avons souhaité évaluer cette question dans une cohorte unicentrique, homogène, chez des patients allogreffés pour des LAM.

Pour cette étude, nous avons recueilli de façon rétrospective les données cliniques des patients adultes allogreffés au CHU de Bordeaux de 2012 à 2021. L'objectif primaire était d'évaluer l'impact de l'antibiothérapie (4 catégories : Céphalosporines ou CG, Tazocilline ou TAZO, Carbapénèmes ou CBP et multiples antibiothérapies ou MULTATB) sur l'incidence de GVH aiguë. Les objectifs secondaires ont porté sur l'impact des antibiotiques (ATB) sur la sévérité de la GvH aiguë, la mortalité liée à la GVH, les GVH cortico-résistantes, les GVH digestives, en analysant également la durée et le délai d'introduction de l'antibiothérapie.

Au total, nous avons inclus 404 patients, dont la survie, à un an, était de 74%, la survie sans progression de 64%, l'incidence de rechute de 14% et l'incidence de NRM de 10%. L'incidence cumulée de GvH aiguë à J180 était de 48% pour les grade II à IV et 23% pour les grades III-IV.

En analyse univariée, l'incidence cumulée de GvH aiguë (grade II à IV) à J180 était significativement plus importante chez les patients recevant des Pénèmes, une antibiothérapie multiple (CBP : 48%, MULTATB : 50%, TAZO : 32%, CG : 34%, $p < 0,005$), un nombre important d'antibiotiques (49% avec 2 ATB, 47% avec 3 ATB et 47% avec 4 ATB et plus, $p = 0,002$) et une antibiothérapie tardive (37% avant J0 contre 50% après J0, $p = 0,2$). Les patients recevant une antibiothérapie par CG ont une diminution non significative de l'incidence cumulée de GVH aiguë sévère (CG : 9.3%, TAZO : 14%, CBP : 18%, MULTATB : 15%, $p = 0.2$) et du taux de GvH cortico-résistante (38% vs 28%). La sévérité de la GvH digestive est significativement plus importante en cas d'antibiothérapie par TAZO (5,3% de patients avec une GvH digestive tout stade confondu vs 14% avec GvH digestive sévère) ou une MULTATB (37% de patients avec une GvH digestive tout stade confondu vs 46% avec GvH digestive sévère) alors qu'elle est significativement moins importante avec les CG.

En analyse multivariée, les CBP et MULTATB sont associées à une augmentation non statistiquement significative de l'incidence de GVH aiguë (grade II à IV) (CBP : HR = 1.64, IC = 0.98 ; 2.73, $p = 0,06$ et MULTATB : HR = 1.49, IC = 0.96 ; 2.31, $p = 0,07$) mais augmentent significativement le risque de GVH aiguë sévère (III-IV). E revanche, l'incidence de GvH aiguë est significativement augmentée chez les patients recevant deux antibiotiques (HR = 1.59, IC = 1.03 ; 2.47, $p = 0,03$).

Cette étude souligne l'impact délétère des antibiothérapies sur l'incidence de GVH aiguë, dont les formes digestives et sévères. Des protocoles d'antibiothérapies adaptées et raisonnées doivent être définis en fonction de l'écologie bactérienne locale. La correction des perturbations du microbiote consécutives à la greffe et aux antibiotiques par la transplantation de microbiote fécal apparaît comme une option valide pour prévenir ou traiter la GVH aiguë.

P-19

GREFFE ALLOGÉNIQUE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES CHEZ 364 PATIENTS ATTEINTS D'APLASIE MÉDULLAIRE ACQUISE

MEHDID Farih⁽¹⁾, **BENAKLI Malek**⁽¹⁾, BAAZIZI Mounira⁽¹⁾, BOUARAB Hanane⁽¹⁾, RAHMOUNE Nadia⁽¹⁾, AIT OUALI Dina⁽¹⁾, BELHADJ Rachida⁽¹⁾, ZERKOUT Sara⁽¹⁾, AKHROUF Sabrina⁽¹⁾, LOUAR Fouzia⁽¹⁾, BENOUEATTAS Rihab⁽¹⁾, AIT AMER Nacera⁽¹⁾, TENSAOUT Farida⁽¹⁾, BOUKHEMIA Fateh⁽¹⁾, HARIECHE Farida⁽¹⁾, HAMLADJI Rose-Marie⁽¹⁾, AHMED NACER Redhouane⁽¹⁾, SERRADJ M⁽²⁾, BOUNOUA N⁽²⁾, HASSAM NH⁽²⁾, GOUMIDI A⁽²⁾, KOUHIL M⁽²⁾, BOUKHATEM I⁽²⁾, MAAROUF M⁽²⁾, BAKI A⁽²⁾, BOUHAFS K⁽²⁾, BELHADJ I⁽²⁾, ENTASOLTANE B⁽²⁾, CHAREF L⁽²⁾, AMANI K⁽²⁾, BOUCHAMA S⁽²⁾, OSMANI S⁽²⁾, BOUHASS R⁽²⁾, BEKADJA MA⁽²⁾, ARABI A⁽²⁾, BRAHIMI M⁽²⁾, YAFOUR N⁽²⁾

(1) Centre Pierre et Marie Curie, Alger, ALGERIE; (2) EHU, Oran, ALGERIE

INTRODUCTION

L'aplasie médullaire (AM) acquise est hémopathie grave dont l'évolution spontanée est fatale. La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reste le seul traitement curatif assurant une récupération hématopoïétique rapide et complète.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Sur une période de 15 ans ½ (mai 2007 à décembre 2022), 364 pts atteints d'AM acquise ont bénéficié d'une allogreffe géno-identique (CPMC Alger : 346 pts, EHU Oran : 18 pts), sévère chez 209 pts (57,4%), très sévère chez 135 pts (37%), modérée transfusion dépendante chez 20 pts (5,5%). L'âge moyen est de 22 ans (3-52) : 150 pts (41,2%) moins de 20 ans, 204 pts (56%) entre 20 et 40 ans et 13 pts (2,7%) supérieur à 40 ans. Le sex-ratio (M/F) est de 1,5. L'intervalle diagnostic-greffe est en moyenne de 5 mois (1-96) inférieur à 3 mois pour 178 pts (48,9%). Tous les pts ont été transfusés avant la greffe dont 65 pts (18%) avec plus de 20 culots globulaires. Soixante-trois pts (17,3%) ont reçu un traitement immunosuppresseur au préalable. Le conditionnement appliqué à des périodes différentes a comporté : C1 : cyclophosphamide seul (200 mg/Kg) pour 179 pts et C2 : endoxan 200 mg/Kg associé à thymoglobuline (5mg/Kg) pour 179 pts et 6 pts ont reçu Fludarabine –Endoxan–Thymoglobuline. La prophylaxie de la GVHD a associé ciclosporine et méthotrexate. Les greffons utilisés ont été en majorité des cellules souches périphériques (CSP) chez 354 pts avec un taux moyen de cellules CD34+ de 7,70.106/kg (1,6–39,9) et greffons médullaires chez 9 pts avec un taux moyen de cellules nucléées de 4,62 108/kg (1,7-10,9). Un patient a reçu greffon à partir de sang de cordon avec un taux de cellules mononucléées de 3,44.107/kg. Au 31 juillet 2023, le recul minimum est de 7 mois et maximum de 194 mois.

RÉSULTATS

Le délai moyen de sortie d'aplasie est de 15 jours (8 - 47). Un rejet du greffon a été observé chez 32 pts (7,9%), dont 20 pts sont vivants (15 pts après boosts et 5 pts après 2ème allogreffe) sans différence significative entre C1 et C2 (8,37% et 9,1%) respectivement (p : 0,91). Une GVH Aiguë a été observée chez 61 pts (17%) de grade II-IV chez 41 pts (11%) avec une différence significative entre les protocoles C1 et C2 : 19,6% et 4,4% respectivement (p : 0,0001). Une GVH chronique chez 50 pts (15%) dont 38 (12%) extensive avec une différence significative entre C1 et C2 (19,8% et 5,2% respectivement (p : 0,0007). Une réactivation CMV a été observée chez 64 pts (18%). Après un suivi médian de 96 mois (7-194), 299 pts (82%) sont vivants avec prise du greffon et 65 pts sont décédés (17%) dont 52 pts (TRM =14%) en rapport avec le conditionnement (GVHD : 23, infection : 18, MAT : 3, IRA : 1, syndrome de fuite capillaire : 1, AVC 1, HTP : 1, non déterminés : 3, processus tumoral cérébral : 1) et 13 pts de rejet. La TRM en fonction du conditionnement est pour C1 : 24%, C2 : 11% avec une différence significative (p : 0,0016). Les survies actuarielles globales (SG) et sans GVHD et rejet (GRFS) à 101 mois sont respectivement de 81,9% et 67,8%. Les SG en fonction du conditionnement sont respectivement de 75,4% (C1) et 88,6% (C2) avec une différence significative (p : 0,002). Les GRFS sont respectivement de 62,5% (C1) et 72,7% (C2) avec une différence significative (p : 0,018).

CONCLUSION

Nos résultats sont satisfaisants. Le conditionnement endoxan associé à la thymoglobuline à dose modérée a amélioré nos résultats (survies, TRM et GVHD) par rapport à l'utilisation d'endoxan sans SAL.

ALLOGREFFE CLINIQUE PÉDIATRIE

P-20

EVALUATION DE LA PERFORMANCE À J100 DES ÉQUIPES D'ALLOGREFFE PÉDIATRIQUE : CUSUM

MESNIL Florence⁽¹⁾, SINAYOKO Mahamadou⁽¹⁾, JUBERT Charlotte⁽⁴⁾, MOSHOUS Despina⁽²⁾, PAILLARD Catherine⁽³⁾, SIRVENT Anne⁽⁵⁾, STERIN Arthur⁽⁶⁾, DESHAYES Aurélie⁽¹⁾, GARNIER Federico⁽¹⁾, FAUCHER Catherine⁽¹⁾

(1) Agence de la Biomédecine, Saint-Denis, FRANCE ; (2) Hôpital Necker, Paris, FRANCE ; (3) CHRU, Strasbourg, FRANCE ; (4) CHU, Bordeaux, FRANCE ; (5) CHU, Montpellier, FRANCE ; (6) Hôpital de la Timone, Marseille, FRANCE

INTRODUCTION

Dans le cadre de ses missions d'évaluation des résultats post-greffe, l'Agence de la biomédecine a décidé de monitorer en continu, à partir du 1er janvier 2022, l'évolution de la performance à court terme des équipes d'allogreffes, représentée par le taux d'échec de greffe, avec la méthode des sommes cumulées (CUSUM). Cette étude s'inscrit dans une démarche d'évaluation des résultats post-greffe précoces (J100), conforme aux standards JACIE, donnant aux équipes les moyens de s'autoévaluer en continu et de se situer par rapport au standard de l'équipe elle-même ou au standard national.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

La méthode du CUSUM est destinée à comparer les performances d'une équipe dans une période récente (dite d'analyse) aux performances de l'équipe ou de la France pendant une période plus ancienne (dite de référence).

Elle permet de réaliser graphiquement un test pour choisir entre deux hypothèses :

- l'hypothèse nulle, dans laquelle les performances de l'équipe, en période d'analyse, sont identiques à celles de la France (si l'on souhaite comparer l'équipe à une référence nationale) ou à celles de l'équipe (si l'on souhaite comparer l'équipe à elle-même), pendant la période de référence.

- l'hypothèse alternative, dans laquelle les performances de l'équipe, en période d'analyse, sont soit détériorées, soit améliorées, par rapport à celles de la France ou de l'équipe pendant la période de référence.

On distingue le CUSUM de détérioration, ou d'amélioration. Le score du CUSUM est calculé et cumulé chronologiquement pour chaque greffe de la période d'analyse. Pour un CUSUM de détérioration une ascension de la courbe correspond à un échec, et une diminution de la courbe à un succès. Et inversement pour un CUSUM d'amélioration.

Le CUSUM peut être ajusté, la valeur de l'augmentation ou de la diminution de la courbe dépend alors des caractéristiques des donneurs, des receveurs et des conditions de la greffe, le poids de chaque facteur pronostique étant déterminé par une analyse de régression logistique multivariée du taux d'échec sur la période de référence.

Un seuil d'alerte est calculé sur les données de la période de référence, à partir notamment de l'odds ratio choisi pour retenir l'hypothèse alternative et du nombre de greffes réalisées par l'équipe.

Si la courbe atteint le seuil d'alerte, le taux d'échec observé en période d'analyse est significativement supérieur (CUSUM de détérioration) ou inférieur (CUSUM d'amélioration) au taux d'échec en période de référence.

La méthodologie de calcul de l'indicateur CUSUM en pédiatrie a été déterminée avec le groupe de travail :

Greffes incluses : 1ères allogreffes 2018-2022 pour LAM, LAL, Hodgkin, LNH, MDS, SMP, Aplasie, Inborn error, hémoglobinopathie, patients de moins de 18 ans.

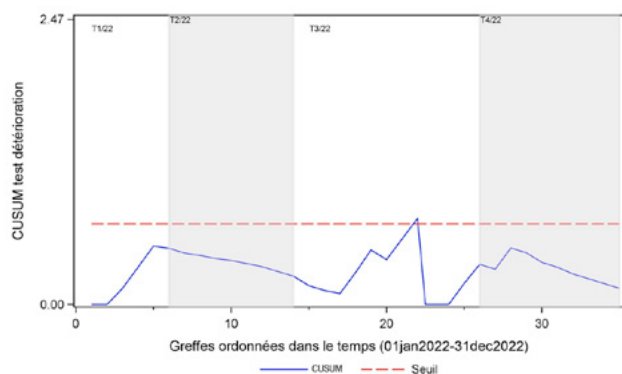
Définition de l'échec de greffe : décès avant J100 (de TRM ou de rechute), 2ème allogreffe avant J100, absence de prise de greffe avant J100, perte précoce du greffon avant J100.

Facteurs d'ajustement : âge, diagnostic, état de la maladie à la greffe pour les LA, type de conditionnement (myéloablatif, non myéloablatif), type de donneur (Géno, MUD, MMUD, haplo), source cellulaire (MO, CSP, USP),

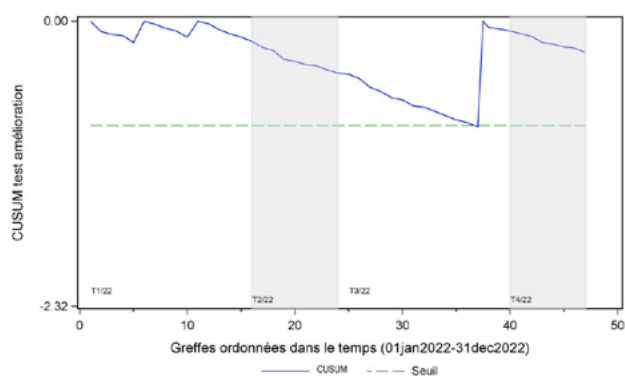
Analyse : Comparaison pour chaque équipe, du taux d'échec de greffe sur la période d'analyse (2022) au taux d'échec de greffe en période de référence (2018-2021).

RÉSULTATS

Les résultats significatifs seront présentés et interprétés. Ci-dessous un exemple de détérioration et d'amélioration déjà observé parmi les équipes adultes.



CUSUM de détérioration



CUSUM d'amélioration

BIBLIOGRAPHIE

Alexandrine B et al. Continuous monitoring of transplant center performance: different options for different goals. *Transplantation* (2019), 103(9): 1935-1944.

P-21

ALLOGREFFE ET DREPANOCYTOSE : 15 ANS D'EXPERIENCE PEDIATRIQUE AU CHU DE STRASBOURG

GERBER Chloé⁽¹⁾, NAZON Charlotte⁽¹⁾, SALMON Alexandra⁽¹⁾, SPIEGEL-BOUHADID Alexandra⁽¹⁾, JANNIER Sarah⁽¹⁾, CEREDIG Rhian⁽¹⁾, **PAILLARD Catherine⁽¹⁾**

(1) CHU Strasbourg, Strasbourg, FRANCE

INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie héréditaire de l'hémoglobine s'exprimant dès la naissance et dont la morbi-mortalité reste élevée. Le seul traitement curatif reste à l'heure actuelle la greffe de moelle. Les données sur la greffe intrafamiliale chez les enfants drépanocytaires montrent une survie globale et une survie sans récurrence de plus de 90%.

