

LIVRE DES RÉSUMÉS

9 - 11 NOVEMBRE 2022

# SFGM-TC 2022

Palais des Congrès  
Bordeaux

# SOMMAIRE

<b>RÉSUMÉS DES COMMUNICATIONS ORALES</b>	<b>3</b>
<b>CO-I-1</b> COMBINED NK AND GDT CELLS AS A THERAPEUTIC TOOL IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA SALEM Nassim	3
<b>CO-I-2</b> ETUDE DU CONTENU CELLULAIRE DES DLI PROPHYLACTIQUES HAPLO-IDENTIQUES NYKOLYSZYN Charlotte	4
<b>CO-I-3</b> HUMAN MICROBIOTA-REACTIVE DP8A REGULATORY T CELLS EXPRESSING CD73 ARE LACKING IN ACUTE GVHD PATIENTS AND PREVENT DISEASE DEVELOPMENT IN A PRE-CLINICAL HUMANIZED MOUSE MODEL GODEFROY Emmanuelle	5
<b>CO-I-4</b> AGE-RELATED IMMUNE CELL DYNAMICS INFLUENCE OUTCOMES AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION JANDIN Alizée	7
<b>CO-I-5</b> BIOLOGICAL DIFFERENCES BETWEEN TWO COMMERCIAL ANTI-CD19 CAR T CELLS PRODUCTS AND IMPACT ON OUTCOMES IN LYMPHOMA PATIENTS CLEMENCEAU Béatrice	9
<b>CO-II-1</b> IMPACT OF PBSC ALLOGRAFT CRYOPRESERVATION DURING THE COVID-19 PANDEMIC: AN ANALYSIS OF THE SFGM-TC CENTERS EXPERIENCE FORCADE Edouard	11
<b>CO-II-2</b> DOSE OF IV BUSULFAN IN REDUCED TOXICITY CONDITIONING REGIMEN FOR OLDER AND/OR FRAIL PATIENTS WITH AML OR MDS DEVILLIER Raynier	12
<b>CO-II-3</b> EARLY IN VIVO GENERATION OF V GAMMA 9 V DELTA 2 T CELLS AFTER HAPLOIDENTICAL STEM CELL TRANSPLANT WITH POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE: A MONOCENTRIC PHASE 1 STUDY JULLIEN Maxime	13
<b>CO-II-4</b> POOLED FECAL ALLOGENIC MICROBIOTHERAPY FOR REFRACTORY GASTROINTESTINAL ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE: RESULTS FROM THE EARLY ACCESS PROGRAM IN FRANCE MALARD Florent	15
<b>CO-II-5</b> A PROSPECTIVE PHASE 2 STUDY TESTING HIGH DOSE POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE AS A SOLE GVHD PROPHYLAXIS AFTER MATCHED BALTIMORE-BASED REDUCES-INTENSITY CONDITIONING PERIPHERAL BLOOD ALLOTRANSPLANTS CHEVALLIER Patrice	17
<b>CO-III-1</b> COMPARISON OF BONE MARROW VERSUS PERIPHERAL BLOOD VERSUS PERIPHERAL BLOOD AND ANTI-THYMOCYTE GLOBULIN IN HAPLOIDENTICAL HEMATOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATION WITH POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE AS GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE PROPHYLAXIS LACAN Claire	18
<b>CO-III-2</b> RECENT RESULTS OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR THALASSEMIA IN FRANCE : IMPROVED THALASSEMIA FREE SURVIVAL AND FREQUENT MIXED CHIMERISM FOR PATIENTS TREATED FROM 2008 TO 2018 ROSSI Marica	21
<b>CO-III-3</b> AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANT IN 2ND LINE DLBCL IN 2022, STILL THE STANDARD OF CARE? A MONOCENTRIC EXPERIENCE MONTES DE OCA Catalina	22
<b>CO-III-4</b> OUTCOMES OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEMCELL TRANSPLANTATION FOR CONGENITAL AMEGAKARYOCYTIC THROMBOCYTOPENIA, APDWP/EBMT STUDY FAHD Mony	23
<b>CO-III-5</b> OUTCOMES OF SUBSEQUENT NEOPLASMS AFTER UMBILICAL CORD BLOOD TRANSPLANTATION IN EUROPE RAFII Hanadi	24
<b>POSTERS</b>	<b>27</b>
Allogreffe clinique adulte	27
Allogreffe clinique pédiatrie	51
Autogreffe	56
Thérapie cellulaire et médicaments de thérapie innovante dans le contexte de la greffe de CSH	62
CAR-T cells	74
Etudes translationnelles et expérimentales	77
Soins de support, sciences infirmières et paramédicales	88
<b>PARTENAIRES</b>	<b>90</b>

## CO-I-1

### COMBINED NK AND GDT CELLS AS A THERAPEUTIC TOOL IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

**SALEM Nassim**<sup>(1,2,3)</sup>, CHRETIEN Anne-Sophie<sup>(1,2)</sup>, ROUVIERE Marie-Sarah<sup>(1,2)</sup>, BEN AMARA Amira<sup>(1,2)</sup>, FAIVRE Alexandrine<sup>(1)</sup>, LE FLOCH Anne-Charlotte<sup>(1,2,4)</sup>, GORVEL Laurent<sup>(1,2)</sup>, GOUBARD Armelle<sup>(5)</sup>, CASTELLANO Rémy<sup>(5)</sup>, GUITTARD Geoffrey<sup>(1)</sup>, COLLETTE Yves<sup>(5)</sup>, NUNES Jacques<sup>(1)</sup>, OLIVE Daniel<sup>(1,2)</sup>, DEVILLIER Raynier<sup>(1,2,4)</sup>

(1) Team Immunity and Cancer, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), Inserm U1068, CNRS UMR7258, Institut Paoli-Calmettes, Aix-Marseille University UM105, Marseille, FRANCE ; (2) Immunomonitoring Department, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FRANCE ; (3) Faculty of Pharmacy, Aix Marseille University, Marseille, FRANCE ; (4) Department of Haematology, Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE ; (5) TrGET pre-clinical platform, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), Inserm U1068, CNRS UMR7258, Institut Paoli-Calmettes, Aix-Marseille University UM105, Marseille, FRANCE

#### INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-CSH) is the main curative treatments for Acute Myeloid Leukemia (AML). Graft VS Leukemia (GVL) effect triggers the lysis of the remaining leukemic blasts. T cells have a major role in the GVL effect. Unfortunately, allogeneic T cells also lyse healthy tissues of the patient, as part of an alloreactivity syndrome: Graft VS Host Disease (GVHD). While mortality related to the procedure decreased, relapse of AML after Allo-CSH still occurs in 30% of patients. Post-allograft T cell-based immunomodulation strategies can be implemented to improve the anti-leukemic effect of Allo-CSH. However, the enhancement of the GVL effect is often followed by an increased incidence of GVHD. Recently, it was reported that other immune effectors can mediate a GVL effect without GVHD. In particular, NK cells and  $\gamma\delta$  lymphocytes ( $\gamma\delta$ ) are appealing. Also, their different activation patterns suggest complementary or even synergistic abilities.

#### OBJECTIVE

We propose here an expansion process, to generate a clinically compatible cell therapy product composed of both NK cell and gd T cells.

The validation is made on phenotypic and functional aspects, in vitro and in vivo. In parallel, we genetically engineered these cells to establish a combined CAR-NK and CAR- $\gamma\delta$  product

#### METHODS

Without any sorting, NK cells and  $\gamma\delta$  are selectively expanded during 14 days, starting from buffy coats. The phenotypic changes between are assessed using mass cytometry. Following a co-culture with leukemic blasts, cytotoxicity, degranulation and cytokine production were measured by flow cytometry. As for the in vivo study a luciferase-expressing leukemic cell line was injected to NSG mice, and a bioluminescence follow-up was performed following the adoptive transfer of our product.

#### RESULTS

The process allowed us to achieve a 1000-fold expansion for both NK cells and  $\gamma\delta$  within 14 days. Conventional ab T cells represented systematically less than 5%. Both NK cells and  $\gamma\delta$  acquired a hyperactivated phenotype, which led to major degranulation and cytokine production abilities toward leukemic blasts, together with a significant cytotoxicity. In vivo, we showed a tumoral charge decrease. Simultaneously, the genetic editing led to a combined aCD19 CAR-NK and CAR-gdT product with enhanced degranulation capacities against CD19pos targets. We chose CD19 as a prototype target for the first proof-of-concept.

#### CONCLUSION

To sum up, these results show the potential of a combined NK cells and gdT cell approach in targeting leukemic blasts and pave the way for a customizable genetic edition platform, in term of molecular target as well as immune cell.