Notre objectif est de présenter l'expérience à Strasbourg de l'allogreffe intrafamiliale chez les enfants suivis pour drépanocytose sur une période de 15 ans.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons inclus tous les enfants et jeunes adultes drépanocytaires jusqu'à 19 ans ayant eu une greffe de moelle et/ou de cordon allogénique intrafamiliale entre fin 2006 et début 2022 dans le service d'hématologie oncologie pédiatrique du CHU de Strasbourg, soit un nombre de 26 patients.

RÉSULTATS

L'âge médian à la greffe de notre centre est de 8,5 ans (4-19). 24 des 26 patients ont bénéficié d'une greffe venant d'un frère ou d'une sœur géno-identique avec un conditionnement myéloablatif par BUSULFAN et CYCLOPHOSPHAMIDE (soit 92% des patients). Les 2 autres patients ont bénéficié d'une greffe haplo-identique à partir d'un donneur parental. La majorité des patients a reçu une prévention

de la GVH par CICLOSPORINE et METHOTREXATE. 3 des 26 patients ont présenté une GVH aigue représentant 11,5% des patients ; dont 1 de grade 4. 3 patients (d'âge 8 ans, 10ans et 14 ans, soit 11.5%) ont présenté une GVH chronique (respectivement oculaire, cutanée et digestive). La survie est de 96% avec 1 seul décès mais d'origine accidentelle. Aucun de nos patients n'a présenté de rejet ou de récurrence de signe de la maladie. Sur les 20 patients dont nous possédons le chimérisme à plus d'un an post-allogreffe, 81% sont \geq 95% donneur. La médiane du nombre d'années de suivi après allogreffe est de 5 ans (1–16).

DISCUSSION

Les données de notre centre montrent une excellente survie après-greffe des enfants drépanocytaires avec peu de complications immédiates. Les chimérismes sont pour la majorité donneur complet. Les résultats sont excellents à l'âge pédiatrique en cas de donneur géno-identique. Il paraît légitime d'envisager une allogreffe avec donneur géno-identique autour de l'âge de 5 ou 6 ans, permettant un moindre absentéisme scolaire. Il faut également souligner que plus les enfants sont greffés tard, plus ils risquent potentiellement de présenter des complications du fait de l'accumulation des comorbidités de leur maladie.

L'enjeu d'après-greffe reste de surveiller et de limiter les toxicités à long terme. Cela justifie un suivi prolongé qui reste difficile à mettre en place dans cette population du fait de l'absence de doléance fonctionnelle à distance de la greffe.

CONCLUSION

Bien que de nombreux progrès aient été réalisés et que les résultats de la greffe géno-identique soient excellents à court et moyen terme, il reste néanmoins certains enjeux à long terme nécessitant des études complémentaires, notamment sur la fertilité.

MOTS-CLÉS

allogreffe ; drépanocytose ; pédiatrie

AUTOGREFFE

P-22

HOW CAN DIFFERENT THERAPEUTIC STRATEGIES AND FINANCIAL RESOURCES IMPACT ON OUTCOMES AFTER AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN MYELOMA? STUDY IN FRANCE AND ALGERIA

MARTIN Emilie^(1,2), MORISSET Stéphane⁽¹⁾, SOBH Mohamad⁽⁴⁾, QUILLON Alfred⁽²⁾, BOYER Hélène⁽²⁾, REY Philippe⁽¹⁾, NICOLAS VIRELIZIER Emmanuelle⁽¹⁾, ASSAAD Souad⁽¹⁾, BELABRI Amine⁽¹⁾, GUILLERMIN Yann⁽¹⁾, LEBRAS Laure⁽¹⁾, MIALOU Valérie⁽³⁾, BOURGEOT Jean Paul⁽³⁾, TEYSSIER Mélinda⁽¹⁾, BRAHIMI Mohamed⁽⁵⁾, OSMANI Soufi⁽⁵⁾, AMANI Kamila⁽⁵⁾, BOUCHAMA Samira⁽⁵⁾, CHAREF Lila⁽⁵⁾, ENTASOLTAN Badra⁽⁵⁾, YAFOUR Nabil⁽⁵⁾, MICHALLET Anne Sophie⁽¹⁾, BEKADJA Mohamed-Amine⁽⁵⁾, **MICHALLET Mauricette⁽¹⁾**

(1) Centre Léon Bérard, Lyon, FRANCE ; (2) Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, FRANCE ; (3) EFS, Lyon, FRANCE ; (4) Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, CANADA ; (5) EHU 1er Novembre Oran, Université Ahmed Benbella 1, Oran, ALGERIE

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy characterized by an abnormal clonal plasma cell proliferation in the bone marrow secreting a monoclonal component. The actual international standard care for eligible patients consists of an intensive induction therapy followed by high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation (ASCT).

Our study included two groups of newly diagnosed MM patients who received a first-line treatment consisting of double or triple induction, ASCT, with or without consolidation and maintenance, treated in Lyon (France) and in Oran (Algeria).

The principal aim of this study was to evaluate the long-term outcome after ASCT in these 2 countries with different resources and to evaluate the potential consequences of non-identical access to the same therapeutic arsenal and means of early detection of relapse.

Despite important differences between the 2 countries, we showed a similar Overall Survival (OS) for the total population, and for patients who did not relapse and did not receive any chemotherapy after ASCT. Surprisingly, these latter patients concerned 2/3 of Algerian patients and only 1/3 of French patients, explained by differences regarding the definition of relapse and leading to a probable underestimation in Algeria. To better explore this important observation, we performed survival analysis using the instant ratio, and found a better survival in France between 0-12 months after ASCT, related to a higher non-relapse mortality during this period in Algeria. Furthermore, we showed a better survival in Algeria after 48 months. This last result was enhanced by a significant difference in the time to next treatment (TTNT) between Algeria and France (median TTNT of 72.61 months and 32.77 months, respectively). For relapsing patients, we found a better OS in France for patients who received ≤ 3 lines of treatment after ASCT, and no difference between French patients who received ≥ 4 therapeutic lines and Algerian patients receiving 1 or 2 lines.

In conclusion, waiting to re-treat MM patients in Algeria, correlated with delayed TTNT, could argue to the hypothesis of lower healthcare costs and perhaps therapeutic saving when comparing France and Algeria, strengthened by a similar global long-term OS of the 2 groups.

P-23

ETUDE DES INDICATEURS DE QUALITE DES GREFFONS AUTOLOGUES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES PERIPHERIQUES PREPARES AU CENTRE NATIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE DE TUNIS

LAMERI Meriem⁽¹⁾, GUETTARI Mariem⁽¹⁾, SAIBI Jihen⁽¹⁾, BEN HAMMAMIA Hana⁽²⁾, BELLOUMI Dorra⁽²⁾, CHARRAD Rihab⁽¹⁾, KRIDIS Jamila⁽¹⁾, BEJAOUI Mohamed Skander⁽¹⁾, RAIES Lamia⁽¹⁾, MAATALLAH Rania⁽¹⁾, SBOUI Hathemi⁽¹⁾, BOUBAKER Thouraya⁽¹⁾, CHEBBI Rym⁽¹⁾, MANSOUR Jihen⁽¹⁾, GHARBI Marwa⁽¹⁾, CHEBBI Yosra⁽²⁾, ACHOUR Wafa⁽²⁾, ALOULOU Lamia⁽²⁾, BEN ABDELJELIL Nour⁽²⁾, BELLOUMI Dorra⁽²⁾, TORJEMAN Lamia⁽²⁾, CHAABANE Manel⁽¹⁾, BEN OTHMANE Tarek⁽²⁾, HMIDA Slema⁽¹⁾

(1) Centre National de Transfusion Sanguine de Tunis, Tunis, TUNISIE ; (2) Centre National de Greffe de Moelle Osseuse de Tunis, Tunis, TUNISIE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Pour un alignement aux recommandations internationales portant sur l'optimisation de la qualité des greffons, plusieurs systèmes de management de la qualité ont été mis en place dans les différents centres spécialisés dans la collecte et la transplantation des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Dans ce travail, nous nous proposons d'étudier les indicateurs qualité des greffons autologues de CSH périphériques (CSHP) préparés au Centre National de Transfusion Sanguine de Tunis (CNTS).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre janvier et décembre 2022 au CNTS. Les greffons de CSHP sont prélevés sur les systèmes d'aphérèse MCS® ou SpectraOptia® et cryoconservés dans l'azote liquide. La numération des cellules CD34+ a été réalisée par cytométrie en flux en double plateforme. La viabilité des cellules nucléées totales (CNT) a été réalisée par cytométrie en flux suite à un marquage par le 7-AAD. Le choix des indicateurs a été inspiré du « Guide des indicateurs Qualité proposés dans le processus de greffe de cellules souches hématopoïétiques » de la SFGM-TC. La collecte des données ainsi que le calcul des différents résultats ont été réalisés sur le logiciel Microsoft Office EXCEL®.

RÉSULTATS

Au total, 57 greffons de CSHP et 53 patients ont été inclus dans notre étude. L'âge moyen des receveurs est de 51 ans [15 ; 66] et le sex-ratio est de 0,73. Le prélèvement des CSHP a été réalisé sur MCS® (56%) et SpectraOptia® (44%). La reconstitution neutrophile a eu lieu au temps médian de J11 (J7-j15). Plus de 98% des patients ont montré un chiffre de PNN > 500 éléments/mm³ dans les 14 jours post autogreffe. La reconstitution plaquettaire a eu lieu au temps médian de J12 (J6-J20). Un chiffre de plaquettes >20.000/mm³ à J+14 a été noté chez 79% des patients. Le rendement moyen en cellules CD34+ était de 99% ($\sigma=43,14$). La viabilité moyenne des CNT avant transformation était de 99,4% ($\sigma=0,39$). La viabilité moyenne des CNT après cryoconservation est de 61% ($\sigma=18,41$). Les résultats des contrôles bactériologiques après transformation et cryoconservation se sont tous avérés négatifs.

DISCUSSION

Dans notre étude, 98% des patients ont montré un chiffre de PNN > 500 éléments/mm³ dans les 14 jours post autogreffe. Ce qui s'aligne avec le seuil $\geq 80\%$ proposé dans le guide. Le temps médian de la reconstitution plaquettaire et le pourcentage des patients chez qui un chiffre de plaquettes >20.000/mm³ à J+14 témoignent d'une issue clinique positive. Pour le rendement en cellules CD34+, notre résultat de 99% va largement au-delà de la cible proposée (>70%). Pour la viabilité moyenne des CNT avant transformation et à l'issue de la cryoconservation, on a noté respectivement 99,4% et 61% respectant les seuils proposés dans le guide (90% et 60%). Bien que non décrit dans le guide, nous réalisons un suivi systématique du contrôle du taux de contamination microbienne des greffons avant transformation et cryoconservation et après décongélation. Les résultats négatifs reflètent le respect des conditions d'asepsie durant tout le processus de manipulation.

CONCLUSION

Malgré les moyens matériels et humains limités, le CNTS s'est engagé dans une approche qualité par indicateurs permettant la maîtrise de la procédure de l'autogreffe de CSHP du prélèvement à la cession des greffons.

P-24

AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES PERIPHERIQUES DANS LES LYMPHOMES DE HODGKIN. EXPERIENCE DE 11 ANS DE L'EHU 1ER NOVEMBRE D'ORAN

YAFOUR Nabil⁽¹⁾, AMANI Kamila⁽¹⁾, OSMANI Soufi⁽¹⁾, BRAHIMI Mohamed⁽¹⁾, BOUNOUA Nawel⁽¹⁾, CHAREF Leila⁽¹⁾, AOUDIA Fatima^(1,2), BOUCHAMA Samira⁽¹⁾, CHEKKAL Mohamed⁽²⁾, BOUHASS Rachid⁽¹⁾, ENTA Soltane Badra⁽¹⁾, ARABI Abdessamad⁽¹⁾, BEKADJA Mohamed Amine⁽¹⁾

(1) Etablissement hospitalier et universitaire 1(er) Novembre 1954, service d'hématologie et de thérapie cellulaire, Université d'Oran 1, Ahmed-Ben-Bella, Oran, Algérie, ORAN, ALGERIE ; (2) Etablissement hospitalier et universitaire 1(er) Novembre 1954, service d'hémobiologie et de transfusion sanguine, Université d'Oran 1, Ahmed-Ben-Bella, Oran, Algérie, ORAN, ALGERIE

INTRODUCTION

La survie des patients (pts) atteints d'un lymphome de hodgkin (LH) en rechute ou réfractaire (R/R) a été nettement améliorée par l'autogreffe de cellules souches périphériques (auto-CSP). Cependant, en absence d'un traitement de maintenance post auto-CSP, environ la moitié de ces pts rechute. L'objectif de ce travail est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'auto-CSP non cryopréservées en 1ere intention (consolidation), et chez les pts atteints d'un LH R/R.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, monocentrique. L'auto-CSP a été réalisée en 1ere intention (consolidation) chez les pts âgés < 60 ans avec un stade avancé (III/IV), et chez les pts en rechute et/ou réfractaire (R/R). La mobilisation des CSP a été faite par G-CSF seul (filigrastim ou lenogrsatim) à raison de 15µg/kg/j en s/c 4 à 5 jours. La cytophérèse a été réalisée à l'aide de séparateurs de cellules de type Optia et Fresinus. La Dose minimum ciblée de CD34+ à la fin des recueils est de 3x10⁶ /kg. La conservation CSP a été faite dans un réfrigérateur à +4°C. La viabilité des CSP a été réalisée à la fin de recueil, et avant l'injection du greffon. Les protocoles d'intensification utilisés sont le CBV (n=15 pts, 2009-2010), BEAM (n=45 pts, 2010-2016), Benda EAM, (n=5, 2015-2016), EAM (n=41, 2016-2020) associant une dose totale d'étoposide 800 mg/m², aracytine 8g/m², melphalan 140 mg/m². Tous les pts ont reçu les G-CSF à partir de J+5 jusqu'à la sortie d'aplasie, et une prophylaxie antibactérienne, antivirale et antifongique par cotrimoxazole/

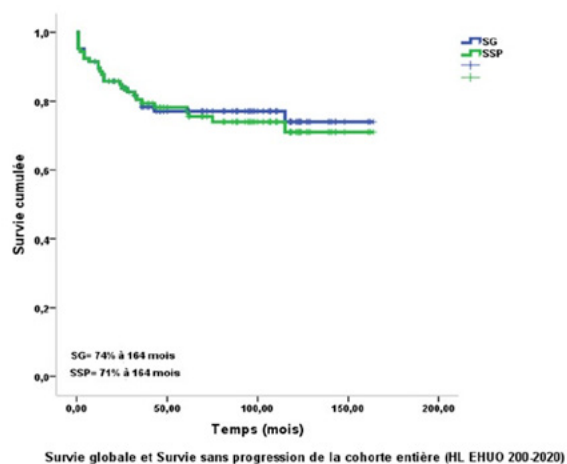
sulfaméthoxazol, aciclovir et fluconazole respectivement. L'évaluation des pts est portée sur la prise de greffe, la TRM, la survie globale (SG), et la survie sans progression (SSP). L'évaluation des survies sans progression et globale ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier. La date de pointe est le 31 décembre 2022.

RÉSULTATS

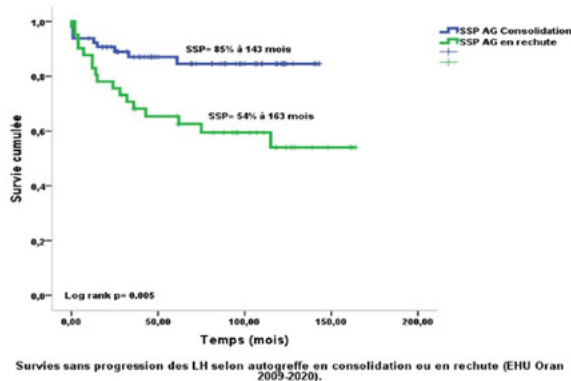
Sur une période allant de 2009 à 2020, nous avons colligés 106 pts ayant subi une auto-CSH pour un LH, dont 53 pts (50%) en 1^{ere} intention et 53 pts (50%) en R/R. L'âge médian à la greffe était de 27 ans (16-55 ans), dont H/F= 58/48 avec un sex-ratio=1.2. Le nombre de ligne thérapeutique avant la greffe était de 2(1-5). Le statut prégreffe était RC chez 102 pts (96%), RP chez 4 pts (4%). A l'autogreffe : le nombre médian de cytophérèse=2 (1-4), le taux de CD34+= 4,13 10⁶/kg (1,41-21,05). Douze pts (11%) ont nécessité l'utilisation de G-CSF + Plerixafor (ou copie) dont 10 pts LH R/R, et 02 pts LH stades étendus. Le nombre médian de jour pour que le taux de PNN >0.5 G/L : 13 jours (8-25 jours) et pour que les plQ > 20 G/L= 13(3-42 jours). Le nombre moyen de CGR=3 (0-12) et de CPA=3 (0-10). La mucite de grade >1 était observée chez 67% des pts. A J100, l'évaluation a montré une RC chez 99 pts (98%), RP chez 2 pts (2%) et une TRM chez 5 pts (5%). A la date de point du 30/8/2022, la médiane de SSP et SG était de 71% et 74% à 13.6 ans (Fig1). La SSP et la SG étaient de 85% vs 55% (p=0.005) (Fig2), 87% vs 57% (p=0.004) (Fig3) chez les pts ayant reçu une auto-CSP de consolidation et en R/R respectivement.

CONCLUSION

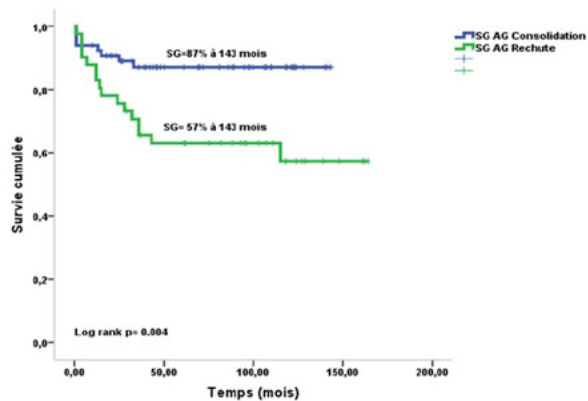
L'autogreffe avec des CSP non cryopréservées est faisable et efficace chez pts atteints d'un LH. L'intensification en première ligne peut être une option valable dans les stades III-IV multi viscéraux, et en absence d'un traitement de maintenance post greffe, vu les excellents résultats obtenus.



SG et SSP de l'auto-CSP des LH (cohorte entière)



SSP des LH selon auto-CSP en consolidation ou en R/R



Survies globales selon autogreffe en consolidation ou en rechute (HL EHU Oran 2009-2020)

SG des LH selon auto-CSP en consolidation ou en R/R

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

P-25

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

MALARD Florent⁽¹⁾, LOSCHI Michael⁽²⁾, CLUZEAU Thomas⁽²⁾, LEGRAND IZADIFAR Faezeh⁽³⁾, MEAR Jean-Baptiste⁽⁴⁾, LHOMME Faustine⁽⁴⁾, HUYNH Anne⁽⁵⁾, GUENOUNOU Sarah⁽⁵⁾, BOREL Cécile⁽⁵⁾, DESMIER Déborah⁽⁶⁾, MOYA Niels⁽⁶⁾, CHARBONNIER Amandine⁽⁷⁾, LEBON Delphine⁽⁷⁾, LABUSSIÈRE-WALLET Hélène⁽⁸⁾, ORVAIN Corentin⁽⁹⁾, CHANTEPIE Sylvain⁽¹⁰⁾, CARRE Martin⁽¹¹⁾, CAMUS Vincent⁽¹²⁾, COUTURIER Marie-Anne⁽¹³⁾, CORNILLON Jérôme⁽¹⁴⁾, CHEVALLIER Patrice⁽¹⁵⁾, MEDIAVILLA Clémence⁽¹⁶⁾, CEBALLOS Patrice⁽¹⁷⁾, BEAUVAIS David⁽¹⁸⁾, DAGUINDAU Etienne⁽¹⁹⁾, BILGER Karin⁽²⁰⁾, KLEIN Stefan A.⁽²¹⁾, BRUELLE Marion⁽²²⁾, PLANTAMURA Emilie⁽²²⁾, MOHTY Mohamad⁽¹⁾

(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) Cote D'Azur University, CHU of Nice, Hematology department, Nice, FRANCE ; (3) Institut Paoli Calmettes, Hematology department, Marseille, FRANCE ; (4) University Hospital of Rennes, Clinical Hematology, Rennes, FRANCE ; (5) Service hématologie, CHU/IUCT-Oncopole, Toulouse, FRANCE ; (6) Hematology and cellular therapy department, University Hospital of Poitiers, Poitiers, FRANCE ; (7) Clinical Hematology Department, CHU Amiens-Picardie, Amiens, FRANCE ; (8) Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite, FRANCE ; (9) Department of Haematology, CHU d'Angers, Angers, FRANCE ; (10) Institut d'hématologie de Basse Normandie, CHU Caen Normandie, Caen, FRANCE ; (11) CHU Grenoble Alpes - Université Grenoble Alpes, Hematology, Grenoble, FRANCE ; (12) Department of Hematology and INSERM U1245, Centre Henri Becquerel, Rouen, FRANCE ; (13) CHRU Brest, department of hematology, Brest, FRANCE ; (14) CHU de St-Etienne, Département d'Hématologie Clinique et de Thérapie Cellulaire, Saint-Etienne, FRANCE ; (15) Nantes University Hospital, Clinical Hematology, Nantes, FRANCE ; (16) Hematology department, CHU de Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (17) CHU de Montpellier, Hôpital Saint Eloi, Montpellier, FRANCE ; (18) Unité d'Allogreffe, Maladies du sang, CHRU, Lille, FRANCE ; (19) Service d'Onco-hématologie, Hôpital Jean Minjot, Besançon, FRANCE ; (20) Service d'Hématologie, Institut de Cancérologie de Strasbourg, Strasbourg, FRANCE ; (21) Medizinische Klinik Hämatologie und Onkologie Universitätsmedizin, Mannheim, ALLEMAGNE ; (22) MaaT Pharma, Lyon, FRANCE

INTRODUCTION

aGvHD is a major source of mortality following alloHCT. Fecal microbiotherapy has shown promising results in patients with refractory GI-aGvHD. Here we report clinical outcomes of 111 patients with steroid-refractory (SR) or dependent (SD) GI-aGvHD treated with the pooled allogeneic microbiotherapy MaaT013 in the Early Access Program (EAP) in Europe.

METHODS

111 EAP patients (1 pediatric patient, 15 yo) with SR/SD GI-aGvHD (classical n=70, late onset n=12, overlap n=16, hyperacute n=13) were treated with MaaT013. Patients had failed 1 to 6 systemic GvHD treatment lines (median 3; 94/111 ruxolitinib). Most patients had grade III (49%) to IV aGvHD (42%).

3 MaaT013 administrations (enema) were planned every 7 days (median = 3). Each dose contains 30 g of feces in 150 mL inoculum from 4-8 healthy donors. Treatment response was calculated among all treated patients based on aGvHD staging and grading at day 28 (D28).

RESULTS

At D28, GI-ORR was 53%: 39 CR (35%), 15 VGPR (14%), 5 PR (5%). GI-ORR was higher in patients with lower grade aGvHD (100% in grade II, 63% in grade III, 32% in grade IV) and higher in SD vs SR (88% versus 47%). Overall response considering all organs (n=108) was 50% with 34 CR, 16 VGPR and 4 PR.

MaaT013 was well tolerated by the pediatric patient and led to CR of GI and skin (patient had stage 3 skin, stage 4 GI aGvHD) up to 12 months (M12). Liver-GvHD was stable at D28 (stage 2) but improved from M6 without additional therapy.

OS was 56% at M6 and 47% at M12. The median follow-up among surviving patients was 355 days (range, 27-731). OS was significantly higher in patients achieving at least GI-PR at D28 (Responder R; n=59) compared to patients in treatment failure (Non-responder NR; n=52): 74% vs 36% at M6, 67% vs 24% at M12 (p<0.0001 Log-rank test). Median survival duration in R was 293 days vs 56 days in NR.

Interestingly, in the 38 patients treated with ruxolitinib as 2nd line and MaaT013 as 3rd line GI-ORR was improved being 61% D28, with 58% CR. OS at M6 was 55% and 52% at M12. OS was significantly higher in R compared to NR (81% versus 16% at M6 and 81% versus 8% at M12 for R and NR respectively, p<0.0001 Log-rank test).

MaaT013 displays a good overall safety profile in EAP: 29 safety cases reported in 27 patients, including 18 cases possibly related to MaaT013 by the physician or the company: sepsis in 5 patients, bacteremia in 7, rectal bleeding/anorectal disorder in 3, C. difficile

colitis in 1, E. coli osteoarthritis in 1, detection of G. silvicola in stools in 1. No pathogen transmission was reported. In 2 patients, non-pathogenic commensal bacteria isolated following infectious events were detected in the administered MaaT013 batch. Causality could not be formally excluded in these cases.

56 deaths have been reported. Causes of death were GvHD in 23 patients, severe infection in 15, relapse of malignancy in 9, COVID-19 in 5, hemorrhage during surgery in 1, neurological complications post alloHCT in 1, cardiac arrest in 2. No causality link with MaaT013 administration has been identified.

CONCLUSION

Overall, EAP data showed that MaaT013 was safe and effective for the treatment of SR/SD-GI-aGvHD especially in patients previously treated with ruxolitinib. Interestingly, response of GI- aGvHD correlates with increased overall survival, suggesting a strong favorable benefit-risk profile for MaaT013. A Phase 3 trial is currently ongoing to confirm these results in ruxolitinib-refractory patients (NCT04769895).

		Treated patients (N=111)	
Patients characteristics			
Gender, n (%)	Male	60 (54%)	
	Female	51 (46%)	
Age at first MaaT013 administration (years)	Median [range]	57 [15;74]	
Time between aGvHD diagnosis and first MaaT013 dose, days	Median [range]	49 [10;1328]	
Number of previous lines of treatment, n	Median [range]	3 [1;6]	
Steroid status	Steroid refractory-aGvHD	94 (85%)	
	Steroid dependent-aGvHD	17 (15%)	
Type of aGvHD	Classical	70 (63%)	
	Late onset	12 (11%)	
	Hyper-acute	13 (12%)	
	Overlap syndrome	16 (14%)	
GvHD grading (MAGIC), n (%)	I	0	
	II	10 (9%)	
	III	54 (49%)	
	IV	47 (42%)	
GvHD organ involvement at EAP inclusion	GI only	67 (60%)	
	GI + skin	27 (24%)	
	GI + liver	6 (5%)	
	GI + skin + liver	4 (4%)	
	Missing data for skin and liver	7 (6%)	
Stage skin GvHD	Stage 0	77 (69%)	
	Stage 1	17 (15%)	
	Stage 2	8 (7%)	
	Stage 3	6 (5%)	
	Stage 4	0 (0%)	
	Missing data	3 (3%)	
Stage liver GvHD	Stage 0	94 (85%)	
	Stage 1	6 (5%)	
	Stage 2	3 (3%)	
	Stage 3	1 (1%)	
	Stage 4	0 (0%)	
	Missing data	7 (6%)	
Stage gut GvHD	Stage 0	0 (0%)	
	Stage 1	12 (11%)	
	Stage 2	22 (20%)	
	Stage 3	30 (27%)	
	Stage 4	47 (42%)	
Results			
GI response at D28		All patients (n=111)	Ruxolitinib refractory patients who received MaaT013 as 3 rd line (N= 38)
	ORR, n (%)	59 (53%)	23 (61%)
	CR, n (%)	39 (35%)	22 (58%)
	VGPR, n(%)	15 (14%)	1 (3%)
	PR, n(%)	5 (5%)	0
Overall survival	Month 6		
	All patients	56%	55%
	Responders	74%	81%
	Non-responders	36%	16%
	Month 12		
	All patients	47%	52%
Responders	67%	81%	
Non-responders	24%	8%	

Baseline characteristics and efficacy results of treated EAP patients

P-26

A MULTICENTRE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED, PHASE 2B STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MAAT033, AN ORAL, POOLED MICROBIOME ECOSYSTEM THERAPY IN PATIENTS UNDERGOING ALLO-HCT TO IMPROVE OVERALL SURVIVAL: THE PHOEBUS TRIAL

MALARD Florent⁽¹⁾, LABOPIN Myriam^(1,5), HOLLER Ernst⁽²⁾, DORE Joël⁽³⁾, PLANTAMURA Emilie⁽⁴⁾, MOHTY Mohamad⁽¹⁾

(1) Department of Hematology and Cell Therapy, Hôpital Saint-Antoine - Sorbonne Universités, INSERM UMR-S 938, Paris, FRANCE; (2) Department of Hematology/Oncology, University Medical Center, Regensburg, ALLEMAGNE; (3) INRAE, Metagenopolis, Jouy-en-Josas, FRANCE; (4) MaaT Pharma, Lyon, FRANCE; (5) EBMT Paris Office, Hôpital Saint Antoine, 184 rue du faubourg Saint-Antoine, Paris, FRANCE

BACKGROUND

Allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT) is a well-established therapy for various life-threatening hematologic malignancies. The use of alloHCT is constantly increasing, with nearly 20 000 transplantations reported to the EBMT per year. However, this treatment is limited by high morbidity and mortality, mainly related to relapse, infection, graft-versus-host disease (GvHD), and conditioning-related toxicity. Several pioneering studies have shown that the diversity of the gut microbiota of patients not only correlates with the occurrence of medical complications after alloHCT, including GvHD (Jenq et al. 2012, Stein-Thoeringer et al. 2019) and bloodstream infections (Taur et al. 2012), but also with relapse of the underlying disease (Peled et al. 2017). Gut microbiota diversity restoration with fecal microbiotherapy could be an effective treatment to improve patients' clinical outcomes including overall survival (OS) after alloHCT, through the prevention and resolution of gut microbiota dysbiosis.

MaaT033 is a freeze-dried, full-ecosystem, high-diversity, fecal microbiota medicinal product, formulated as delayed-release capsules and derived from pooled allogeneic human fecal material. The PHOEBUS trial is a phase 2b study to evaluate the efficacy of MaaT033 in improving survival of adult alloHCT patients (Clinicaltrials.gov identifier: NCT05762211)

STUDY DESIGN AND METHODS

387 subjects aged ≥ 50 years with hematologic malignancies for which an alloHCT is indicated will be randomized 1:1 to receive either MaaT033 (experimental arm) or placebo (control arm) before initiation of the conditioning regimen and after hematopoietic recovery following alloHCT. Stratification of patients will be performed based on disease risk index (low-intermediate versus high-very high) and donor-host compatibility (HLA-identical versus HLA-mismatch). Inclusion criteria include age ≥ 50 years, alloHCT with a reduced-toxicity or reduced-intensity conditioning regimen, neutrophils > 0.5 G/L, and administration of broad-spectrum antibiotics within the last 90 days prior to inclusion. Exclusion criteria comprise non-myeloablative conditioning regimen, conventional myeloablative conditioning regimen, in-vitro T-cell depletion, alloHCT with cord blood cells, alloHCT from an unrelated donor with $\geq 3/10$ HLA-mismatches, use of alemtuzumab, vedolizumab or abatacept for GvHD prophylaxis, history of chronic digestive disease.

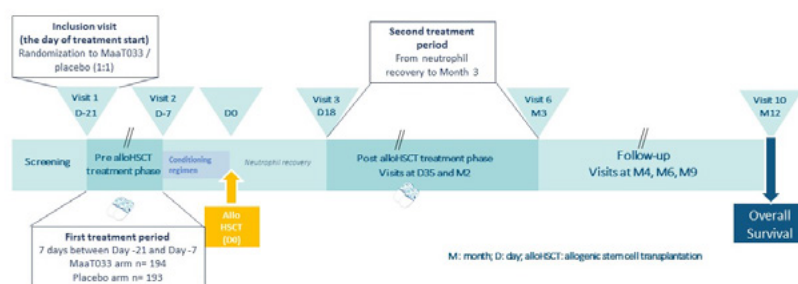
The primary endpoint is to evaluate OS at 12 months after randomization. Secondary endpoints will include evaluation of the safety of MaaT033, GvHD-free survival, cumulative incidence of acute GvHD and chronic GvHD, non-relapse mortality, relapse-free survival, GvHD-free, relapse-free survival, the proportion of patients with severe infections, gut microbiota composition, and quality of life.