## CO-I-2

## ETUDE DU CONTENU CELLULAIRE DES DLI PROPHYLACTIQUES HAPLO-IDENTIQUES

**NYKOLYSZYN Charlotte**<sup>(1,2,4)</sup>, CALMELS Boris<sup>(5)</sup>, SALEM Nassim<sup>(1,2,3)</sup>, ROUVIERE Marie-Sarah<sup>(1,2)</sup>, RICHAUD Manon<sup>(6)</sup>, OLIVE Daniel<sup>(1,2)</sup>, DEVILLIER Raynier<sup>(1,2,4)</sup>

(1) Equipe Immunité et Cancer, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), Inserm U1068, CNRS UMR7258, Institut Paoli-Calmettes, Université Aix-Marseille UM105, Marseille, FRANCE ; (2) Plateforme d'Immunomonitoring en Cancérologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FRANCE ; (3) Faculté de Pharmacie, Université Aix-Marseille, Marseille, FRANCE ; (4) Département d'Hématologie, Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE ; (5) Centre de thérapie cellulaire, module biothérapies du centre d'investigation clinique CBT-1409, Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE ; (6) Plateforme de Cytométrie, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Marseille, FRANCE

## INTRODUCTION

Les injections de lymphocytes du donneur (DLI) peuvent être proposées pour traiter ou prévenir la rechute d'une hémopathie maligne après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.<sup>1</sup> L'effet thérapeutique des DLI découle notamment de l'activité antitumorale des cellules T allogéniques.<sup>2</sup> Néanmoins, l'effet bénéfique du « greffon contre la tumeur » (GVT) est balancé par la morbi-mortalité liée à la réaction du greffon contre l'hôte (GVH).<sup>3</sup>

Les DLI sont issues du prélèvement par aphérèse des cellules mononucléées du sang périphérique du donneur. La dose est ensuite ajustée sur le nombre de lymphocytes T (CD3+) infusés par kilogramme de poids du receveur. La répartition des différentes sous-populations T et le contenu du reste de la poche ne sont pas recherchés. On peut donc se demander si le profil cellulaire du produit injecté pourrait être prédictif de la survenue d'une GVH.

## MATÉRIEL &amp; MÉTHODES

12 échantillons de DLI prophylactiques haplo-identiques réalisées sur l'Institut Paoli Calmettes entre 2015 et 2020 ont été analysés par cytométrie spectrale. Cette technique permet une analyse simultanée de paramètres multiples à l'échelle de la cellule unique et donc la détection de nombreuses populations cellulaires au sein de l'échantillon.<sup>4</sup> Les résultats phénotypiques ont ensuite été confrontés aux données cliniques des patients.

## RÉSULTATS

7 patients ont développé une GVH dans la suite de la DLI, 5 patient sont restés indemnes de GVH.

Une analyse inter-groupes a permis d'associer le phénotype « absence de GVH » à une dose plus importante de lymphocytes T CD8+ TEMRA et de lymphocytes B mémoires et transitionnels. D'autre part, le phénotype « GVH » était associé à une dose plus importante de lymphocytes T CD8+ naïfs et centraux mémoires et aux CD4+ CD45RA+.

## DISCUSSION

Ces résultats, compatibles avec les données connues de la physiopathologie de la GVH<sup>5-7</sup>, pourraient permettre de dissocier l'effet GVT de la GVH lors de la réalisation de DLI. En effet, l'identification de contingents cellulaires impliqués particulièrement dans le développement ou la protection de la GVH peut permettre la manipulation du greffon, par exemple par enrichissement ou déplétion de sous-populations lymphocytaires au sein produit de thérapie cellulaire. Par ailleurs, ces résultats mettent en lumière l'importance de considérer le rôle des populations B dans nos stratégies de prévention de la GVH.

## BIBLIOGRAPHIE

1. De Vos, J. et al. [Donor Lymphocyte Infusions (DLI): Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer* 106, S35–S39 (2019).
2. Horowitz, M. M. et al. Graft-Versus-Leukemia Reactions After Bone Marrow Transplantation. *Blood* 75, 555–562 (1990).
3. Scarisbrick, J. J. et al. A multicentre UK study of GVHD following DLI: rates of GVHD are high but mortality from GVHD is infrequent. *Bone Marrow Transplant* 50, 62–67 (2015).
4. Nolan, J. P. & Condello, D. Spectral Flow Cytometry. *Curr Protoc Cytom* CHAPTER, Unit1.27 (2013).
5. Alho, A. C. et al. Unbalanced recovery of regulatory and effector T cells after allogeneic stem cell transplantation contributes to chronic GVHD. *Blood* 127, 646–657 (2016).
6. Chakupurakal, G. et al. Regulatory B10 cells display an altered homeostasis in acute graft-versus-host disease. *Eur J Haematol* 98, 128–133 (2017).
7. Podgorny, P. J. et al. Immune cell subset counts associated with graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 20, 450–462 (2014).

## CO-I-3

## HUMAN MICROBIOTA-REACTIVE DP8A REGULATORY T CELLS EXPRESSING CD73 ARE LACKING IN ACUTE GVHD PATIENTS AND PREVENT DISEASE DEVELOPMENT IN A PRE-CLINICAL HUMANIZED MOUSE MODEL

**GODEFROY Emmanuelle**<sup>(1)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(2)</sup>, HASPOT Fabienne<sup>(3)</sup>, VIGNES Caroline<sup>(1)</sup>, DAGUIN Véronique<sup>(3)</sup>, LAMBOT Sylvia<sup>(1)</sup>, GUILLAUME Thierry<sup>(2)</sup>, VERDON Margaux<sup>(1)</sup>, PÉTERLIN Pierre<sup>(2)</sup>, GARNIER Alice<sup>(2)</sup>, MOUGON Maxence<sup>(1)</sup>, LE BOURGEOIS Amandine<sup>(2)</sup>, JULLIEN Maxime<sup>(2)</sup>, JOTEREAU Francine<sup>(1)</sup>, ALTARE Frédéric<sup>(1)</sup>

(1) INSERM UMR 1302 - INCIT, Nantes, FRANCE ; (2) CHU de Nantes - Service d'Hématologie, Nantes, FRANCE ; (3) INSERM U1064 - CR2TI, Nantes, FRANCE

### INTRODUCTION / RATIONALE

Allogeneic stem cell transplantation (allo-HSCT) to treat hematological malignancies can induce life-threatening complications, such as graft-versus-host disease (GvHD). Steroids remain the first-line treatment for acute GvHD. Nevertheless, new treatments are needed to, not only, treat steroid-resistant patients, but also reduce steroid complications. Increasing evidences strongly suggest that gut microbiota composition<sup>1,2</sup> and regulatory T cells (Tregs)<sup>3</sup> could be involved in GvHD prevention.

We have identified a novel Treg subset, named DP8a, enriched in the colonic mucosa and present in blood<sup>4</sup>. These cells display a TCR-specificity for the gut commensal *Faecalibacterium prausnitzii*, and express CD39 and CD73, which are involved in their suppressive activity *in vitro*<sup>4</sup>. *In vivo*, these enzymes play key regulatory roles by both degrading pro-inflammatory ATP and producing immunosuppressive adenosine. An alteration in this adenosine/purinergic pathway has also been linked to GvHD occurrence<sup>5</sup>.

Altogether, these data prompted us to hypothesize that *F. prausnitzii*-reactive DP8a Tregs, whose suppressive activity is driven by the purinergic pathway, could bridge microbiota dysbiosis and GvHD incidence in allo-HSCT patients. Moreover, decreased levels of *Faecalibacterium spp* in patient's stools, have been associated with aGvHD risk<sup>2</sup>.

### MATERIAL & METHODS

We investigated whether DP8a Tregs played a role in the prevention of aGvHD, first using flow cytometry to study the DP8a Treg subset in 63 patients (Table I) with hematological malignancies, who received allo-HSCT, among whom a third developed aGvHD. We quantified circulating DP8a Tregs and their CD39 and CD73 expression pre- and post-allo-HSCT. Next, we evaluated the therapeutic efficacy of CD73<sup>+</sup> DP8a Tregs in a pre-clinical model of acute xeno-GvHD induced through human PBMC *i.v.* injection in irradiated NSG recipient mice. Immunohistochemistry and flow cytometry were also used to analyze mouse samples.

### RESULTS

In allo-HSCT patients, while the percentage of CD73<sup>+</sup> DP8a Tregs within CD3<sup>+</sup> T cells before transplantation was not different, a striking deficiency of these cells was strongly associated with aGvHD development ( $p < .001$ ) at 1-month post-transplant, as compared to aGvHD-free patients (**Fig. 1**). Importantly, CD73 expression was not affected on any other T cell subset analyzed and its decrease did not result from corticotherapy.

CD73<sup>+</sup> DP8a Treg injected *i.v.* repeatedly protected mice against xeno-GvHD (**Fig. 2**). Accordingly, serum inflammatory human cytokines and tissue infiltration by human cells were significantly lower in mice treated with CD73<sup>+</sup> DP8a Tregs, as compared to untreated mice. In addition, the colon was rapidly populated with the injected DP8a Tregs and well-preserved in treated mice, while clearly damaged in untreated mice.