Exploratory endpoints will describe the impact of MaaT033 on immune recovery, the nutritional status of the patients, and resource utilization.

Patients will receive MaaT033 or placebo (3 capsules per day) for 1 week before the start of the conditioning regimen. Experimental treatment (3 capsules per day) will be resumed at neutrophil recovery and pursued up to 90 days after alloHCT. Patients will be followed monthly up to 6 months post alloHCT and then every 3 months up to 12 months.

The study has already been approved in France and Germany; expansion to other countries is planned for 2024. Study start is expected in September 2023.

PHOEBUS TRIAL: STUDY FLOW CHART



PHOEBUS trial: Study Flowchart

P-27

VALIDATION D'UN PROCÉDÉ DE TRANSFORMATION, LA THÉRAPIE CELLULAIRE FACE AUX RUPTURES DES PRODUITS DE SANTÉ

BEAUFORT Jérôme⁽¹⁾, MAGRIN Elisa⁽¹⁾, AUSSEL Clotilde⁽¹⁾, DIANA Jean-Sébastien⁽¹⁾, BOUABDELLI Maxime⁽¹⁾, TERNAUX Brigitte⁽¹⁾, TUCHMANN-DURAND Caroline⁽¹⁾, CAVAZZANA Marina⁽¹⁾, SCHWARTZ Eden⁽¹⁾

(1) Hôpital Necker Enfants-Malades, Paris, FRANCE

INTRODUCTION

Le VOLUVEN® (VOL) a été retiré du marché en octobre 2022. Il s'agit d'un hydroxyéthylamidon essentiel utilisé dans les procédés de congélation-décongélation de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces procédés sont validés et autorisés dans notre laboratoire pour les cellules de sang périphérique (CSP), la moelle osseuse (MO) et les sangs de cordon (SC). Le but de cette étude a été de valider un soluté de substitution dans un contexte urgent sur des prélèvements précieux dans les plus brefs délais afin de soumettre rapidement une modification substantielle aux autorités compétentes.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

La validation a été conduite de novembre 2022 à mai 2023. Le choix du soluté de remplacement a été fait sur des critères médico-économique parmi : l'albumine, le plasma autologue, le PLASMION®, le SOL.FIS 2000®, le Ringer-lactate, le NaCl et le PLASMA-LYTE® (PLM). La première étape a été de choisir une source cellulaire éligible à la validation qui soit représentative de notre pratique clinique. La première étape de validation fut sur la congélation seule, puis sur l'ensemble congélation/décongélation. Les critères d'acceptation suivaient les spécifications usuelles du laboratoire : viabilité cellulaire, numération de CD34+/kg et rendement CD34+. Une étude de stabilité à température ambiante sur 6 heures après transformation a été réalisée pour chaque produit.

RÉSULTAT

Le PLM et le NaCl ont été retenus comme soluté de remplacement sur des critères de composition, osmolarité, pH, risque de rupture d'approvisionnement, prix et utilisation dans la littérature. Nous avons écarté de notre analyse les anneaux d'aphérèse, les cryotubes, les poches de MO et les SC, les causes pouvant être la pauvreté cellulaire, la représentativité faible sur l'activité de décongélation annuelle et le manque d'accessibilité. La décongélation a été validée à partir de poches de CSP cryoconservées (123.8x10⁶ CD34+ en moyenne) provenant d'aphérèse de patients décédés ou ayant perdu l'indication à la greffe (n=6). La comparaison n'a montré aucune différence significative, en revanche, la stabilité sur 6 heures s'est avérée meilleure avec le PLM. Pour l'évaluation du procédé entier congélation-décongélation, nous avons attendu d'avoir au moins 3 recueils frais non utilisables en clinique (195.3x10⁶ CD34+ en moyenne). L'ensemble des critères étudiés à chacune des étapes est revenu conforme.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Face aux contraintes de temps et de source cellulaire, nous avons tout de même pu démontrer la capacité du PLM à répondre aux critères d'acceptation et à remplacer le VOL. Le dossier de demande de modification substantielle de procédé a été déposé auprès de l'ANSM en août 2023. Néanmoins, cette technique n'a été validée que sur la source la plus fréquente de CSH et nous vérifierons en temps réel si elle est transposable aux autres matrices (MO et CS). Les situations de ruptures d'approvisionnement sont de plus en plus fréquentes depuis les crises mondiales récentes et mettent les laboratoires de Thérapie Cellulaire en difficulté, devant remettre en question constamment leurs procédés.

P-28

LE PARCOURS D'UN PATIENT ATTEINT DE MALADIE DEGENERATIVE, AVEC POUR INDICATION LA THERAPIE GENIQUE

RICHARD Sandrine⁽¹⁾, DENA Johana⁽¹⁾, BALDO Claire⁽¹⁾, DALLE Jean-Hugues⁽¹⁾

(1) Hôpital Robert DEBRE, paris, FRANCE

Dans le cadre du parcours transversal des patients atteints de certaines pathologies génétiques neurodégénératives rares, nous souhaitons favoriser une prise en soins rapide et optimale. Ils bénéficient de traitements innovants, comme la thérapie génique, pour ceux atteints d'adrenoleucodystrophies et de leudystrophies métachromatiques.

C'est pourquoi le service d'hématologie et d'immunologie de l'hôpital Robert Debré a mis en place un parcours de soins adapté aux personnes soignées en tenant compte de leur structure familiale et ce, auprès de nombreux intervenants sur différents services, sites, etc.

Tout part du diagnostic qui est réalisé en neuropédiatrie dans le centre hospitalo-universitaire du Kremlin Bicêtre. Le traitement innovant est administré au centre hospitalo-universitaire de Robert Debré par l'équipe du Professeur Jean-Hugues DALLE. Lorsqu'une indication de greffe est posée pour ces deux pathologies, et plus spécifiquement la thérapie génique, après consentement par les deux parents et l'enfant, l'équipe pluridisciplinaire de Robert Debré met en place un circuit favorisant la prise en soins des patients ; celle-ci demande de nombreuses évaluations. La mise en œuvre d'un circuit fluide et limité dans le temps, reste primordiale à cause de la rapidité de l'évolution de la maladie.

Dans la prise en soins, deux moments importants sont à définir comme l'hospitalisation dans le service d'hématologie pour une aphérèse à l'UMTC⁽¹⁾ et une deuxième hospitalisation pour le conditionnement et l'infusion des cellules génétiquement modifiées. Ici, la temporalité est un élément essentiel dans le processus de l'évolution de la maladie qui est portée par l'ensemble des acteurs de la prise en soins. Ce parcours doit, par conséquent, être précis et codifié ce que nous souhaitons démontrer par la présentation d'un poster scientifique. D'ailleurs lors de ce traitement, de nombreux d'intervenants et de corps de métiers sont présents ainsi que différents sites hospitaliers, d'évaluations, d'exams et de gestes médicaux jusqu'à la sortie d'aplasie du patient après son infusion. Une coordination entre les différents acteurs est indispensable.

A ce jour, nous avons traité onze patients, par thérapie génique, dans notre service d'hématologie et d'immunologie de l'hôpital Robert Debré. La maladie a progressé pour un patient atteint de LMD⁽²⁾, déjà symptomatique lors de l'infusion du médicament de thérapie innovante.

Ces résultats encourageants, vont contribuer à développer la mise en œuvre de cette prise en soins pluridisciplinaire et multi sites, favorisant une stabilisation de la maladie et la prise en compte des besoins du patients et son entourage.

⁽¹⁾ Unité de Médecine Transfusionnelle Curative

⁽²⁾ LeuDystrophies Métachromatiques

BIBLIOGRAPHIE

Références bibliographiques & sitographie

NCT02698579 : LTF-304

NCT03852498 : ALD-104

NCT01896102 : ALD-102

NCT01560182 : OTL-200 Gene Therapy

Réf. : PPA/STQ/PRO/77 : Procédure infusion

<https://ela-asso.com/lassociation-ela/nos-missions/>

Réf. : PPA/STQ/PRO/77 : Procédure infusion

P-29

ETUDE DES IMPACTS SUR LA QUALITE DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE ISSUS DES PATIENTS TRAITES AVEC LE PROTOCOLE MIDAS

ROUSSELET Mathilde⁽¹⁾, CARENA Christine⁽¹⁾, SOLER Pauline⁽¹⁾, FLEURY-CAPPELLESSO Sandrine⁽¹⁾

(1) EFS, Toulouse, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

A Toulouse, entre le 01 janvier 2022 et le 23 août 2023, le service d'aphérèse et le laboratoire de thérapie cellulaire ont été sollicités dans la prise en charge de greffons de 58 patients, atteints de myélome multiple, inclus dans l'étude MIDAS. Les objectifs de ce travail sont de comparer la qualité des produits issus des patients MIDAS vs non inclus, et d'en évaluer les impacts sur l'activité des deux services.

MATÉRIEL & MÉTHODE

Des échantillons sont prélevés sur le produit d'aphérèse et après transformation (déplaquettisation si besoin, réduction de volume, ou dilution) pour estimer l'efficacité de la transformation. Une concentration cible en GB inférieure à 200G/L est attendue pour les poches congelées.

Sur demande du clinicien, certaines poches sont décongelées puis poolées pour constituer le greffon infusé au patient. Un échantillon après décongélation est réalisé avec des analyses de numération, viabilité et immunophénotypage, et des calculs de rendement sont réalisés.

RÉSULTATS

Au total, 54 patients MIDAS et 39 patients non MIDAS ont été inclus dans les analyses, respectivement 127 cytophèreses/30 décongelations et 74 cytophèreses/47 décongelations.

Les contrôles de qualité des produits des 54 patients MIDAS ont été comparés à ceux des produits des 39 patients non MIDAS pendant la même période. La qualité des produits n'a été analysée que sur la première cytophèresè. Pour celle-ci, 45% des patients non MIDAS ont bénéficié de Plerixafor, vs 40% pour les patients MIDAS. Aucune différence significative n'a été détectée concernant la richesse en CD34+ et le taux de plaquettes sur ces produits ($2,9.10^6/kg$ vs $2,4^6/kg$ et 624G vs 631G en moyenne). En revanche, une différence significative est observée sur la richesse en GB et le% de granuleux: en moyenne 66G de leucocytes et 28,6% de granuleux pour les patients Non MIDAS vs 55G de leucocytes et 18,9% de granuleux pour les patients MIDAS.

A la décongélation, la viabilité est meilleure pour les greffons des patients MIDAS (73% vs 67% avec une différence significative). Concernant les rendements en CD34+, bien qu'ils apparaissent meilleurs pour les patients MIDAS (77% vs 75%) leur différence n'est pas significative. La richesse des greffons ainsi que la sortie d'aplasie des patients sont équivalentes ($2,4.10^6/kg$ vs $2,3.10^6/kg$ et 10 jours en moyenne).

Au niveau de l'impact sur l'activité des services, le nombre de cytophèresè est en moyenne plus important pour les patients MIDAS : 2,2 vs 1,9, avec un nombre de série plus important. Côté laboratoire de thérapie cellulaire, le nombre de poches congelées par cytophèresè est similaire, avec une moyenne respectivement de 3,5 pour les patients Non MIDAS vs 3,3 pour les patients MIDAS.

Enfin, le laboratoire de thérapie cellulaire a congelé 419 poches pour des patients MIDAS à ce jour dont 126 (30%) ont été décongelées et 86 (21%) sont toujours en stock pour les patients du bras A (dont les produits congelés ne sont pas prévus à la décongélation dans le protocole).

DISCUSSION/CONCLUSION

La qualité des produits issus de patients inclus dans le protocole MIDAS, à l'aphérèse et à la décongélation, n'apparaît pas dégradée par rapport aux produits issus des autres patients traités pour un myélome multiple. Toutefois, le nombre de cytophèresè par patient et l'absence de déstockage des poches pour ces patients sont impactant et nécessitent une attention particulière pour les services d'aphérèse et de thérapie cellulaire.

P-30

ETUDE IN VITRO DE L'IMPACT DU RUXOLITINIB SUR LES LYMPHOCYTES T ANTI-VIRAUX

GUIMARAES Jose-Arthur⁽¹⁾, VREKEN Fanny⁽¹⁾, MORELLO Jessica⁽¹⁾, GAUTHIER Mélanie⁽¹⁾, POCHON Cécile⁽¹⁾, D'AVENI Maud⁽¹⁾, DALLE Jean-Hugues⁽²⁾, BENSOUSSAN Danièle⁽¹⁾

(1) CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, FRANCE ; (2) APHP- Hôpital Robert Debré, Paris, FRANCE

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) est un traitement curatif de choix de la plupart des hémopathies malignes. Néanmoins, dans les phases suivant la greffe, le patient est plongé dans une profonde immunodépression accentuée par la survenue de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) traitée en première ligne par des corticostéroïdes et, en cas de cortico-résistance, en seconde ligne, par du Ruxolitinib.

Cette immunodépression fait le lit de réactivations virales ayant un impact fort sur la morbidité et la mortalité. L'efficacité des traitements anti-viraux classiques se trouve limitée en l'absence de reconstitution immunitaire spécifique. L'usage de lymphocytes T cytotoxiques antiviraux (Virus-specific T cells, VST) est une opportunité de traitement prometteuse de certaines réactivations virales. Notre équipe bénéficie d'autorisations MTI-PP pour l'isolement de VSTs anti- Adénovirus, -Cytomégalovirus (CMV) ou -Epstein Barr Virus (EBV), ces cellules étant isolées par une technique immunomagnétique basée sur la capture de l'IFN γ produit (Cytokine Capture System, Miltenyi Biotec), sur le Prodigy (Miltenyi Biotec).

Si l'impact de la Méthylprednisolone in vitro sur l'expansion des VST n'affecte pas leurs propriétés cytotoxiques, ni la sécrétion d'IFN γ (Campidelli et al, 2018), la question reste posée concernant l'impact du Ruxolitinib sur les VSTs. Des études réalisées sur l'effet du Ruxolitinib sur les CAR T cells ont montré une diminution dose-dépendante de la cytotoxicité des CAR T cells, cet effet étant réversible à l'arrêt du Ruxolitinib, et une altération durable de la sécrétion de cytokines issues des CAR T cells mais aussi des cellules immunitaires environnantes (Xu et al, 2022 ; Pan et al, 2020).

Nous avons souhaité évaluer l'impact du Ruxolitinib sur les fonctions lymphocytaires de trois VSTs différents. Les VSTs ont été mis en expansion in vitro selon trois conditions : sans Ruxolitinib (n=3), avec une concentration finale de 0,13 μ mol/L (X, n = 3) ou de 0,065 μ mol/L (X/2, n = 3), en accord avec les concentrations plasmatiques chez les patients. La prolifération après re-stimulation antigénique et l'alloréactivité résiduelle ont été évaluées respectivement par un Test de Transformation Lymphocytaire (TTL) et une Culture Mixte Lymphocytaire (MLR), in vitro. Les fonctions cytotoxiques ont été étudiées par un test de cytotoxicité, et la sécrétion d'interféron gamma (IFN γ) a été évaluée par Elispot et par cytokines intra-cellulaires (Rapid Cytokine Inspector, Miltenyi Biotec).

Les résultats montrent que le Ruxolitinib diminue l'expansion des VSTs à mesure que la dose augmente (différence significative à forte concentration de Ruxolitinib). La sécrétion d'IFN- γ et la cytotoxicité vis-à-vis de blastes présentant les antigènes viraux est significativement diminuée quelle que soit la dose de Ruxolitinib ($p < 0.05$). Le test de prolifération montre des résultats contradictoires, la faible concentration de Ruxolitinib entraînant une diminution de la prolifération spécifique alors que la forte concentration de Ruxolitinib entraîne une augmentation. On observe une tendance à l'augmentation de l'alloréactivité des VSTs après expansion en présence d'une forte dose de Ruxolitinib.

En conclusion, ces résultats permettent d'identifier un effet délétère du Ruxolitinib sur l'effet cytotoxique spécifique des VSTs. Une fois consolidés sur un échantillon de VSTs plus important, ils permettront d'émettre des recommandations.

BIBLIOGRAPHIE

Adenovirus-specific T-lymphocyte efficacy in the presence of methylprednisolone: An in vitro study.

Campidelli A, Qian C, Laroye C, Decot V, Reppel L, D'aveni M, Bensoussan D. *Cytotherapy*. 2018 Apr;20(4):524-531.

Ruxolitinib reduces severe CRS response by suspending CAR-T cell function instead of damaging CAR-T cells. Xu N, Yang XF, Xue SL, Tan JW, Li MH, Ye J, Lou XY, Yu Z, Kang LQ, Yan ZQ, Yu L, Chen SN, Wang YT. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022 Mar 5;595:54-61.

Ruxolitinib mitigates steroid-refractory CRS during CAR T therapy. Jing Pan, Deng B, Ling Z, Song W, Xu J, Duan J, Wang Z, Chang AH, Feng X, Tan Y. *J Cell Mol Med*. 2021 Jan;25(2):1089-1099.

CAR-T CELLS

P-31

BIOLOGICAL VALIDATION AND CLINICAL APPLICATIONS OF A FLOW CYTOMETRY-BASED METHOD TO MONITOR CAR-T CELLS IN THE PERIPHERAL BLOOD

SALEM Nassim^(1,2), MFARREJ Bechara^(1,2), BRISOU Gabriel⁽³⁾, BLAISON Ludovic^(1,2), LIGNÉE Pierre^(1,2), FAYS Morgane^(1,2), COUQUIAUD Jérôme^(1,2), ALIAGA Isabelle^(1,2), OUFFAI Sarah^(1,2), MALENFANT Carine^(1,2), THIBAUT Reichert⁽⁴⁾, DEMARET Julie^(5,6), TRAUET Jacques^(5,6), YAKOUB-AGHA Ibrahim^(6,7), FURST Sabine⁽³⁾, GRANATA Angela^(1,3), THEVENET Sophie^(1,2), CALMELS Boris^(1,2), CHABANNON Christian^(1,2,8), LEMARIE Claude^(1,2)

(1) Centre de Thérapie Cellulaire / Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE ; (2) Module Biothérapies du Centre d'Investigation Clinique de Marseille, AP-HM, Aix-Marseille Université, Institut Paoli-Calmettes, CBT-1409, Inserm, Marseille, FRANCE ; (3) Département d'hématologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FRANCE ; (4) Département de Médecine Nucléaire, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FRANCE ; (5) CHU Lille, Institut d'Immunologie, Lille, FRANCE ; (6) Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1286-Infinite-Institute for Translational Research in Inflammation, Lille, FRANCE ; (7) CHU Lille, Unité d'Allogreffe, Maladies du sang, Lille, FRANCE ; (8) Aix-Marseille Université Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales, Marseille, FRANCE

INTRODUCTION

Introduction of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy represents a disruptive medical innovation for the treatment of selected poor-prognosis blood malignancies, including CD19+ relapsed/refractory (r/r) lymphomas and leukemias. Despite great successes, not all patient benefit from this treatment, with a significant proportion facing early relapse and dismal prognosis. Therefore, biomarkers are needed to guide clinicians' decisions and classify patients. The proliferation and persistence of circulating CAR-T cells has been associated with response to treatment. In this study, we aimed to set up and validate a flow cytometry technique to monitor anti CD19 CAR-T cells in patients' blood samples obtained at different time points after infusion, using a two-step staining technique. We explored the clinical significance of the data, in terms of efficacy and toxicity

METHODS

Patients receiving autologous anti CD19 CAR-T cells at the Department of Oncohematology, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France between January and July 2020 were included. The first patients (n=29) treated with axi-cel were monitored for Overall Response and toxic events (CRS and ICANs).

RESULTS

Technically, inter and intra-assay precisions met our predefined criteria, the Lower Limit of Quantification was determined at 5 CAR-T cells/ μ L and the external comparison with Lille's University Hospital was consistent. Looking at clinical aspects, we focused on r/r Diffuse Large B-Cell Lymphoma patients treated with axicabtagene ciloleucel. Among 29 patients, 23 had a measurable peak between day 7 and day 14 (79%). We observed significant higher CAR-T cells peaks within responders (n=23 ; 198 vs 44 CAR-T cells/ μ L ; p = 0.0191). No association with ICANs nor CRS could be reliably identified in this cohort.

DISCUSSION / CONCLUSION

Since they are living drugs, the pharmacokinetics of CAR-T cells remains a complex question. Prognostic and predictive biomarkers are needed to identify patients who can benefit of these expensive and complex therapies. More data are needed to consolidate our observations and association with exposition metrics, and further collaborations are ongoing to refine assays for CAR-T cells biological monitoring and explore the clinical significance of the results.

To conclude, we assessed the feasibility in routine clinical practice, and conformity with performance criteria of our monitoring technique. The method is precise enough to confidently allow the identification and quantification of even very few circulating CAR-T cells. Finally, we describe associations between the amount of circulating CAR-T cells and clinical endpoints, reinforcing the clinical relevance of these biological data.

ETUDES TRANSLATIONNELLES ET EXPÉRIMENTALES

P-32

MÉCANISME D'ACTION DU HDL-CHOLESTÉROL DANS LA GVH AIGUE : EFFET SUR LA PROLIFÉRATION DES LYMPHOCYTES T ET LA MATURATION DE CELLULES DENDRITIQUES ISSUES DE MONOCYTES.BENJEMIA Lise⁽¹⁾, SAAS Philippe⁽²⁾, CHAGUE Cécile⁽²⁾, BONNEFOY Francis⁽²⁾, DAGUINDAU Etienne⁽¹⁾

(1) CHU Besançon, Besançon, FRANCE ; (2) EFC BFC, Besançon, FRANCE

INTRODUCTION/OBJECTIF

Le HDL cholestérol est connu pour son rôle protecteur dans les processus d'athérosclérose. Récemment, ses propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes ont été démontrées ainsi qu'une capacité de protection de l'endotoxinémie. Notre équipe a démontré que l'administration de HDL dans un modèle murin de GVH entraînait une réduction significative de la mortalité et du score clinique de GVH. L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet direct du HDL cholestérol sur les 2 acteurs cellulaires principaux de l'alloréactivité : la maturation de cellules présentatrices d'antigènes professionnelles et les lymphocytes T.

MATÉRIEL & MÉTHODE

Nous avons étudié cet effet in vitro, sur des cellules humaines, respectivement des cellules dendritiques issues de monocytes (MoDCs) et des lymphocytes T stimulés par billes Cd3/Cd28.

RÉSULTATS

Nous avons observé une diminution de la MFI du CD86 des MoDCs stimulées par du LPS à 1ng/mL avec HDL forte dose (3,902 +/- 2,219) par rapport au groupe LPS seul (9,214 +/- 0,2511). Lorsque le LPS a été préincubé avec du HDL, il induit également une expression de CD86 moins importante que lorsque le LPS est seul (2,222 +/- 0,1436). Concernant le CD80, on observe une tendance non significative à la diminution d'expression du CD80 sur les MoDCs cultivées. Cependant, nous ne mettons pas en évidence de modification du profil cytokinique des MoDCs en faveur d'une différenciation en DC tolérogène.

Concernant les lymphocytes T, nous observons une réduction des index de prolifération et d'expansion des CD4+, et une réduction de l'index de réplique des CD8+ ($p=0.028^*$, N=3) stimulés par bille en présence de HDL.

Au cours d'une réaction type MLR réalisée avec 3 couples donneurs-receveurs différents, nous avons observé une tendance à la diminution des différents index de prolifération des lymphocytes T, sans significativité statistique. De même, le HDL a entraîné une tendance à la diminution de la MFI CD86 sur les MoDCs CD1a+/CD14- en MLR.

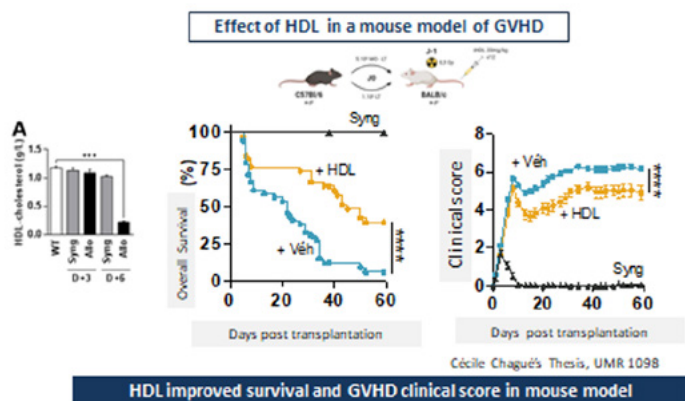
DISCUSSION

Ainsi, ce travail a montré que le HDL modifie les index de prolifération de LT CD3+ triés stimulés par billes. L'utilisation d'un tri CD3 positif a pu possiblement diminuer la stimulation ultérieure TCR du fait de l'internalisation du récepteur CD3 par la fixation de l'anticorps magnétique. Pour contrebalancer cet effet, nous avons doublé le ratio cellules/billes qui devait être selon les recommandations fournisseurs de 1 bille pour 2 cellules. Il serait intéressant de refaire cette expérience avec cette fois un tri négatif afin d'obtenir une fraction enrichie en CD3+ qui ne fixerait donc pas le CD3. Par ailleurs, afin d'apporter de la validité interne à nos résultats, il serait intéressant de mesurer l'interleukine-2 dans les surnageants qui est directement corrélée à la prolifération.

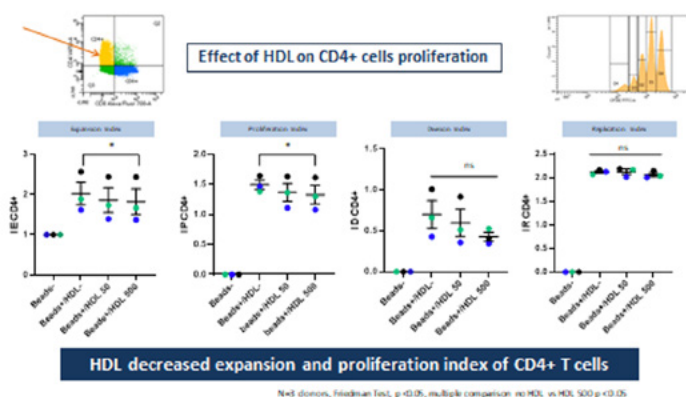
Enfin, concernant l'effet du HDL sur les MoDCs, il semble que son action soit principalement dans sa capacité à diminuer leur maturation en captant les signaux de danger comme le LPS. Il serait intéressant de réaliser des MLR avec une pré-incubation des MoDCs par HDL afin d'évaluer si un prétraitement par HDL modifie leur capacité à jouer leur rôle de présentation d'antigène aux LT

CONCLUSION

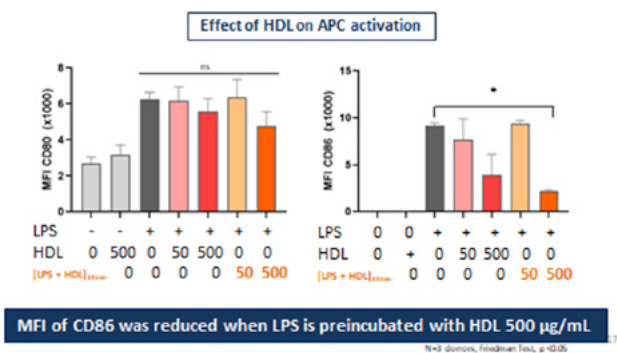
Ce travail renforce l'hypothèse d'un mécanisme d'action du HDL dans la GVH à travers son interaction potentielle avec les signaux de danger mais également par un effet direct sur la maturation et la prolifération des cellules alloréactives.



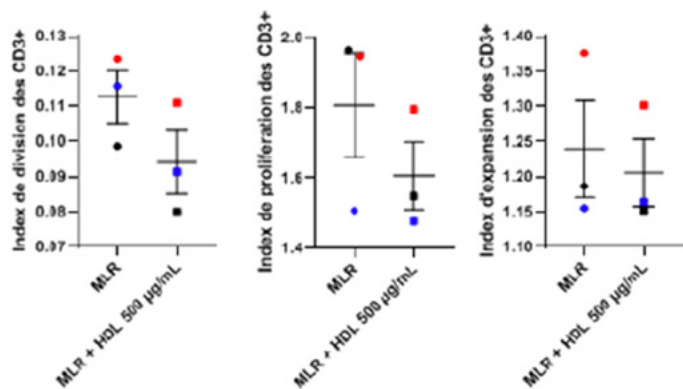
Dans un modèle murin de GVH, l'injection de HDL chez les souris améliorent leur survie et diminue leur score de GVH aigue.



L'ajout de HDL à des lymphocytes T stimulés par billes CD3/CD28 entraîne une réduction des index de prolifération et d'expansion des CD4+.



La présence de HDL entraîne une réduction significative de la MFI du CD86 sur des MoDCs activées par LPS.



L'ajout de HDL au cours de MLR entraîne une tendance à la diminution des index de prolifération, non statistiquement significative.

BIBLIOGRAPHIE

1. Medinger M, Heim D, Lengerke C, Halter JP, Passweg JR. [Acute lymphoblastic leukemia - diagnosis and therapy]. *Ther Umsch Rev Ther.* 2019;76(9):510-515. doi:10.1024/0040-5930/a001127
2. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131(15):1689-1697. doi:10.1182/blood-2017-09-772673
3. DeZern AE, Brodsky RA. Haploidentical Donor Bone Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(4):629-642. doi:10.1016/j.hoc.2018.04.001
4. Ferrara JLM, Reddy P. Pathophysiology of graft-versus-host disease. *Semin Hematol.* 2006;43(1):3-10. doi:10.1053/j.seminhematol.2005.09.001
5. Cooke KR, Gerbitz A, Crawford JM, et al. LPS antagonism reduces graft-versus-host disease and preserves graft-versus-leukemia activity after experimental bone marrow transplantation. *J Clin Invest.* 2001;107(12):1581-1589. doi:10.1172/JCI12156
6. Gautier T, Lagrost L. Plasma PLTP (phospholipid-transfer protein): an emerging role in “reverse lipopolysaccharide transport” and innate immunity. *Biochem Soc Trans.* 2011;39(4):984-988. doi:10.1042/BST0390984
7. Ansell BJ, Navab M, Watson KE, Fonarow GC, Fogelman AM. Anti-inflammatory properties of HDL. *Rev Endocr Metab Disord.* 2004;5(4):351-358. doi:10.1023/B:REMD.0000045107.71895.b2
8. Van Lenten BJ, Navab M, Shih D, Fogelman AM, Lusis AJ. The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. *Trends Cardiovasc Med.* 2001;11(3-4):155- 161. doi:10.1016/s1050-1738(01)00095-0
9. Murphy AJ, Woollard KJ. High-density lipoprotein: a potent inhibitor of inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37(7):710-718. doi:10.1111/j.1440- 1681.2009.05338.x
10. Murphy Andrew J., Woollard Kevin J., Hoang Anh, et al. High-Density Lipoprotein Reduces the Human Monocyte Inflammatory Response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(11):2071-2077. doi:10.1161/ATVBAHA.108.168690
11. Murphy AJ, Woollard KJ, Suhartoyo A, et al. Neutrophil activation is attenuated by highdensity lipoprotein and apolipoprotein A-I in in vitro and in vivo models of inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(6):1333-1341. doi:10.1161/ATVBAHA.111.226258
12. Rueda CM, Rodríguez-Perea AL, Moreno-Fernandez M, et al. High density lipoproteins selectively promote the survival of human regulatory T cells. *J Lipid Res.* 2017;58(8):1514-1523. doi:10.1194/jlr.M072835 27
13. Elkord E, Williams PE, Kynaston H, Rowbottom AW. Human monocyte isolation methods influence cytokine production from in vitro generated dendritic cells. *Immunology.* 2005;114(2):204-212. doi:10.1111/j.1365-2567.2004.02076.x
14. Holzer M, Kern S, Trieb M, Trakaki A, Marsche G. HDL structure and function is profoundly affected when stored frozen in the absence of cryoprotectants. *J Lipid Res.* 2017;58(11):2220-2228. doi:10.1194/jlr.D075366
15. Feuerborn R, Becker S, Poti F, et al. High density lipoprotein (HDL)-associated sphingosine 1-phosphate (S1P) inhibits macrophage apoptosis by stimulating STAT3 activity and survivin expression. *Atherosclerosis.* 2017;257:29-37. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.009
16. Cuvillier O. Les récepteurs de la sphingosine 1-phosphate - De la biologie à la physiopathologie. *médecine/sciences.* 2012;28(11):951-957. doi:10.1051/medsci/20122811013