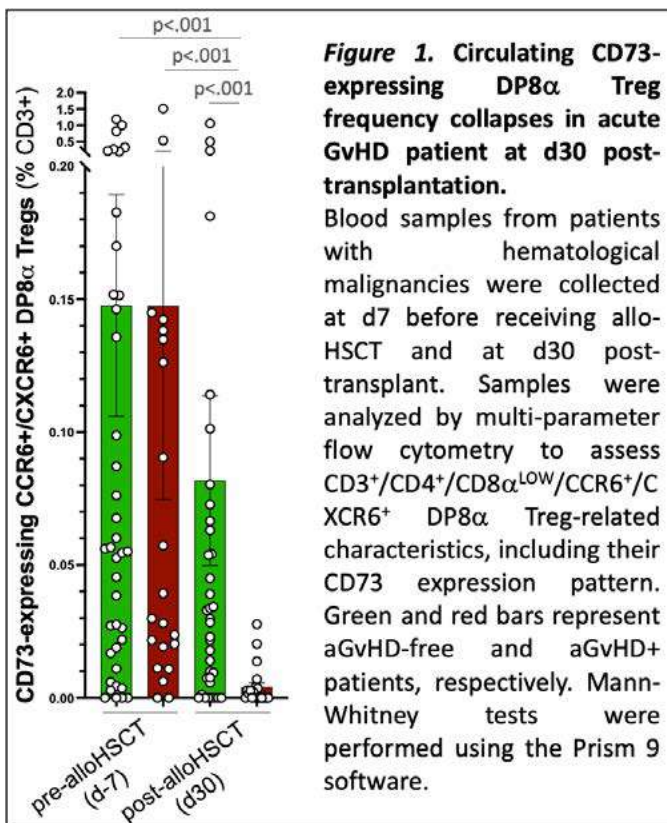
### DISCUSSION / CONCLUSION

Altogether, these results strongly support a role for CD73<sup>+</sup> DP8a Tregs in aGvHD prevention and advocate for the use of these cells to both predict aGvHD risks and give rise to the development of innovative therapeutic strategies to preclude GvHD-related inflammation. Such therapeutic approaches would be based on the infusion of DP8a Tregs and/or their *in vivo* stimulation, e.g., with *F. prausnitzii*-derived antigens or probiotics. Of note, DP8a Tregs display an uniquely high proliferating potential and stable immunosuppressive functions *in vitro*, a key feature to implement such therapeutics.

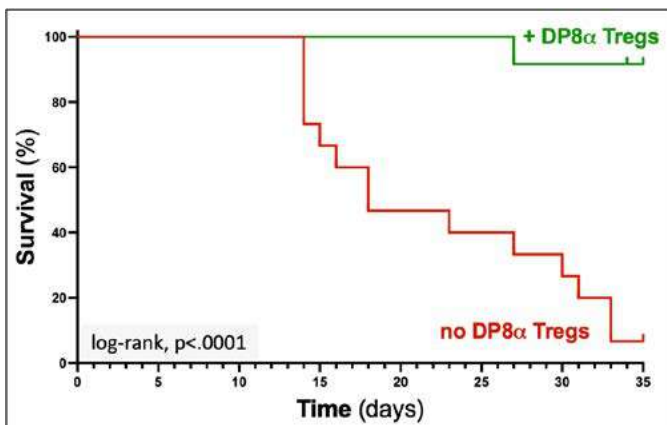
		Healthy Donors (n=38)	Patients (n=63)
Gender	Female: n (%)	20 (47,6%)	28 (44,4%)
Age	Years: Median (min, max)	54 (36, 72)	60 (22, 71)
Disease	AML ALL MDS Lymphoma Myelofibrosis Others	N/A	24 (38,1%) 8 (12,7%) 14 (22,2%) 9 (14,3%) 6 (9,5%) 2 (3,2%)
Donor Type	Haplo-identical	N/A	27 (42,9%)
	Matched 10/10 : - Familial - Unrelated	N/A	10 (15,9%) 26 (41,2%)
Conditioning	MAC	N/A	9 (14,3%)
	RIC	N/A	54 (85,7%)
GvHD Prophylaxis	Ciclosporin	N/A	2 (3,2%)
	Ciclosporin / ATG	N/A	3 (4,8%)
	Ciclosporin / MMF / ATG	N/A	21 (33,3%)
	Ciclosporin / Methotrexate	N/A	1 (1,6%)
	PTCy	N/A	7 (11,1%)
	PTCy / Ciclosporin / MMF	N/A	19 (30,2%)
	PTCy / Ciclosporin / MMF / ATG	N/A	10 (15,9%)
Complication	No GvHD	N/A	27 (42,9%)
	Grade II aGvHD	N/A	18 (28,6%)
	Grade III, IV aGvHD		3 (4,8%)
	cGvHD		5 (7,9%)
	Death by GvHD		4 (6,3%)
	Relapse	N/A	13 (20,6%)
	Death by Relapse		5 (7,9%)
Other Deaths	N/A	6 (9,5%)	
Organ targeted by aGvHD	Skin	N/A	10 (45%)
	Intestine	N/A	9 (41%)

**Table 1. Clinical characteristics of allo-HSCT patients and of healthy donor controls.** AML: acute myeloid leukemia, ALL: acute lymphoid leukemia, MDS: myelodysplastic syndrome, MAC: myeloablative conditioning, RIC: reduced intensity conditioning, PTCy: post-transplant cyclophosphamide, MMF: mycophenolate mofetil, ATG: antithymocyte globulin, aGvHD: acute GvHD, cGvHD: chronic GvHD, N/A: not applicable.

*Table 1. Clinical characteristics of allo-HSCT patients and of healthy donor controls. AML: acute myeloid leukemia, ALL: acute lymphoid leukemia, MDS: myelodysplastic syndrome, MAC: myeloablative conditioning, RIC: reduced intensity conditioning, PTCy: po*



*Figure 1. Circulating CD73-expressing DP8a Treg frequency collapses in acute GvHD patient at d30 post-transplantation.*



**Figure 2. CD73-expressing DP8 $\alpha$  Tregs protect against GvHD *in vivo*.**

Xeno-GvHD was induced in NSG mice through 10 million human PBMC (from 4 different healthy donors separately, n=12 (3 per donor)) i.v. injection (d0). Human CD73<sup>+</sup> DP8 $\alpha$  Tregs (30 millions, n=12 (3 per donor)) were administered i.v. or not at d0 and then weekly. DP8 $\alpha$  Tregs were pre-activated for 48h before injection using CD3/CD28 stimulation (TransAct, Miltenyi). Mice were sacrificed when they reached >20% weight loss. Log-rank (Mantel-Cox) tests were performed using the Prism 9 software.

## BIBLIOGRAPHIE

- Shono, Y. & van den Brink, M. R. M. Gut microbiota injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nat. Rev. Cancer* 18, 283–295 (2018).
- Noor, F., Kaysen, A., Wilmes, P. & Schneider, J. G. The Gut Microbiota and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Challenges and Potentials. *J Innate Immun* 11, 405–415 (2019).
- Jeon, Y.-W. et al. Enhancement of Graft-Versus-Host Disease Control Efficacy by Adoptive Transfer of Type 1 Regulatory T Cells in Bone Marrow Transplant Model. *Stem Cells Dev.* 28, 129–140 (2019).
- Godefroy E, Alameddine J, Montassier E, Mathé J, Desfrancois-Noël J, Marec N, Bossard C, Jarry A, Bridonneau C, Le Roy A, Sarrabayrouse G, Kerdreux E, Bourreille A, Sokol H, Jotereau F, Altare F. Expression of CCR6 and CXCR6 by gut-derived CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T regulatory cells which are decreased in blood samples from patients with inflammatory bowel diseases. 2018. *Gastroenterology* 155(4):1205-1217.
- Wang, L. et al. Graft-versus-host disease is enhanced by selective CD73 blockade in mice. *PLoS ONE* 8, e58397 (2013)

## CO-I-4

### AGE-RELATED IMMUNE CELL DYNAMICS INFLUENCE OUTCOMES AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION

**JANDIN Alizée**<sup>(1)</sup>, POCHON Cécile<sup>(1)</sup>, CAMPIDELLI Arnaud<sup>(1)</sup>, D'AVENI Maud<sup>(1)</sup>, KICKI Céline<sup>(1)</sup>, ROTH GUEPIN Gabrielle<sup>(1)</sup>, MBUYI Tshinguta Anita<sup>(1)</sup>, DE CARVALHO BITTENCOURT Marcelo<sup>(1)</sup>, FEUGIER Pierre<sup>(1)</sup>, CHASTAGNER Pascal<sup>(1)</sup>, RUBIO Marie-Thérèse<sup>(1)</sup>, PAGLIUCA Simona<sup>(1)</sup>