P-33

EVALUATION D'UN MARQUEUR ÉPIGÉNÉTIQUE POUR L'ESTIMATION DE L'ORIGINE ÉRYTHROÏDE DE L'ADNCF DANS LE DIAGNOSTIC DES ANÉMIES

PEDINI Pascal^(1,2), DE BONDELON Enzo⁽¹⁾, FRASSATI Coralie^(1,2), CHIARONI Jacques^(1,2), PICARD Christophe^(1,2)

(1) EFS PACA Corse, Marseille, FRANCE ; (2) ADES UMR 7268, Aix Marseille Univ, Marseille, FRANCE

Après avoir révolutionné le domaine de l'oncologie et du diagnostic prénatal, de nouvelles applications utilisant l'ADN circulant (ADNcf) comme outil de diagnostic non invasif se multiplient comme en transplantation d'organes et en hématologie. Des études ont montré que 30% de l'ADNcf d'un sujet sain provient de la lignée érythrocytaire par énucléation des érythroblastes lors du passage en périphérie. Notre hypothèse est que l'ADNcf est un support d'information non invasif de l'avortement intra-médullaire érythroblastique et peut ainsi affiner la classification du diagnostic des anémies. L'objectif principal de cette étude est de mettre en place un système d'évaluation de l'origine érythroïde de l'ADNcf par une technologie innovante en utilisant un marqueur épigénétique spécifique des érythroblastes. Après extraction d'ADN génomiques (ADNg) issus de moelle osseuse et de sang total, une conversion au bisulfite est effectuée par le kit Epitect Plus Bisulfite Kit (Qiagen). Un système couplé amorces/sonde a été défini pour cibler le gène FECH dont le profil épigénétique d'une région régulatrice est spécifique de la lignée érythroïde (hypométhylation). La quantification du %FECH (copies d'ADN hypométhylées / Copies d'ADN total) est estimée à l'aide de la ddPCR (Biorad), en comparaison à des valeurs témoins pour des ADN méthylés et non méthylés. Alors qu'à partir du sang total, aucun signal spécifique n'est détecté sur l'ADNg, le %FECH pour l'ADNg issu de la moelle et le pourcentage d'érythroblastes du myélogramme sont corrélés. La répétabilité et la reproductibilité sont satisfaisantes avec des CV < 30%. Les résultats préliminaires portant sur l'ADNcf montrent des amplifications spécifiques, permettant de déterminer un %FECH. Au total, nous avons validé un système analytique innovant de biologie moléculaire épigénétique permettant d'évaluer l'origine érythroïde de l'ADNcf. La perspective principale de son application serait la caractérisation de la régénération médullaire d'une anémie en évitant tout acte invasif.

BIBLIOGRAPHIE

Lam WKJ, Gai W, Sun K, et al. DNA of Erythroid Origin Is Present in Human Plasma and Informs the Types of Anemia. *Clinical Chemistry*. 2017;63(10):1614-1623. doi:10.1373/clinchem.2017.272401

P-34

RELEVANCE DE L'INTRODUCTION D'UNE HÉMATIE BGA+ COMME ALERTE D'UNE HYPER-IMMUNISATION ANTI-HLA POUR DES PATIENTS SÉLECTIONNÉS.

PEDINI Pascal^(1,2), LAGET Laurine^(1,2), IZARD Caroline⁽¹⁾, KOPEC Laura⁽¹⁾, JOUBERT Camille⁽¹⁾, THORRIGNAC Thomas⁽¹⁾, CHIARONI Jacques^(1,2), PICARD Christophe^(1,2)

(1) EFS PACA Corse, Marseille, FRANCE ; (2) ADES UMR 7268, Aix Marseille Univ, Marseille, France, Marseille, FRANCE

Bien que le système HLA ne soit pas considéré comme un système de groupe sanguin érythrocytaire, il est observé depuis 1969, que les globules rouges ont la capacité d'exprimer certaines molécules HLA de classe I. Initialement considérés comme des éléments indéterminés et gênants pour les sérologistes, la présence d'antigènes HLA sur les globules rouges appelés Bg (Bennett-Goodspeed) a ensuite été corrélée à la présence de certains antigènes HLA. Le Bga a montré une association très forte avec l'antigène HLA B7, Bgb a été corrélé avec l'antigène HLA B18, et Bgc avec l'antigène HLA A28. L'association des antigènes Bg et HLA de classe I n'est pas systématique s'expliquant par le fait que les anticorps anti-HLA spécifiques d'un antigène puisse réagir avec d'autres antigènes. Cette particularité détermine des groupes de cross réactivité (CREG). Les anticorps anti-Bg sont souvent considérés comme une interférence lors de la recherche des anticorps irréguliers anti érythrocytaires (RAI) sur des panels de globules rouges possédant des antigènes Bg. Certaines équipes développent des techniques de détection des antigènes Bga à la surface des globules rouges afin de sélectionner les hématies Bga négatives pour la constitution des panels réactifs. Au contraire, nous proposons de tester une hématie Bga + dans certains contextes cliniques comme alerte d'une immunisation anti-HLA à prendre en considération. Notre équipe a identifié les spécificités anti-HLA (Luminex + OneLambda) de 30 sérums de patientes enceintes qui présentaient une réactivité (de (+) ou +) contre une hématie Bga + du panel de dépistage. La totalité des patientes présentait, à la fois, une forte allo-immunisation anti-HLA (MFI > 10 000) cytotoxique (C1q +, One Lambda) qui était toujours dirigée contre le HLA B7 comme antigène immunodominant, et à la fois, une hyper immunisation contre le CREG 7C et contre d'autres spécificités. Ces résultats font de ces femmes des patientes à risque de développer une inefficacité transfusionnelle en cas de transfusion plaquettaire. Par conséquent, l'introduction d'une hématie Bga+ peut-être utile lors de la RAI dans certains contextes. Cette réactivité Bga sera alors considérée comme une alerte d'une potentielle immunisation anti-HLA dans des contextes de greffes, transplantations ou transfusions plaquettaires prévues.

P-35

FERMETURE MOMENTANEE DES VOIES DU CATHETER VEINEUX CENTRAL LORS DU TRANSPORT DES PATIENTS : PROJET PILOTE EN HEMATOLOGIE

DALEX Eliane⁽¹⁾, CAMUS Véronique⁽¹⁾

(1) Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, SUISSE

INTRODUCTION

Les cathéters veineux centraux (CVC) à émergence cutanée non tunnelisés avec plusieurs voies indifférenciées sont fréquemment utilisés dans les unités de soins aigus au sein des Hôpitaux Universitaires de Genève en Suisse. Ces dispositifs permettent l'administration des nombreux traitements irritants et vésicants pour les veines. Il est recommandé de ne pas fermer momentanément une ou plusieurs voies du CVC. Dans les unités de soins d'hématologie où sont admis des patients pour une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et ses complications, pour une chimiothérapie de leucémie aiguë ou une anémie aplasique sévère, ces dispositifs sont utilisés pendant quasi toute l'hospitalisation et retirés avant le retour à domicile. Les transports de ces patients hors des unités d'hématologie pour des soins ou examens spécifiques s'effectuent dans un lit de protection. Or, les manipulations des tubulures les exposent à des risques infectieux, mécaniques, à de l'inconfort et parfois à des restrictions de déplacement.

OBJECTIF

Introduire la fermeture momentanée d'une ou de plusieurs voies du CVC avec une valve bidirectionnelle à pression neutre lors du transport des patients et en évaluer le bénéfice/risque. Le suivi de la fonctionnalité a été l'indicateur principal pour les résultats.

MÉTHODE

L'implémentation de cette pratique a débuté en 2020 en plusieurs phases : la consultation des équipes infirmières pour définir le territoire d'application, l'élaboration des documents de références et la mise en place de workshops. La phase d'intervention a commencé le 01.09.2021 pendant une année. La documentation de chaque fermeture du CVC était effectuée avant et au retour du patient.

RÉSULTATS

Sur 330 transports prescrits, 77 documentations ont été recueillies et 63 ont été retenues pour l'analyse des données (19%). La durée moyenne de fermeture était de 4 heures. 90% des voies étaient fonctionnelles au retour du patient. 10% ont présenté une résistance ponctuelle. Aucun lien n'a été établi entre la durée de fermeture et la résistance.

CONCLUSION

Malgré l'adhésion des soignants au début du projet, il a été observé un nombre limité de fermetures du CVC par rapport au nombre de transports prescrits pouvant s'expliquer par des craintes individuelles d'exposer ces patients fragiles à des risques supplémentaires. Cette nouvelle pratique n'a pas démontré de risque au niveau de la fonctionnalité du dispositif. Parallèlement, le suivi des bactériémies liées aux cathéters n'a pas montré d'augmentation des infections. Le gain de temps, le confort pour les patients et la sécurité décrite par les équipes d'accueil sont des données additionnelles non exploitées mais largement constatées.

P-36

STRATEGIES DE VALORISATION DE LA COLLECTION CRYOSTEM, DEDIEE AUX COMPLICATIONS DE L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

AZEMA Julie⁽¹⁾, ROBERT Emilie⁽¹⁾, CANARD Juliette⁽¹⁾, PEFFAULT DE LATOUR Régis⁽²⁾, DALLE Jean-Hugues⁽³⁾, **CALMELS Boris**⁽⁴⁾

(1) Association CRYOSTEM, Marseille, FRANCE ; (2) Hôpital Saint Louis, Service d'hématologie greffe, AP-HP, Paris, FRANCE ; (3) Hôpital Robert Debré, Service d'hémo-immunologie pédiatrique, AP-HP, Paris, FRANCE ; (4) Institut Paoli-Calmettes, Centre de Thérapie Cellulaire, Marseille, FRANCE

INTRODUCTION

L'allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) est le modèle d'immunothérapie le mieux adapté pour le traitement de nombreuses maladies hématologiques malignes et non malignes. Bien que l'allogreffe de CSH soit une approche utilisée avec succès, la connaissance et la compréhension des complications dues à ce traitement restent des enjeux de taille pour élucider les mécanismes biologiques et développer de nouveaux diagnostics et thérapies. C'est dans ce contexte que le projet CRYOSTEM a été sélectionné par l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR) dans le cadre de l'appel à projets « Cohortes » en 2010, financé par le Programme des Investissements d'Avenir. La constitution de la collection repose sur la collaboration de l'ensemble des unités de greffe françaises et de 28 Centres de Ressources Biologiques (CRB). La valorisation de la collection CRYOSTEM permet la réalisation de projets de recherche centrés sur la thématique des complications post-allogreffe, dont la maladie du greffon contre l'hôte. Depuis 2015, le réseau CRYOSTEM mène différentes stratégies afin de pérenniser au mieux sa collection et de favoriser les mises à disposition.

MATÉRIEL & MÉTHODE

Après un embargo destiné à atteindre une masse critique d'échantillons et vérifier leur qualité, la valorisation des ressources biologiques de la collection s'est déployée aux niveaux national et international. Celle-ci passe essentiellement par un accès à la collection annuel incluant la soumission de projets de recherche mais également par des actions de communications et l'organisation de journées scientifiques. Par ailleurs, l'ouverture de la thématique à l'ensemble des complications en 2016 et la mise en place d'appels à projets conjoints avec la SFGM-TC en 2022 favorisent également les sorties d'échantillons.

RÉSULTATS

En presque 10 ans, les centres affiliés au réseau CRYOSTEM ont permis d'inclure plus de 6 000 patients et de 2 400 donneurs, permettant de constituer une collection unique en Europe. A ce jour, plus de 9 000 aliquots ont été mis à disposition pour 22 projets de recherche portés par des promoteurs académiques et privés, sélectionnés par le Comité scientifique de CRYOSTEM et des experts internationaux. Ces travaux ont permis l'émergence de 9 publications scientifiques d'envergure.

DISCUSSION

Les stratégies de valorisation mises en place par le réseau CRYOSTEM ont permis de multiplier le taux de mise à disposition par 9 entre 2015 et 2022. Cette augmentation est notamment expliquée par des évolutions dans les conditions de soumission et de sélection des projets. Cependant, le réseau CRYOSTEM doit poursuivre ses efforts et optimiser sa collection pour favoriser la valorisation et dépasser le seuil actuel des 4,3% de sorties d'échantillons.

CONCLUSION

La collection CRYOSTEM est la première et l'unique collection Européenne dédiée aux complications de l'allogreffe de CSH. Elle fournit à la communauté scientifique des ressources biologiques de haute qualité pour améliorer les connaissances médicales sur l'allogreffe de CSH et in fine la qualité de soins des patients. Aujourd'hui, le réseau CRYOSTEM poursuit ses efforts en identifiant d'autres stratégies pour accroître la valorisation en procédant à l'optimisation de sa collection, telles que le monitoring des données cliniques et biologiques et la priorisation de la conservation des échantillons scientifiquement pertinents.

P-37

SEQUENÇAGE NGS CIBLE PAR CAPTURE DES ANTIGENES PLAQUETTAIRES

PEDINI Pascal^(1,2), BALDINI Logan⁽¹⁾, DENHADJI Yasmina⁽¹⁾, ROGER Clarisse⁽³⁾, PAGANINI Julien⁽³⁾, FRASSATI Coralie^(1,2), PICARD Christophe^(1,2)

(1) Laboratoire immunogénétique, EFS PACA Corse, Marseille, FRANCE ; (2) ADES UMR 7268, Aix Marseille Univ, Marseille, FRANCE ; (3) Xegen, Marseille, FRANCE

INTRODUCTION

Environ 20% des états réfractaires de transfusion plaquettaire sont liés à des allo-anticorps dirigés contre des HPA (Human Platelet Antigen). Ces états nécessitent de sélectionner des donneurs de concentrés plaquettaires compatibles. Les patients qui sont de plus en plus d'origine diverse sont susceptibles d'être de statut HPA rare, ce qui entraîne des états réfractaires par allo-immunisation contre des HPA très fréquents dans notre population.

OBJECTIF

Le but de notre travail a été de mettre en place une technique de génotypage des systèmes HPA rares, non explorés par les techniques de routine (HPA-1 à -6, -9 et -15).

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons développé un panel de séquençage NGS ciblé par capture afin d'identifier l'ensemble des exons, UTR et promoteur des gènes GP1BA, GP1BB, ITGA2, CD109, ITGB3 et ITGA2B codant pour 34 systèmes HPA. Ce nouveau système de capture (Roche®) présente l'avantage d'utiliser deux jeux de sondes de capture permettant de renforcer la spécificité des fragments séquencés. L'analyse des données a été réalisée en collaboration avec Xegen®.

RÉSULTATS

Nous avons validé cette technique par l'analyse de 12 échantillons de référence (CQI et CQE) de génotypage HPA classique connu. Pour les systèmes HPA rares, la validation a été effectuée à partir de l'analyse des données exomiques issus du projet 1000génomomes et de certains échantillons issus de ces populations et présentant des antigènes HPA rares. Enfin, l'analyse d'une cohorte de 60 donneurs de phénotype sanguin R0r a permis d'identifier des HPA rares.

CONCLUSION

Pour conclure, la capacité de cette nouvelle technologie à identifier 34 systèmes HPA en fait une méthode de choix pour l'exploration des patients et des donneurs de cytophère.