(1) CHRU Nancy, Vandoeuvre les Nancy, FRANCE

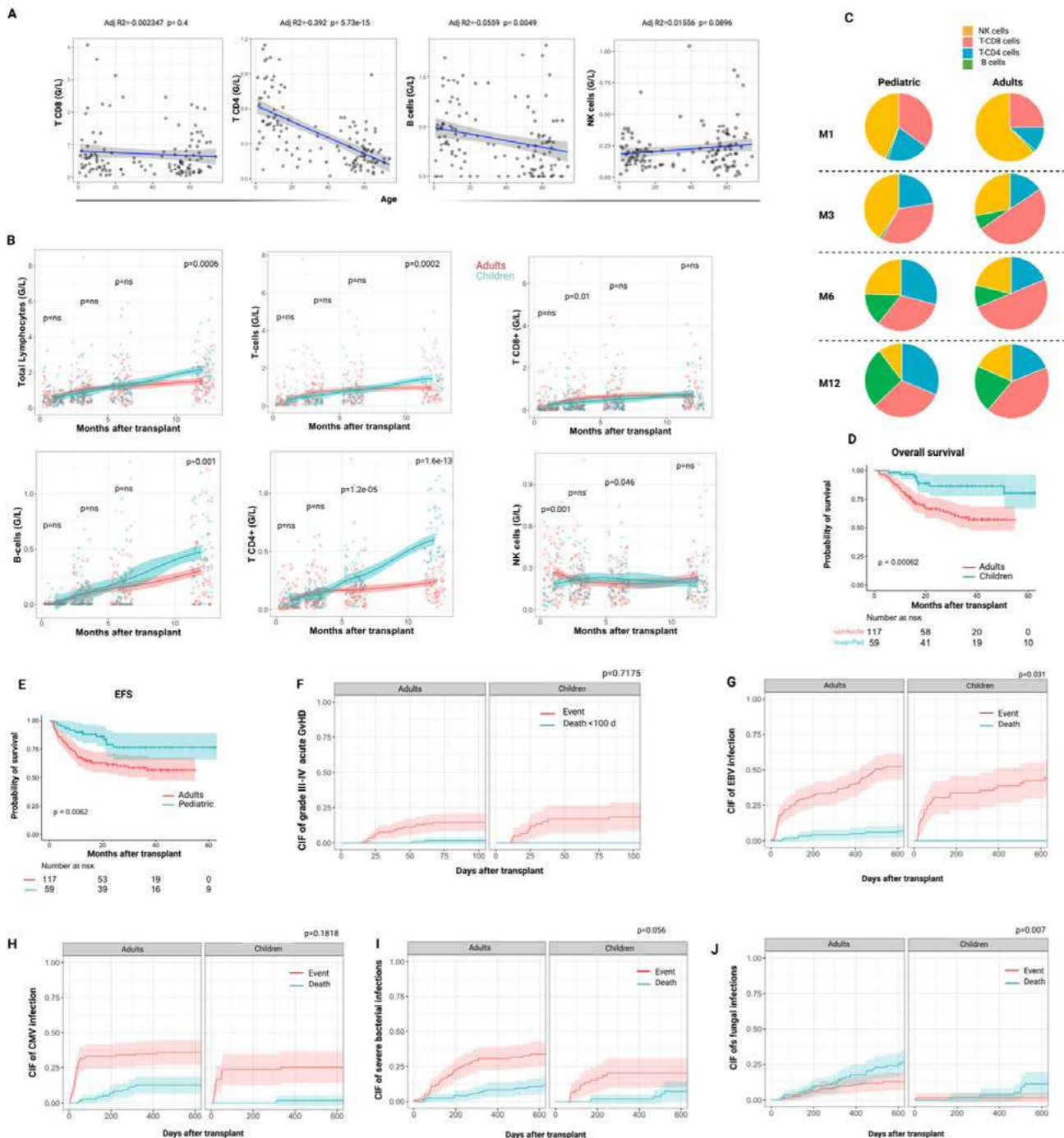
Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) holds a pivotal place in the setting of therapeutic algorithm for hematological disorders. Factors influencing recipient immune recovery have been investigated across multiple cohorts issuing heterogenous results. Differences in outcomes in adult and pediatric populations suggest an age-related contribution to post-transplant immune recovery, however it is unclear how recipient and donor age may affect the dynamics of single immune cells.

Here we conducted a monocentric prospective study questioning on the modifications of immune cell recovery in a cohort of 174 patients (57 children and 117 adults) with hematological disorders receiving a HCT between 2015 and 2020. Complete flow-based immune reconstitution data on T-CD4, T-CD8, NK and B cell populations were collected at defined time-points (+1, 3, 6 and 12 months). After ascertaining the dynamics in adult and pediatric populations of each cell component, the effect of a set of baseline clinico-biological variables on late (>6 months) reconstitution for each cell population was tested through univariable and multivariable linear or logistic regression models.

While donor age did not impact on any of the parameters in study, CD4-T (Adj R2 0.4, p=5.7x 10<sup>-15</sup>) and, in minor part, B cell post-transplant increments (Adj R2 0.05, p=0.004) were inversely correlated with recipient age, which instead did not influence CD8-T nor NK cell reconstitution. This correlation between CD4-T cells and recipient age was confirmed in multivariable analysis (p=0.0148). Results of stepwise multivariable analyses showed that CD8-T cell reconstitution was positively impacted by recipient positive CMV serostatus (p=0.00009) while donor CMV serostatus positively influenced CD4-T cell recovery (p=0.017). Donor EBV positive serostatus



resulted instead to be a negative predictor of B cell recovery ( $p=0.0442$ ). The impact on age mirrored a different kinetics of immune reconstitution in adult and pediatric patients. Therefore, while early after HCT immune cell composition was similar in the two groups, with NK cells representing the largest component, followed by CD8-T and CD4-T, and minimal B cell contribution, in later phases we assisted to a faster expansion of CD4-T arm in children whereas CD8-T remained the major contributor of the immune recovery processes in adults still one year after transplant. B cell reconstitution was also faster in children, with a better immunoglobulin levels recuperation despite no differences in post-transplant pre-emptive rituximab utilization. Both overall and event free survival were significantly higher in children ( $p=0.00062$  and  $p=0.0062$ ). While no difference in acute grade III-IV GvHD, adults experienced a significantly higher cumulative incidence (CI) of chronic GvHD ( $p=0.0258$ ) and of specific infections, including EBV ( $p=0.031$ ) and fungi ( $p=0.007$ ). Although CI of relapse was not different, children experienced later relapses as compared to adults (median of 294 vs. 139 days,  $p=0.039$ ), indicating a better disease control at least at early post-transplant stages. Here, starting from immune reconstitution data prospectively collected for patients transplanted at our institution, we dissected the effect of age on post-transplant immune cells. A faster CD4-T and B cell recovery in children may be the driver of a better immune competence underpinning superior outcomes in pediatric populations.



Outcomes



## CO-I-5

## BIOLOGICAL DIFFERENCES BETWEEN TWO COMMERCIAL ANTI-CD19 CAR T CELLS PRODUCTS AND IMPACT ON OUTCOMES IN LYMPHOMA PATIENTS.

TESSOULIN Benoit<sup>(1)</sup>, GRAIN Audrey<sup>(1)</sup>, OLLIER Jocelyn<sup>(1)</sup>, GASTINNE Thomas<sup>(1)</sup>, DUBRUILLE Viviane<sup>(1)</sup>, MAHE Béatrice<sup>(1)</sup>, BLIN Nicolas<sup>(1)</sup>, LOK Anne<sup>(1)</sup>, VANTYGHM Sophie<sup>(1)</sup>, SORTAIS Clara<sup>(1)</sup>, TOUZEAU Cyrille<sup>(1)</sup>, MOREAU Philippe<sup>(1)</sup>, LE GOUILL Steven<sup>(1)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(1)</sup>, **CLEMENCEAU Béatrice<sup>(1)</sup>**

(1) CHU, Nantes, FRANCE

### PURPOSE

Axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel have been approved and commercialized in Europe for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) after 2 or more previous lines of therapy. A recent Lysa Study from a matched analysis of the Descar-T registry has reported that Axi may yield a high disease control compared to Tisa but at the expense of a higher toxicity rate [Bachy et al.EHA 2022]. In this single-center prospective study, we analyzed biological characteristics of both Axi and Tisa anti-CD19 CAR T cells infused in 48 patients and looked at their correlation with outcomes.

### METHODS

Between March 2019 and June 2022, residual cells were obtained after washing 48 infusion product bags, including 27 Axi and 21 Tisa products. Cells viability were analyzed immediately after the end of infusion and percentage of CAR positive T cells were determined by flow cytometry with CD19 CAR detection reagent. Then, cells were put in complete medium with IL-2 at 37°C and cell viability was analyzed the next day and doubling population number were followed for 1 to 4 weeks.

### RESULTS

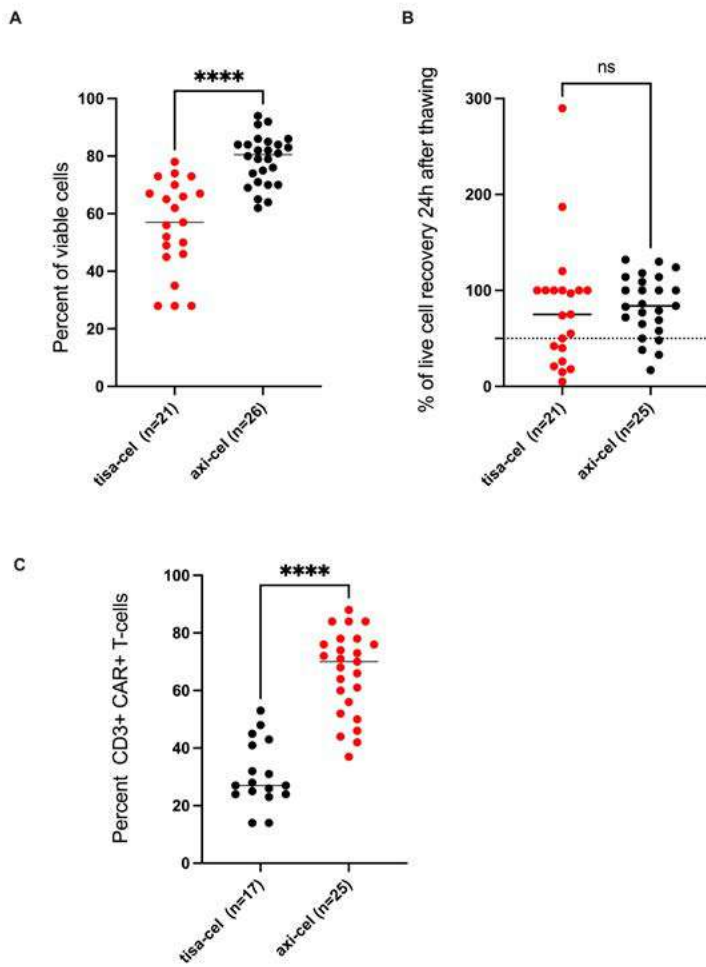
Tisa displayed a lesser cell viability (median 57%, range: 28-78) as compared to Axi (81% ; range 62-94, P<0.001, **(Fig. 1A)**). After 24H, the median percentage (%) of live cell recovery were similar (Tisa 89%, vs. Axi 84% ; p=0.23). However, 43% of Tisa (n=9/21) and 20 % of Axi (n=5/25) preparations displayed a viable cell yield ≤ 50% the day after thawing **(Fig. 1B)**. Tisa products were characterized by a significantly lower fraction of CD3+ CAR+ T-cells as compared to Axi (median 27%, range: 14-53 vs. 70% ; range 37-88 P<0.001) **(Fig. 1C)**. In vitro and in the absence of antigen stimulation, total T-cells were able to proliferate. However, T-cells from Tisa had a higher amplification capacity **(Fig. 2A)**. Finally, the proportion of CAR negative T cells (activated T-cells) injected was highly variable between patients and ranged from 1.3 x 10<sup>8</sup> to 61.4 x 10<sup>8</sup> for Tisa while it was only from 0.2 x 10<sup>8</sup> to 3.4 x 10<sup>8</sup> for Axi **(Fig. 2B)**.

Among the 48 patients (median age: 62 yo (range, 37-78), 56% had a DLBCL, and 29% a transformed Follicular Lymphoma and 15% others (low grade transformations, HGBCL, ...). The median number of previous lines was 3 (range, 2-10) including an autograft in 37.5% of patients. All but one patient infused with Axi presented with cytokine release syndrome (CRS) compared to 62% of patients infused with Tisa (p=0.006) ; the same significant difference was observed for immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) (67% vs 14%, p<0.001). Conversely, survivals were comparable in this small cohort. Only the percentage of CD3+ CAR+ T-cells had a clinical impact. Indeed, a significant higher median % of these cells was found in patients developing all grade CRS (58% [range, 24-88%] vs 25% [range, 14-73%], p=0.014) **(Fig. 3A)**. This was also true when considering only patients receiving Tisa (CRS+ 36.5 % (range, 24-88%) vs CRS- 24% (range, 14-73%), p=0.02, **Fig. 3B)**. No biological association with ICANS nor hematological toxicity could be reliably reported in this cohort.

### DISCUSSION

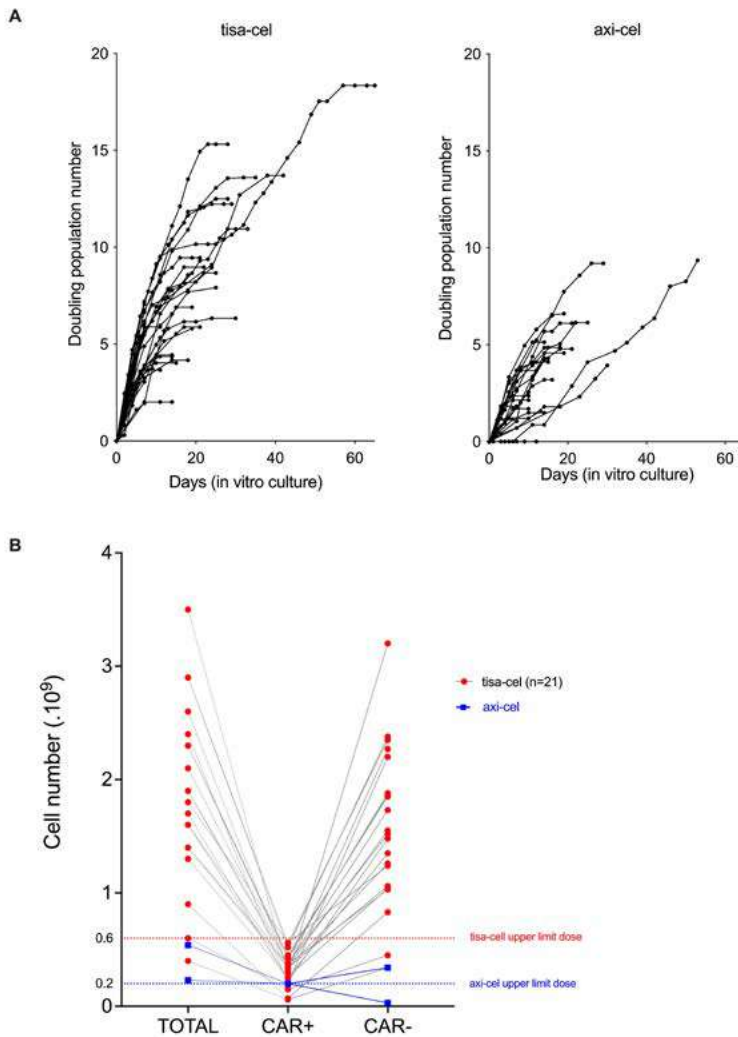
In this study, four major biological differences were observed between Tisa and Axi products: the cell viability, the proliferative activity in vitro, the % of CAR positive T-cells and the total amount of CAR negative T cells injected into the patient. However, impact on outcomes was modest as only CRS were found to be correlated to the % of CAR positive T cells injected.

Figure 1



**Figure 1.** (A) Cells viability after the end of infusion, (B) percentage of live cell recovery after 24h after in vitro culture, (C) percentage of CAR positive T cells determined by flow cytometry with CD19 CAR detection reagent (Miltenyi Biotec).

Figure 2



**Figure 2.** (A) In vitro analysis of the number of doubling populations in function of the time in culture determined by cell count. (B) Representation of total, CAR positive and CAR negative T-cells that received patients. The recommended doses of viable CAR+ T cells to be injected in patients is 0.6 to 6.0 x 10<sup>8</sup> cells for Tisa and 2 x 10<sup>8</sup> cells, with a maximum of 2 x 10<sup>8</sup> cells, for Axi. The data is presented for the 21 patients infused with Tisa and for Axi in order to lighten the figure, only the two extremes are represented for the maximum of 2 x 10<sup>8</sup> CAR-positive viable T with either the lowest (37%) or highest (88%) percentage of transduced cells observed for the 27 Axi bags analyzed.

## CO-II-1

### IMPACT OF PBSC ALLOGRAFT CRYOPRESERVATION DURING THE COVID-19 PANDEMIC: AN ANALYSIS OF THE SFGM-TC CENTERS EXPERIENCE

**FORCADE Edouard**<sup>(1)</sup>, **SINAYOKO Mahamadou**<sup>(2)</sup>, **FAIVRE Lionel**<sup>(3)</sup>, **DEVILLIER Raynier**<sup>(4)</sup>, **YAKOUB-AGHA Ibrahim**<sup>(5)</sup>, **CHALANDON Yves**<sup>(6)</sup>, **CEBALLOS Patrice**<sup>(7)</sup>, **BAY Jacques-Olivier**<sup>(8)</sup>, **CHARBONNIER Amandine**<sup>(9)</sup>, **HUYNH Anne**<sup>(10)</sup>, **BULABOIS Claude-Eric**<sup>(11)</sup>, **LABUSSIÈRE-WALLET Hélène**<sup>(12)</sup>, **MAURY Sébastien**<sup>(13)</sup>, **BERCEANU Ana**<sup>(14)</sup>, **RUBIO Marie-Thérèse**<sup>(15)</sup>, **CONTENTIN Nathalie**<sup>(16)</sup>, **SUAREZ Felipe**<sup>(17)</sup>, **MEAR Jean-Baptiste**<sup>(18)</sup>, **GUILLERM Gaëlle**<sup>(19)</sup>, **TURLURE Pascal**<sup>(20)</sup>, **MAILLARD Natacha**<sup>(21)</sup>, **BILGER Karin**<sup>(22)</sup>, **CHEVALLIER Patrice**<sup>(23)</sup>, **LOSCHI Michael**<sup>(24)</sup>, **RAUS Nicole**<sup>(25)</sup>, **GARNIER Federico**<sup>(2)</sup>, **CALMELS Boris**<sup>(25)</sup>