P-38

INTERET DU NGS DANS L'ANALYSE DU CHIMERISME POST GREFFE DE CSH

MOSKOVITCHENKO Philippe⁽¹⁾, GRONDIN Sandra⁽¹⁾, COURVOISIER Anne⁽¹⁾, MORENO Isabelle⁽¹⁾, LEROY Lea⁽¹⁾, SAISON Carole⁽¹⁾, LUSCALOV Dan-Adrian⁽¹⁾, GIANNOLI Catherine⁽¹⁾, FOURNEL Xavier⁽¹⁾, DUBOIS Valérie⁽¹⁾

(1) laboratoire HLA, EFS Auvergne Rhône Alpes, Décines, FRANCE

L'analyse du chimérisme post transplantation est un examen primordial dans le suivi de la prise du greffon et dans le suivi de la maladie résiduelle après greffe de CSH. Les techniques de type STR ou q-PCR ont fait la preuve de leurs performances depuis longtemps, mais avec des inconvénients propres à chaque technique : une sensibilité insuffisante pour la technique STR et une linéarité insuffisante pour la q-PCR au-delà de 30% avec choix obligatoire d'un ou deux marqueurs de suivi d'après le génotype, obligeant certains laboratoires à faire cohabiter 2 techniques afin de répondre au mieux aux attentes des cliniciens dans le suivi de leurs patients.

L'arrivée de la technologie NGS dans l'analyse du chimérisme est récente dans nos laboratoires. D'après une étude récente, seuls 7% des laboratoires interrogés utilisent cette technique. Nous avons voulu faire un premier bilan après quelques mois d'utilisation dans notre laboratoire d'un kit AlloSeq HCT de CareDx, commercialisé en France par la société Nephrotek.

Nous avons choisi ce kit en raison de la faible quantité d'ADN nécessaire pour la technique (10 ng), en raison du "hands-on-time" assez réduit, avec une seule PCR (PCR d'amplification et d'indexation dans 1 seul programme d'1 heure environ), et avec l'avantage que les échantillons pré greffe pour le génotypage et les échantillons post-transplantation sont testés avec le même réactif, dans le même run. Il n'y a plus de gestion de réactifs distincts ou de marqueurs donneurs ou receveur. Le séquençage est réalisé sur un séquenceur MiSeq (Illumina), avec des flow cells V3 150, en paired-end sequencing avec une durée de run de 17 heures permettant l'analyse de 24 à 48 échantillons par run.

Ce kit repose sur l'analyse de 202 marqueurs de type SNP répartis sur les 22 chromosomes autologues, dont la sélection est tenue secrète par CareDx, mais avec l'assurance qu'aucun des SNP n'est situé sur une zone connue de recombinaison impliquée en pathologie hématologique.

Nous avons aussi la possibilité avec le logiciel AlloSeqHCT d'analyser les chimérismes pour des patients ayant bénéficié d'une greffe avec 2 donneurs différents.

Nous avons réalisé une étude intermédiaire de cette analyse dans notre laboratoire portant sur le génotypage de 349 couples donneur/receveur

Les 202 marqueurs proposés permettent d'avoir un nombre de marqueurs informatifs important, et notre étude démontre que nous obtenons une informativité de 100%. Associé à une profondeur moyenne de 3326 sur 1033 tests analysés, nous avons fixé le seuil de sensibilité à 0.3% sur cellules totales comme sur cellules triées CD3, CD33, CD19 ou CD34.

La reproductibilité de la technique NGS, et les corrélations avec les techniques STR et q-PCR sont excellentes, les r2 obtenus sont compris entre 0.95 et 0.99. Les CV de la technique sont satisfaisants à 1.4% pour une valeur théorique de 5% et de 13.3% pour une valeur théorique de 0.5%.

L'utilisation de la technique NGS donne toute satisfaction dans notre laboratoire en raison de la simplicité du protocole technique, mais aussi en raison de la faible quantité d'ADN nécessaire pour la technique et de sa linéarité de 0.3 à 100%, qui nous permet de réaliser très couramment des analyses sur fractions cellulaires triées.

P-39

ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA PERMISSIVITE HLA-DPB1 DES DONNEURS POTENTIELS DE CSH SELECTIONNES AU CHU DE LYON

MOSKOVTCHENKO Philippe⁽¹⁾, REY Sylvie⁽¹⁾, MORAIS Elodie⁽¹⁾, GIANNOLI Catherine⁽¹⁾, LABUSSIÈRE-WALLET Hélène⁽²⁾, LORON Sandrine⁽²⁾, RENARD Cécile⁽³⁾, LUSCALOV Dan-Adrian⁽¹⁾, FOURNEL Xavier⁽¹⁾, DUBOIS Valérie⁽¹⁾

(1) laboratoire HLA, EFS Auvergne Rhône Alpes, Décines, FRANCE ; (2) Service d'hématologie, Hôpital Lyon Sud, LYON, FRANCE ; (3) Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, LYON, FRANCE

INTRODUCTION/ OBJECTIFS

Le locus HLA-DPB1 a pris une place importante depuis quelques années dans la sélection des donneurs non apparentés en greffe de CSH. En effet la détermination des groupes TCE et la précision de la permmissivité des combinaisons HLA-DPB1 mismatch a amené les greffeurs à prendre en considération ce locus DPB1. La possibilité d'offrir à nos receveurs de CSH un greffon HLA-DP permmissif ou match est un élément que nous avons voulu apprécier rétrospectivement sur les donneurs retenus pour la greffe et sur les donneurs non apparentés proposés aux greffeurs du CHU de Lyon.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons étudié 463 greffes de CSH réalisées entre 2014 et 2023 au CHU de Lyon, adultes et pédiatriques, le statut permmissif ou non permmissif des mismatch DPB1 en utilisant la classification TCE3 publiée en 2015 et comparé avec les données disponibles de la littérature.

Nous avons étudié sur les donneurs non apparentés potentiels identifiés avec typage DPB1 * disponible (1302 donneurs) pour nos receveurs adultes inscrits (610 receveurs) la permmissivité HLA-DP et évalué pour nos receveurs la potentialité de trouver un donneur DP match ou permmissif.

RÉSULTATS

*Etude sur greffes réalisées

317 greffons infusés sur 463 où les données DPB1 sont disponibles sont MM DP Permmissifs ou match soit 68.4%, dont 238 sur les 10/10 (70.1%) et 78 sur les 9/10 et 1 sur le 8/10 (62.3%)

Un receveur TCE3 est greffé en DP permmissif dans 68.3% des cas, un receveur TCE2 dans 23.8% des cas, un receveur TCE1 dans 8% des cas

De 2014 à 2018, sur 242 greffes étudiées, on trouve 151 greffons DP Permmissifs soit 62.4%,

de 2019 à 2023, sur 221 greffes étudiées, on trouve 166 greffons DP Permmissifs soit 75.1%

*Permmissivité DPB1 des donneurs potentiels identifiés (les receveurs ne disposant pas de donneurs d'emblée ou décédés en cours d'inscription ne sont pas retenus ou greffés haplo rapidement)

*148 receveurs ont un ou plusieurs donneurs 12/12 (206 donneurs 12/12)

*263 receveurs ont 1 ou plusieurs donneurs 10/10 (642 donneurs 10/10), dont 403 DP permmissifs

* 191 receveurs ont 1 ou plusieurs donneurs 9/10 (417 donneurs 9/10) dont 264 DP permmissifs ou match

Soit au total 893 donneurs permmissifs sur les 1302 analysés 68.6%

Au total 479 receveurs peuvent disposer d'un donneur DP permmissif : 78.5% (12/12 +/- 10/10 +/- 9/10)

DISCUSSION

Le nombre de greffons infusés permissifs est conforme aux données de la littérature (Gragert et al. JTCT 2022) 70.1% à Lyon vs 71.4% pour les donneurs 10/10 de l'étude.

La difficulté de trouver des donneurs DP permissifs pour les receveurs TCE1 et TCE2 est confirmée.

En reprenant par année de greffe, on note une augmentation du nombre de donneurs sélectionnés en MM DP permissif ou match, probablement liée à un choix clinique mais aussi à la disponibilité sur Syrenad des typages DPB1 des donneurs sur les fichiers permettant de les sélectionner prioritairement (42% des 42.674.000 donneurs WMDA sont typés en HLA-DPB1 en 2022)

Notre étude des donneurs potentiels proposés par notre centre receveur aux cliniciens reflète cette attitude systématique d'approche de donneurs typés en HLA-DP et de sélection de mismatch DP permissifs proposés aux cliniciens

P-40

ETUDE ANCILLAIRE DU PROTOCOLE CLINIQUE FIBRAPLO : UNE COLLECTION BIOLOGIQUE DÉVELOPPÉE EN RÉSEAU POUR ÉTABLIR UNE COHORTE PROSPECTIVE DE PATIENTS ATTEINTS DE MYÉLOFIBROSE ET RECEVANT UNE GREFFE ALLOGÉNIQUE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

CANARD Juliette⁽¹⁾, ROBERT Emilie⁽¹⁾, AZEMA Julie⁽¹⁾, ROBIN Marie⁽²⁾, PEFFAULT DE LATOUR Régis⁽²⁾, DALLE Jean-Hugues⁽³⁾, **CALMELS Boris**⁽⁴⁾

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

L'allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) est le traitement curatif des myélofibroses primaires ou secondaires. L'identification d'un donneur apparenté compatible est un frein à l'accès à l'allogreffe. L'utilisation de CSH de donneurs non apparentés ne fournit pas de résultats satisfaisants sur la survie globale et/ou de complications post-greffe. La promotion des greffes haplo-identiques est un tournant pour ouvrir des perspectives de traitement pour des malades atteints de myélofibrose en attente d'une allogreffe notamment en l'absence d'un donneur HLA compatible. Dans ce contexte, le protocole clinique de phase II FIBRAPLO, promu par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) vise à évaluer l'allogreffe de patients atteints de myélofibrose primaire ou secondaire, à partir d'un donneur familial haplo-identique et traité, lors du conditionnement, par Tréosulfan combiné à Fludarabine et Thiotépa. Le critère principal est la survie à 1 an post-greffe sans myélofibrose ni rejet. Dans ce contexte, il est essentiel de disposer d'une collection d'échantillons biologiques prospective, annotée, provenant de patients inclus dans ce protocole. Ce matériel, associé à des données cliniques et biologiques, permettra de démontrer que la greffe haplo-identique associée à un conditionnement chez les patients atteints de myélofibrose pourrait donner de meilleurs résultats qu'une greffe d'un donneur HLA, dont 9/10 ne correspondrait pas, et proches d'un donneur compatible non-apparenté.

Depuis 2021, l'AP-HP, des centres d'allogreffe et le réseau CRYOSTEM collaborent pour développer l'étude ancillaire multicentrique FIBRAPLO. Les services cliniques d'hématologie/allogreffe sont chargés de l'inclusion, du suivi des patients et de leurs prélèvements sanguins. 19 des Centres de Ressources Biologiques (CRB) du réseau CRYOSTEM, à l'origine de la 1ère biocollection européenne liée aux complications post-allogreffe de CSH, s'associent aux processus de traitement et stockage des échantillons. Plusieurs types d'échantillons ont été prélevés pré- et post-greffe, selon une cinétique définie et des procédures opérationnelles standardisées et harmonisées. Les données cliniques sont centralisées et monitorées dans un eCRF dédié, interopérable avec un eCRF « biologique » pour les données des échantillons.

Depuis le 30/07/2021, date de la première inclusion, 33 patients ont été inclus, correspondant à 148 prélèvements sanguins, dérivés en 226 aliquots de sérum et 59 aliquots de culots cellulaires. 71.5% des échantillons de sang ont été traités en moins de 4h, avec un temps de traitement médian estimé à 2h45, limitant la dégradation des protéines dans les échantillons de sérum.

Actuellement le nombre de patients à inclure est atteint. Les données de survie des patients sont en cours de suivi. Tous les échantillons sont stockés de manière décentralisée dans les CRB. L'enjeu est de rapatrier les aliquots pour procéder aux analyses.

La collaboration AP-HP/CRYOSTEM ouvre des perspectives de recherche en donnant accès à la communauté scientifique à des matières premières de qualité. Cette étude aura un impact sur la prise en charge thérapeutique de patients atteints de myélofibrose primaire ou secondaire. Ce nouveau partenariat, avec un promoteur de recherche clinique pour la mise en œuvre d'une étude ancillaire, ouvre la perspective au réseau CRYOSTEM pour constituer des biocollections à façon, en réseau et harmonisées, dans le cadre de l'allogreffe de CSH.

P-41

LA GVHDC EST ASSOCIÉE À UN DÉFAUT GLOBAL DES EFFECTEURS DE L'IMMUNITÉ T-INNÉE

BARBARIN Alice⁽¹⁾, GASPARINI Sébastien⁽¹⁾, MAILLARD Natcha⁽²⁾, DESMIER Déborah⁽²⁾, **GIRAUD Christine**^(2,4), PIOCH Amélie⁽¹⁾, CHARRON Mickaël⁽⁴⁾, LELEU Xavier^(1,2), HERBELIN André⁽¹⁾, GOMBERT Jean-Marc^(1,3)

(1) CHU Poitiers, Université de Poitiers, INSERM U1313, IRMETIST, Poitiers, FRANCE ; (2) Service d'hématologie oncologie et thérapie cellulaire, CHU de Poitiers, Université de Poitiers, Poitiers, FRANCE ; (3) Laboratoire d'immunologie, CHU de Poitiers, Université de Poitiers, Poitiers, FRANCE ; (4) Laboratoire de Thérapie cellulaire, EFS Nouvelle Aquitaine Site de Poitiers, Poitiers, FRANCE

INTRODUCTION

La maladie du greffon contre l'hôte ou Graft Versus Host Disease (GVHD) est une des complications les plus graves de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogéniques.

Les lymphocytes T innés (LTI), dont font partie les lymphocytes iNKT, MAIT, LTI-CD8 et TCR-gd se distinguent par un programme de différenciation dépendant en particulier de l'expression des facteurs de transcription PLZF et Eomes et de l'acquisition de fonctions innées comme en particulier la production d'IFN-g en réponse au couple de cytokines pro-inflammatoires IL-12 et IL-18. Des données de la littérature suggèrent que l'évolution/ou la sévérité de la GVHD chronique (GVHDc) est associée à un défaut des LTI iNKT et MAIT.

OBJECTIF

L'objectif de ce travail est d'identifier en cytométrie spectrale une signature immunitaire propre à la GVHDc caractérisée par une perte du caractère inné des LTI.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les cellules mononucléées (CMN) du sang périphérique de 9 patients (4 hommes et 5 femmes) ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH compliquée d'une GVHDc sévère résistant au traitement immunosuppresseur, ont été étudiées avec le cytomètre Aurora (Cytek) de la plateforme Image'UP de l'Université de Poitiers, et comparées aux CMN de 8 donneurs sains (4 hommes et 4 femmes).

RÉSULTATS

Nous mettons en évidence chez les patients ayant une GVHDc un effondrement de la fréquence relative [AH1] (au sein du compartiment lymphocytaire T) des LTI : iNKT, MAIT et T-Vd2 (mais non T-gd Vd1 et T-Vd3). Cet effondrement est associé à une perte de l'expression de PLZF, laquelle est aussi observée dans les cellules NK. Enfin, comme les cellules NK, les populations de LTI (iNKT, MAIT, Vd2 et LTI-CD8) ont perdu la capacité à exprimer l'IFN-g en réponse à la combinaison de cytokines IL-12 et IL-18.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Nos données suggèrent qu'au cours de la GVHDc, il existe un défaut commun des LTI et des cellules NK caractérisé par une perte ou une absence d'expression de PLZF ainsi que de leur potentiel effecteur en réponse à des stimuli innés.

P-42

ANALYSE DE L'IMPACT DU CHOIX DU SÉPARATEUR SUR LES RÉSULTATS DES RECUEILS DE CELLULES SOUCHES AUTOLOGUES

SOLER Pauline⁽¹⁾, ROUSSELET Mathilde⁽¹⁾, FLEURY Sandrine⁽¹⁾

(1) EFS Occitanie, Toulouse, FRANCE

Les recueils de cellules souches hématopoïétiques peuvent être réalisés avec différents séparateurs.

A Toulouse, depuis fin 2020, un séparateur OPTIA a été mis en service, conduisant à la nécessité d'évaluer les critères sur le choix d'utilisation d'un séparateur plutôt que l'autre.

Une étude rétrospective a été mise en place entre le 1^{er} Janvier 2021 et le 30 juin 2023, incluant tous les recueils de CSH autologues, réalisés avec la Spectra OPTIA ou la COMTEC. Les données d'aphérèse et de thérapie cellulaire ont été analysées.