(1) CHU Bordeaux, Pessac, FRANCE ; (2) Direction Prélèvement et Greffe de CSH - Agence de la Biomédecine, Paris, FRANCE ; (3) Hôpital Saint-Louis - APHP, Paris, FRANCE ; (4) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE ; (5) CHU, Lille, FRANCE ; (6) Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, SUISSE ; (7) CHU, Montpellier, FRANCE ; (8) CHU, Clermont-Ferrand, FRANCE ; (9) CHU, Amiens, FRANCE ; (10) IUCT Oncopole, Toulouse, FRANCE ; (11) CHU, Grenoble, FRANCE ; (12) Hospices Civiles de Lyon, Lyon, FRANCE ; (13) CHU Mondor, Créteil, FRANCE ; (14) CHU, Besançon, FRANCE ; (15) CHU, Nancy, FRANCE ; (16) Centre Henri Becquerel, Rouen, FRANCE ; (17) Hôpital Necker - APHP, Paris, FRANCE ; (18) CHU, Rennes, FRANCE ; (19) CHU, Brest, FRANCE ; (20) CHU, Limoges, FRANCE ; (21) CHU, Poitiers, FRANCE ; (22) CHU, Strasbourg, FRANCE ; (23) CHU, Nantes, FRANCE ; (24) CHU, Nice, FRANCE ; (25) SFGM-TC, Lyon, FRANCE



## INTRODUCTION

During COVID-19 pandemic, cellular therapy laboratories had to face rapid practice changes in order to secure the grafts. PBSC allogeneic grafts were cryopreserved to protect both recipients and donors, and to ensure transplant plan. Taking advantage of this period, we sought to evaluate the clinical impact of such practice on graft content and to compare clinical outcomes with patients receiving fresh PBSC allografts during an overlapping period of time.

## METHODS

We collected data from adult PBSC allograft concerning: quality/control performed before and after cryopreservation, ANC and platelet recovery, and collected clinical information about GVHD, relapse and survival.

## RESULTS

From 03/2020 to 06/2021, 745 allo-HSCT were performed in 23 centers with cryopreserved PBSC allografts. 459 (61.6%) allografts were related (RD), and 286 (38.4%) were unrelated (UD). As expected, the median time from apheresis to cryopreservation was significantly different between RD and UD (19h vs 28h, respectively,  $p=0.001$ ). This difference translated into a significantly inferior CD34+ recovery for UD: 77% for RD and 74% for UD ( $p=0.04$ ). To elucidate the difference observed between RD and UD groups, we sought for a potential impact of graft transit time between donor center and transplant center for UD. We divided transit time in 3 groups (<24h, 24-48h, and >48h) and analyzed graft Q/C between the 3 groups. We observed a significant reduction in terms of CD34+ cell dose (5.9, 5.7 and 5.1 respectively,  $p=0.03$ ) and CD34+ recovery (80%, 74% and 72% respectively,  $p=0.01$ ).

In order to assess the potential clinical impact of cryopreservation and transit time, we then identified 2536 fresh PBSC allografts from 01/2018 to 06/2021, from the same centers, that were used as a control cohort. The CRYO and FRESH cohorts did not differ in terms of age at transplant, donor/recipient sex-mm, donor/recipient CMV-mm, DRI, conditioning intensity, but showed significant differences for donor age, donor type and GVHD prophylaxis. We, thus, used a propensity score analysis to proceed to a matched pairing of both cohorts retaining 711 and 1328 patients for the CRYO and FRESH groups, respectively. The infused CD34+ cell dose ( $\times 10.6/\text{kg}$ ) was significantly inferior for the CRYO compared to the FRESH, especially for the UD (5.7 vs 6.3, respectively,  $p<0.01$ ). Median time for ANC recovery was shorter for FRESH compared to CRYO in the UD (17 vs 18 days,  $p<0.01$ ), but did not differ in the RD. Median time for PLT (>20 G/L) recovery was shorter in the FRESH for both RD and UD. Interestingly, we observed an increased number of graft failure in the CRYO for UD: 6 vs 0 patients for FRESH (1.4% vs 0%,  $p=0.001$ ). In multivariable analysis, CRYO was associated with deleterious impact only for UD, and showed inferior ANC and PLT recovery rates, increased NRM at 6 months, and inferior OS at 1 year. Relapse incidence was not statistically different between CRYO and FRESH. CRYO showed a lower grade III-IV aGVHD incidence compared to the FRESH.

## CONCLUSION

Altogether, our data suggest that cryopreservation seems to be associated with a deleterious impact on the quality of the graft, especially for PBSC allograft from UD. This was associated with inferior clinical outcomes. Cryopreservation of PBSC allografts should be especially prevented when an UD is considered for transplant and if expected transit time exceed 48 hours.

## CO-II-2

### DOSE OF IV BUSULFAN IN REDUCED TOXICITY CONDITIONING REGIMEN FOR OLDER AND/OR FRAIL PATIENTS WITH AML OR MDS

**DEVILLIER Raynier**<sup>(1)</sup>, FORCADE Edouard<sup>(2)</sup>, HUYNH Anne<sup>(3)</sup>, BAY Jacques Olivier<sup>(4)</sup>, BERCEANU Ana<sup>(5)</sup>, PEFFAULT DE LATOUR Régis<sup>(6)</sup>, BULABOIS Claude Eric<sup>(7)</sup>, MOHTY Mohammad<sup>(8)</sup>, LOSCHI Michael<sup>(9)</sup>, TAVERNIER Emmanuelle<sup>(10)</sup>, SROUR Micha<sup>(11)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(12)</sup>, CHARBONNIER Amandine<sup>(13)</sup>, TANGUY-SCHMIDT Aline<sup>(14)</sup>, BLAISE Didier<sup>(1)</sup>

(1) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE ; (2) CHU, Bordeaux, FRANCE ; (3) Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, Toulouse, FRANCE ; (4) CHU, Clermont Ferrand, FRANCE ; (5) CHU, Besançon, FRANCE ; (6) Hôpital Saint Louis, APHP, Paris, FRANCE ; (7) CHU, Grenoble, FRANCE ; (8) Hôpital Saint Antoine, Paris, FRANCE ; (9) CHU, Nice, FRANCE ; (10) CHU, Saint Etienne, FRANCE ; (11) CHU, Lille, FRANCE ; (12) CHU, Nantes, FRANCE ; (13) CHU, Amiens, FRANCE ; (14) CHU, Angers, FRANCE

## INTRODUCTION

Reduced intensity conditioning (RIC) based on fludarabine and busulfan (FB) is a common option to transplant patients who are unfit for a myeloablative conditioning (MAC) regimen. We previously reported on a prospective trial that FB RIC using a 6.4 mg/kg total dose of iv busulfan (over 2 days) was feasible for older patients (PMID: 25425691). However, disease control after RIC remains a challenge, notably for myeloid malignancy. Thus, FB regimens using higher doses of busulfan (9.6 and 12.4 mg/kg, over 3 and 4 days, respectively) were developed but the optimal busulfan dose is still unknown. We here investigated the impact of busulfan dose (2 vs. 3 vs. 4 days) in a prospective randomized trial in patients unfit for MAC who underwent allogeneic transplantation for myeloid malignancies (NCT01985061).

## METHOD

This is a prospective, open label, multicenter randomized phase II trial. Main selection criteria were diagnosis of acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS) ; presence of an HLA matched related (MRD) or 10/10 unrelated donor (MUD) ; ineligibility for MAC due to age from 55 to 65 years, or <55 years with a hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) score >2. All patients received: fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup> from day-6 to -2) and iv busulfan at 3.2 mg/kg/day during 2 (Bx2), 3 (Bx3) or 4 (Bx4) days, according to the randomization arm. Graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis was based on antithymocyte globulin (ATG, 2.5 mg/kg on day-3 and -2) and cyclosporin A from day-3 to day+180. Graft source was peripheral blood stem cells.

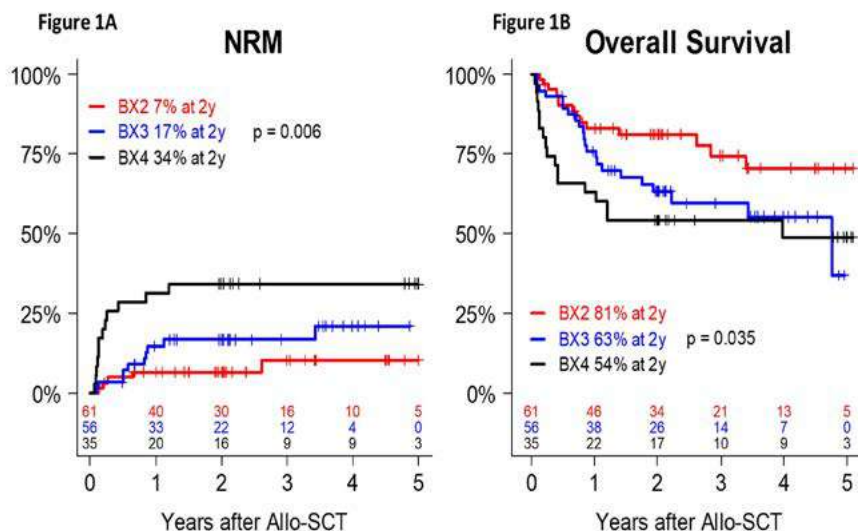
## RESULTS

Of the 169 randomized patients, 152 (90%) were transplanted and analyzed according to treatment arm (61 Bx2, 56 Bx3 and 35 Bx4). The Bx4 arm was prematurely closed after 35 treated patients because of an excess of non-relapse mortality (NRM). Median age was 61 years (IQR: 55-63), 98 (64%) and 54 (36%) patients had AML and MDS, respectively, and 53 (35%) and 99 (65%) patients received an allogeneic stem cell transplant (allo-SCT) from an MRD and an MUD, respectively. There was no significant difference in baseline characteristics between the randomization arms.