L'objectif était de définir des orientations d'utilisation en considérant les données clinico-biologiques du patient, l'organisation du service d'aphérèse et les indicateurs de contrôle qualité de chaque service.

Les critères étudiés étaient liés au patient, au séparateur, et aux techniques de thérapie cellulaire.

513 recueils ont été étudiés concernant 301 patients (**Graphique 1**).

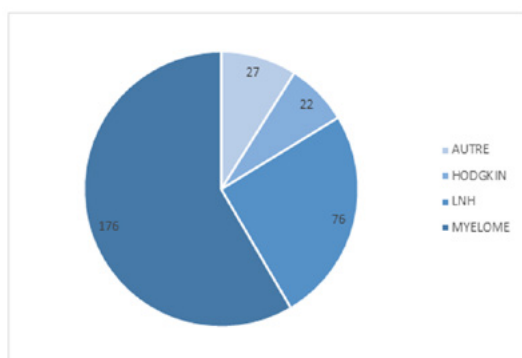
322 prélèvements étaient réalisés sur COMTEC et 191 sur OPTIA.

L'efficacité de collecte était légèrement supérieure avec la COMTEC, malgré une dispersion supérieure ($p < 0,05$). Le pourcentage moyen de cellules mononuclées, et le nombre de cellules nucléées dans la poche étaient identiques ($p > 0,05$). (**Graphiques 2 et 3**)

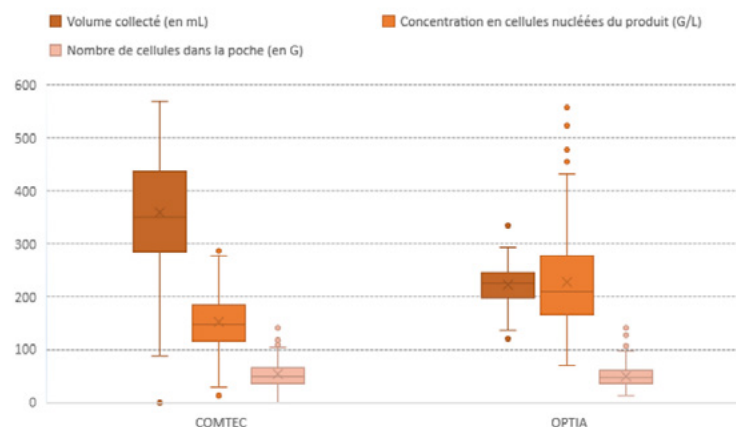
Les greffons issus d'une seule cytophérèse (125 recueils) avaient des rendements en CD34 après décongélation et des viabilités plus faibles sur COMTEC ($p < 0,05$), quelques soient le nombre de poches congelées. (**Graphique 4**)

La durée moyenne de sortie d'aplasie était de 11 jours, quelque soient le séparateur et les données de décongélation.

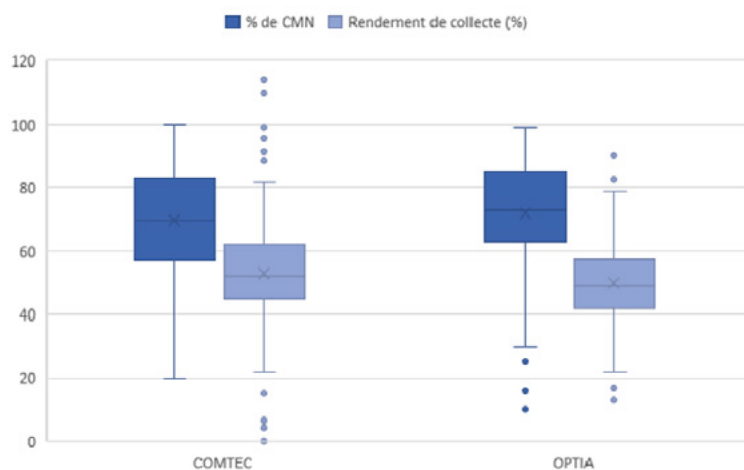
L'intégration des critères clinico-biologiques, et techniques dans le choix du séparateur, les jours de recueil, permettront permettre d'adapter la prise en charge du patient, au patient lui-même, du prélèvement à la réinjection.



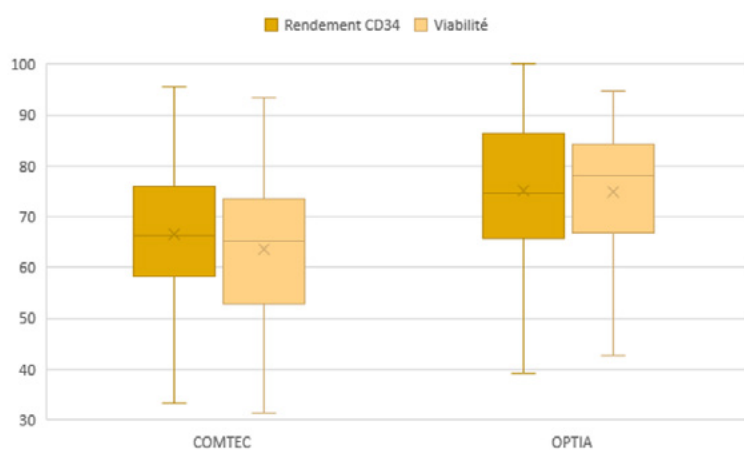
Répartition des patients en fonction de la pathologie - Toulouse 2021-2023 (N=301)



Boxplot - Comparaison des volumes de recueil (en mL), concentrations en cellules nucléées (en G/L) et nombre de cellules nucléées (en G), en fonction du type de séparateur - Toulouse 2021-2023



Boxplot - Comparaison des% de cellules CMN et du rendement de recueil, en fonction du type de séparateur - Toulouse 2021-2023



Boxplot - Comparaison des rendements de CD34 et des viabilités après décongélation, en fonction des séparateurs - Toulouse 2021-2023

SOINS DE SUPPORT, SCIENCES INFIRMIÈRES ET PARAMÉDICALES

P-43

HEALTHCARE RESOURCE UTILIZATION AMONG PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE WITH RECURRENT VASO-OCCLUSIVE CRISES IN FRANCEBALDWIN Jessica⁽¹⁾, UDEZ Chuka⁽¹⁾, LI Nick⁽¹⁾, BOULMERKA Lyes⁽²⁾, **DAHAL Lila**⁽¹⁾, PESCE Giancarlo⁽³⁾, QUIGNOT Nadia⁽³⁾, JIANG Heng⁽³⁾, GALACTEROS F⁽⁴⁾*(1) Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, ETATS-UNIS; (2) Formerly of Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, ETATS-UNIS; (3) Certara France, Paris, FRANCE; (4) Sickle Cell Referral Center, Internal Medicine Unit, Henri Mondor Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, U-PEC, Creteil, FRANCE***OBJECTIVES**

Sickle cell disease (SCD) is an inherited hemoglobinopathy that can lead to vaso-occlusive crises (VOCs) and significant morbidity despite the availability of current treatment options. This study describes the healthcare resource utilization (HCRU) of patients with SCD with recurrent VOCs in France.

METHODS

This longitudinal, retrospective cohort study utilized the French National Health Data System database (SNDS, système national des données de santé). Patients were identified by having an inpatient claim or registration in the long-term condition database (ALD, affection longue durée) with a diagnosis of SCD between January 1, 2012, and March 1, 2019. Eligible patients with SCD were required to have ≥ 2 VOCs/year in any 2 consecutive years. Patients were required to have ≥ 1 year of data before and after their index date (i.e., the second VOC in the second consecutive year). Patients were followed from index until death or study period end (March 1, 2020). Demographics were assessed at index. The rates of VOCs and HCRU were summarized per patient per year (PPPY) during the follow-up period.

RESULTS

A total of 4,602 patients with SCD with recurrent VOCs were included. The mean age of patients was 19.8 years, and 2,384 (51.8%) patients were female. Mean length of follow-up was 4.4 years. Patients averaged 3.8 VOCs PPPY during the follow-up period. Patients averaged 5.7 inpatient hospital admissions PPPY; of these, 2.9 were day cases and 2.9 were overnight stays lasting ≥ 1 day. Patients also averaged 6.0 emergency room visits, 6.6 outpatient visits, and 13.4 outpatient prescriptions (all PPPY).

CONCLUSIONS

There is substantial HCRU associated with the care of patients with SCD with recurrent VOCs in France, driven by frequent inpatient hospitalizations, including those for VOCs, emergency room visits, outpatient visits, and prescriptions.

P-44

MORTALITY AND CLINICAL COMPLICATIONS AMONG PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE WITH RECURRENT VASO-OCCLUSIVE CRISES IN FRANCEBALDWIN Jessica⁽¹⁾, UDEZ Chuka⁽¹⁾, LI Nick⁽¹⁾, BOULMERKA Lyes⁽²⁾, **DAHAL Lila**⁽¹⁾, PESCE Giancarlo⁽³⁾, QUIGNOT Nadia⁽³⁾, JIANG Heng⁽³⁾, GALACTEROS Frederic⁽⁴⁾*(1) Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, ETATS-UNIS; (2) Formerly of Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, ETATS-UNIS; (3) Certara France, Paris, FRANCE; (4) Sickle Cell Referral Center, Internal Medicine Unit, Henri Mondor Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, U-PEC, Creteil, FRANCE***OBJECTIVES**

Sickle cell disease (SCD) is an inherited hemoglobinopathy characterized by abnormal sickled hemoglobin that can lead to vaso-occlusive crises (VOCs), significant morbidity, and early mortality despite availability of current treatment options. This study describes the mortality and clinical complications in patients with SCD with recurrent VOCs in France.

METHODS

This longitudinal, retrospective cohort study utilized the French National Health Data System database (SNDS, système national des données de santé). Patients were identified by having an inpatient claim or registration in the long-term condition database (ALD, affection longue durée) with a diagnosis of SCD between January 1, 2012, and March 1, 2019. Eligible patients with SCD were required to have ≥ 2 VOCs/year in any 2 consecutive years. Patients were required to have ≥ 1 year of data before and after their index date (i.e., the second VOC in the second consecutive year). Patients were followed from index until death or study period end (March 1, 2020). Demographics were assessed at index. Mortality (proportion of population, rate [deaths per 100 person-years], and mean age of death) and clinical complications (proportion of population) were summarized descriptively during follow-up.

RESULTS

In total, 4,602 patients with SCD with recurrent VOCs were included. The mean age of patients was 19.8 years, 51.8% of whom were female. Mean length of follow-up was 4.4 years. Patients experienced an average of 3.8 VOCs per patient per year. In total, 101 (2.2%) patients died during follow-up. Mortality rate was 0.64 deaths per 100 person-years. Mean age of death was 39.3 years. The most prevalent clinical complications were anemia/leukocytosis (44.1%), infections (42.0%), multi-organ failure (38.2%), chronic pain (26.6%), and gallbladder disease (17.8%).

CONCLUSIONS

Despite available care, patients with SCD with recurrent VOCs experience significant SCD-related clinical complications and increased mortality risk, highlighting the need for innovative therapies for these patients.

P-45

HEALTHCARE RESOURCE UTILIZATION AMONG PATIENTS WITH TRANSFUSION-DEPENDENT BETA-THALASSEMIA IN FRANCE

BALDWIN Jessica⁽¹⁾, UDEZ Chuka⁽¹⁾, LI Nick⁽¹⁾, BOULMERKA Lyes⁽²⁾, **DAHALL Lila**⁽¹⁾, PESCE Giancarlo⁽³⁾, QUIGNOT Nadia⁽³⁾, JIANG Heng⁽³⁾, GALACTEROS Frederic⁽⁴⁾

(1) Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, ETATS-UNIS; (2) Formerly of Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, ETATS-UNIS; (3) Certara France, Paris, FRANCE; (4) Sickle Cell Referral Center, Internal Medicine Unit, Henri Mondor Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, U-PEC, Creteil, FRANCE

OBJECTIVES

Patients with transfusion-dependent β -thalassemia (TDT) have reduced or absent β -globin production and require regular red blood cell transfusions (RBCTs) for survival. This study describes the healthcare resource utilization (HCRU) associated with TDT in France.

METHODS

This longitudinal, retrospective cohort study utilized the French National Health Data System database (SNDS, système national des données de santé). Patients were identified by having an inpatient claim or registration in the long-term condition database (ALD, affection longue durée) with a diagnosis of β -thalassemia between January 1, 2012, and March 1, 2019. Eligible patients with TDT were required to have ≥ 8 RBCTs/year in any 2 consecutive years. Patients were required to have data for ≥ 1 year before and after their index date (i.e., the eighth transfusion in the second year of 2 consecutive years). Patients were followed from index until death or study period end (March 1, 2020). Demographics were assessed at index. The rates of RBCTs and HCRU were summarized per patient per year (PPPY) during the follow-up period.

RESULTS

A total of 331 patients with TDT were included. The mean age of patients was 26.1 years, and 164 (49.5%) patients were female. The mean length of follow-up was 4.9 years. Patients with TDT averaged 13.5 RBCTs PPPY during the follow-up period. Patients averaged 14.8 inpatient hospital admissions PPPY; of these, 13.8 were day cases and 1.0 were overnight stays lasting ≥ 1 day. Patients also averaged 3.3 emergency room visits, 6.3 outpatient visits, and 16.9 outpatient prescriptions (all PPPY).

CONCLUSIONS

Patients with TDT in France require substantial HCRU associated with their care. HCRU is driven by frequent RBCTs, inpatient hospital admissions, and significant utilization rates of emergency room visits, outpatient visits, and prescriptions.

P-46

MORTALITY AND CLINICAL COMPLICATIONS AMONG PATIENTS WITH TRANSFUSION-DEPENDENT BETA-THALASSEMIA IN FRANCE

BALDWIN Jessica⁽¹⁾, UDEZ Chuka⁽¹⁾, LI Nick⁽¹⁾, BOULMERKA Lyes⁽²⁾, **DAHAL Lila**⁽¹⁾, PESCE Giancarlo⁽³⁾, QUIGNOT Nadia⁽³⁾, JIANG Heng⁽³⁾, GALACTEROS Frederic⁽⁴⁾

(1) Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, ETATS-UNIS; (2) Formerly of Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, ETATS-UNIS; (3) Certara France, Paris, FRANCE; (4) Sickle Cell Referral Center, Internal Medicine Unit, Henri Mondor Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, U-PEC, Creteil, FRANCE

OBJECTIVES

Transfusion-dependent β -thalassemia (TDT) is a rare hereditary disorder wherein patients have reduced or absent β -globin and require regular red blood cell transfusions (RBCTs). Patients with TDT experience significant complications associated with the disease and iron overload that can lead to early mortality and significant clinical burden. This study describes the mortality and clinical complications in patients with TDT in France.

METHODS

This longitudinal, retrospective cohort study utilized the système national des données de santé' (SNDS) database in France. Patients were identified by having an inpatient claim or registration in the long-term condition database (ALD, affection longue durée) with a diagnosis of β -thalassemia between January 1, 2012, and March 1, 2019. Eligible patients with TDT were required to have ≥ 8 RBCTs/year in any 2 consecutive years. Patients were required to have data for ≥ 1 year before and after their index date (i.e., the date of the eighth transfusion in the second year of 2 consecutive years). Patients were followed from index until death or study period end (March 1, 2020). Demographics were assessed at index. Mortality (proportion of total population, rate [deaths per 100 person-years], and mean age of death) and clinical complications (proportion of total population) were summarized descriptively during the follow-up period.

RESULTS

In total, 331 patients with TDT were included. Their mean age was 26.1 years, and 164 (49.5%) patients were female. Mean length of follow-up was 4.9 years. During follow-up, 15 (4.5%) patients in the cohort died. Mortality rate was 1.16 deaths per 100 person-years. Mean age of death was 52.5 years. The most prevalent complications were endocrine complications (26%), hepatobiliary complications (23%), cardiovascular complications (19%), and renal complications (9%).

CONCLUSIONS

Despite available care, patients with TDT experience numerous TDT-related clinical complications and increased mortality, underscoring the need for innovative therapies in this space.

PARTENAIRES

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

PARTENAIRE DIAMANT



PARTENAIRE PLATINE



PARTENAIRE OR



PARTENAIRES ARGENT



AUTRES PARTENAIRES / EXPOSANTS