Grade 2-4 acute GVHD at day+100 was 26%, 45% and 51% in Bx2, Bx3 and Bx4 groups, respectively (Bx2 vs. Bx3 p=0.121, Bx2 vs. Bx4 p=0.052, Bx3 vs. Bx4 p=0.501). No significant difference was observed in 2-year extensive chronic GVHD (Bx2=34%, Bx3=36%, Bx4=34%). NRM at 2 years was 7%, 17% and 34% in Bx2, Bx3 and Bx4 groups, respectively (Bx2 vs. Bx3 p=0.146, Bx2 vs. Bx4 p=0.001, Bx3 vs. Bx4 p=0.062, Fig 1A), without significant difference in relapse incidence (Bx2=20%, Bx3=29%, Bx4=14%). Overall survival (OS) probability was 81%, 63%, 54% at 2 years in Bx2, Bx3 and Bx4 groups, respectively (Bx2 vs. Bx3 p=0.060, Bx2 vs. Bx4 p=0.008, Bx3 vs. Bx4 p=0.412, Fig 1B). Multivariate analysis showed that busulfan dose and the use of an MUD significantly increased the risk of grade 2-4 acute GVHD, while age >60y and Bx4 were significantly associated with higher NRM and worse OS.

## CONCLUSION

In older or unfit patients, the use of 3 or 4 days of busulfan in the FB platform failed to improve outcome of patients compared to the 2-day administration. No benefit in disease control was observed. In addition, the use of 4 days of busulfan is not feasible in this situation due to a high risk of NRM. Finally, Bx2 resulted in better OS with lower NRM and may be considered as a standard RIC regimen in this setting.



NRM (A) and OS (B) according to randomization arm

## CO-II-3

### EARLY IN VIVO GENERATION OF V GAMMA 9 V DELTA 2 T CELLS AFTER HAPLOIDENTICAL STEM CELL TRANSPLANT WITH POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE: A MONOCENTRIC PHASE 1 STUDY.

JULLIEN Maxime<sup>(1)</sup>, GUILLAUME Thierry<sup>(1)</sup>, LE BOURGEOIS Amandine<sup>(1)</sup>, PETERLIN Pierre<sup>(1)</sup>, GARNIER Alice<sup>(1)</sup>, EVEILLARD Marion<sup>(1)</sup>, BÉNÉ Marie C<sup>(1)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(1)</sup>

(1) CHU, Nantes, FRANCE

## INTRODUCTION

The presence of donor V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T-cells after haploidentical hematopoietic stem cell transplant (haplo-HSCT) has been associated with improved disease-free survival. These cells, that kill tumor cells in a non-MHC restricted manner and do not induce graft-versus-host disease (GVHD) can be generated by stimulation with bisphosphonate zoledronic acid (ZA), in combination with interleukin-2 (IL-2).

## METHODS

A prospective monocentric phase 1 dose-escalating study aimed at demonstrating the possibility to generate V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T-cells in vivo after haplo-HSCT with post-transplant cyclophosphamide (PTCY). A 3x3 protocol was thus designed to determine the maximum tolerated dose (MTD) of early administration of increasing low-doses of IL-2 in combination with a fixed dose of ZA (Zometa<sup>®</sup>, Novartis), starting the first Monday after day+15 post-transplant. A single dose of 4 mg IV ZA was administered, followed, by subcutaneous injections of IL-2 (Proleukin<sup>®</sup>, Novartis) 5 days/week (Monday to Friday) for 4 consecutive weeks. Three IL-2 doses were tested, respectively 2, 4 and 6 million UI/infusion. Inclusion criteria were patients (pts) between 18-70 years old with a hematological disease eligible for haplo-SCT using a Baltimore-based conditioning with fludarabine (Luznik, BBMT, 2008) or clofarabine (Chevallier, Oncotarget, 2018), pts with no HLA-matched sibling or unrelated donor, ECOG status <2, no contra-indication to ZA nor IL-2 and informed consent. MTD was defined by the dose just below that which yielded 2/3 or 2/6 dose limiting toxicities (DLT), including severe or recurrent acute GVHD. V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T-cells monitoring was performed in multiparameter flow cytometry on blood samples collected before conditioning, on the day of the first ZA and IL-2 injection, once a week+3 for 4 weeks and at day +70 post-graft. The protocol was registered at ClinicalTrials.gov as NCT03862833.

## RESULTS

The first pt was included in May 2019. At the time of submission, 13 pts have been treated (level 1 n=7 including 1 not evaluable for DLT, level 2 n=3, level 3 n=3) and 7 controls have been tested concomitantly. The last 3 pts are ongoing at level 3 as a DLT has been documented with the first 3 patients at this level. Characteristics and outcomes of participants are described in Table 1. First ZA/IL-2 injections (FI) occurred at a median of 20 days (range 18-22) after Day 0. One, 0 and 1 DLT and 4, 2 and 2 acute GVHD (all grade 2) were documented at levels 1, 2 and 3, respectively (**Table**). V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cells were clearly detectable in both controls and treated pts before conditioning (**Figure**). The median highest value (2.5/mm<sup>3</sup>, range: 0-18.1) was detectable at a median of 12 days after FI. A significantly higher proportion of V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cells was observed at days +15 +22 and +29 from FI in treated pts compared to controls (Figure). Relapse/progression occurred in 2 treated pts. and 9 are still alive in CR (median OS 28 months, range: 5-39). Only 1 out of the 4 deaths was related to the disease.

## CONCLUSION

Early in vivo generation of V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cells is possible after haplo-SCT with PTCY by using a combination of ZA and repeated IL-2 infusions. DMT has not been determined so far since the last 3 pts are ongoing. Final results will be presented at the meeting, yet these preliminary data already provide a strong rationale for future phase 2/3 studies with the hope to document lesser post-transplant relapse with this particular adaptive immunotherapy.

Gender/Age (yo)	Disease/Status	Conditioning	Nb of injections (cause of stop)	Acute GVHD under IL-2	DLT	V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 cells/mm <sup>3</sup> *	Follow-up (post-D0 in months)
<b>Level 1</b>							
F/28	B-ALL/CR1	F-Baltimore	All	No	No	5.8 (D14)	Alive in CR (+39)
M/30	T-ALL/refractory	F-Baltimore	16 (progression)	No	No	0	Dead of progression (+2.5)
M/53	B-ALL/CR1	F-Baltimore	17 (GVHD)	Grade 2 skin	Recurrence of GVHD after IL-2 retaking	4.48 (D7)	Relapse at 14 months Alive in CR3 (+37)
M/52	AML/CR3 (granulocytic sarcoma, second allograft)	F-Baltimore	4 (GVHD)	Grade 2 skin	Not evaluable	1,2 (D8)	Dead of hemorrhage (+2)
H/68	AML/CR1	F-Baltimore	All	Grade 2 skin	No	0.2 (D19)	Alive in CR (+32)
F/68	AML/CR1	C-Baltimore	All	No	No	2.5 (D14)	Alive in CR (+29)
F/46	MDS/active	C-Baltimore	All	Grade 2 skin	No	0.7 (D14)	Alive in CR (+28)
<b>Level 2 n=3</b>							
F/49	T lymphoma/CR2 (previously autografted)	F-Baltimore	All	Grade 2 skin	No	18.1 (D10)	Dead (SDRA) (+6)
H/25	AML/CR1	C-Baltimore	All	Grade 2 skin	No	5.5 (D7)	Alive in CR (+22)
H/51	CMML/CR1	C-Baltimore	7 (febrile aplasia/primary graft failure)	No	No	0.1 (D8)	Dead after second salvage allograft of MOF (+4)
<b>Level 3 n=6*</b>							
F/65	AML/CR1	C-Baltimore	All	Grade 2 skin	No	7.8 (D15)	Alive in CR (+14)
H/68	CMML/active	C-Baltimore	All	No	No	0.7 (D7)	Alive in CR (+14)
F/49	AML/CR1	C-Baltimore	13 (GVHD)	Grade 2 skin	Recurrence of GVHD after IL-2 retaking	2.5 (D22)	Alive in CR (+5)

**Abbreviations:** F: female; M: male; yo: years old; ALL: acute lymphoblastic leukemia; AML: acute myeloid leukemia; MDS: myelodysplastic syndrome; CMML: chronic myelo-monocytic leukemia; CR: complete remission; F-Baltimore: Baltimore regimen with fludarabine; C-Baltimore: Baltimore regimen with clofarabine instead of fludarabine; GVHD: graft-versus-host disease; DLT: dose limiting toxicity; MOF: multiple organ failure; ARDS: acute respiratory distress syndrome. \*Highest value /mm<sup>3</sup> and corresponding day (D) after the first zoledronate acid+IL-2 injection. \*Ongoing 3 pts



Table: Characteristics and outcomes of treated patients

Time points	Controls	Patients treated with Zoledronate + IL2	p Value (Wilcoxon)
	n = 7	n = 13	
Pre-SCT	21.4 [5.1-46.8]	32.1 [0-140.4]	1
D1	0.2 [0-0.9]	1 [0-4.4]	0.7
D8	0.9 [0-3]	1.7 [0-5.5]	0.3
D15	0.4 [0-1.4]	2.7 [0-7.8]	0.04
D22	0.3 [0-1]	1.6 [0-4.4]	0.04
D29	0 [0-0]	0.8 [0.1-3.6]	0.04

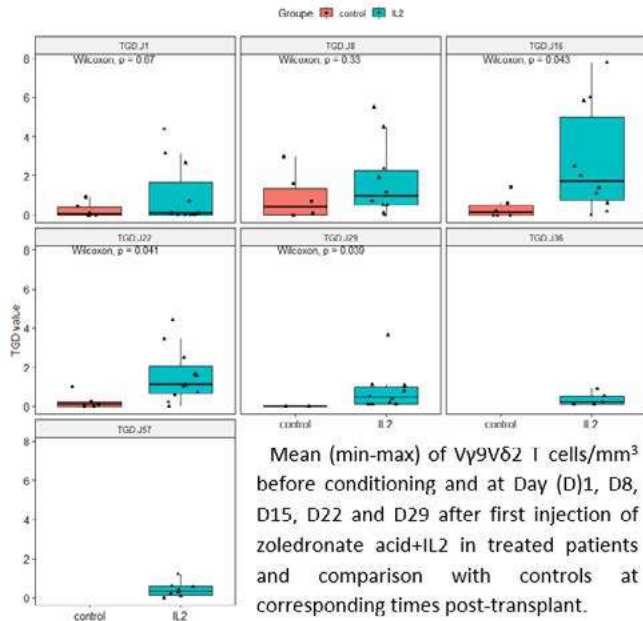


Figure: V gamma 9 V delta 2 T cells counts in treated patients and comparison with controls at corresponding times post-transplant

## CO-II-4

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

**MALARD Florent**<sup>(1)</sup>, LOSCHI Michael<sup>(3)</sup>, CLUZEAU Thomas<sup>(3)</sup>, LEGRAND Faezeh<sup>(4)</sup>, MEAR Jean-Baptiste<sup>(5)</sup>, LHOMME Faustine<sup>(5)</sup>, HUYNH Anne<sup>(6)</sup>, GUENOUNOU Sarah<sup>(6)</sup>, BOREL Cécile<sup>(6)</sup>, DESMIER Déborah<sup>(7)</sup>, MOYA Niels<sup>(7)</sup>, CHARBONNIER Amandine<sup>(8)</sup>, LEBON Delphine<sup>(8)</sup>, LABUSSIÈRE-WALLET Hélène<sup>(9)</sup>, ORVAIN Corentin<sup>(10)</sup>, CHANTEPIE Sylvain<sup>(11)</sup>, BULABOIS Claude-Eric<sup>(12)</sup>, CAMUS Vincent<sup>(13)</sup>, COUTURIER Marie-Anne<sup>(14)</sup>, CORNILLON Jérôme<sup>(15)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(16)</sup>, MEDIIVILLA Clémence<sup>(17)</sup>, CEBALLOS Patrice<sup>(19)</sup>, BEAUVAIS David<sup>(18)</sup>, BRUELLE Marion<sup>(2)</sup>, PLANTAMURA Emilie<sup>(2)</sup>, MOHTY Mohamad<sup>(1)</sup>

(1) APHP, Paris, FRANCE ; (2) MaaT Pharma, Lyon, FRANCE ; (3) CHU, Nice, FRANCE ; (4) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE ; (5) CHU, Rennes, FRANCE ; (6) IUCT Oncopole, Toulouse, FRANCE ; (7) CHU, Poitiers, FRANCE ; (8) CHU, Amiens, FRANCE ; (9) CHU Lyon Sud, Pierre-Bénite, FRANCE ; (10) CHU, Angers, FRANCE ; (11) CHU, Caen, FRANCE ; (12) CHU Grenoble Alpes, Grenoble, FRANCE ; (13) CHU - Centre Henri Becquerel, Rouen, FRANCE ; (14) CHRU, Brest, FRANCE ; (15) CHU, St Etienne, FRANCE ; (16) CHU, Nantes, FRANCE ; (17) CHU, Bordeaux, FRANCE ; (18) CHRU, Lille, FRANCE ; (19) CHU, Montpellier, FRANCE

### INTRODUCTION

Ruxolitinib has been approved as 2nd line treatment for steroid refractory acute Graft versus host disease (SR-aGvHD). However, patients with severe gastrointestinal (GI) aGvHD seem less likely to respond to ruxolitinib, have poor outcomes and limited therapeutic options.

Fecal microbiotherapy has shown promising results in several studies in refractory GI-aGvHD patients. Here we report clinical outcomes from 81 patients diagnosed with SR or dependent (SD) GI-aGvHD treated with the pooled allogeneic microbiotherapy MaaT013 in an Early Access Program (EAP) in France.

## METHODS

81 patients with SR/SD GI-aGvHD refractory to 1 to 6 treatment lines were treated with MaaT013 in the EAP. Most patients had grade III to IV aGvHD (11% grade II, 51% grade III, 38% grade IV).

For each patient, a total of 3 MaaT013 administrations were planned every 7 +/- 2 days. Each dose comprised 30g of feces in 150 mL of inoculum, from 4 to 8 healthy donors, administered by enema.

Treatment response was calculated based on aGvHD staging and grading at day 28 (D28) at the time of the EAP request.

## RESULTS

At D28, the GI-overall response rate (ORR) was 56%: 30 complete response (CR, 37%), 11 very good partial response (VGPR, 14%), 4 partial response (PR, 5%). The GI-ORR was higher in patients with lower grade aGvHD (89% in grade II, 66% in grade III, 32% in grade IV) and higher in SD versus SR patients (92% versus 49%). Including skin and liver symptoms (n=78), response rate was 49%, including 24 CR, 11 VGPR and 3 PR.

Overall survival (OS) was 51% at 6 months (M6) and 39% at M12. The median follow-up among surviving patients was 355 days (range 53-731). OS was significantly higher in patients achieving at least GI-PR at D28 (Responder, R ; n=45) compared to patients in treatment failure (Non-responder, NR ; n=35): 69% versus 28% at M6, 59% versus 14% at M12, respectively. Median survival duration in R was 451 days versus 32 days in NR.

Interestingly, aGvHD response was improved in the subgroup of 31 patients previously treated with ruxolitinib as 2nd line and MaaT013 as 3rd line (65% D28 GI-ORR, OS M6 55% and 49% M12 and 74% versus 15% at M6 and 74% versus 0% at M12 for R and NR respectively).

MaaT013 displayed a good safety profile in the EAP population: 20 pharmacovigilance cases were reported in 18 patients: sepsis in 11 patients, *C. difficile* colitis in 2, *E. coli* osteoarthritis in 1, *G. silvicola* in stools from 1, *P. aeruginosa* sinusitis in 1, appearance of air bubbles in the mesorectum in 1, respiratory distress 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.

47 deaths have been reported: GvHD in 21 patients, severe infection in 13, relapse of underlying malignancy in 6, COVID-19 in 3, hemorrhage during surgery in 1, neurological complications post allo-HCT in 1, and cardiac arrest in 2 patients. No causality link with MaaT013 administration has been identified.

## CONCLUSION

Overall, EAP clinical data showed that MaaT013 was safe and effective for the treatment of SR/SD-GI-aGvHD especially in patients having previously received ruxolitinib. Interestingly, GI-response to aGvHD correlates with increased OS, 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)

Patient characteristics		Treated patients (N=81)	
Gender, n (%)	Male	40 (49%)	
	Female	41 (51%)	
Age at first MesT013 administration (years)	Median [range]	38 (18;73)	
Time between aGVHD diagnosis and first MesT013 dose, days	Median [range]	35 (8;440)	
Number of previous lines of treatment, n	Median [range]	2 [1;6]	
Steroid status	Steroid refractory-aGVHD	68 (84%)	
	Steroid dependent-aGVHD	13 (16%)	
Type of aGVHD	Classical	62 (77%)	
	Late onset	12 (15%)	
	Overlap syndrome	7 (9%)	
aGVHD grading (MAGIC), n (%)	I	0	
	II	9 (11%)	
	III	41 (51%)	
	IV	31 (38%)	
GVHD organ involvement at EAP inclusion	GI only	48 (59%)	
	GI + skin	19 (23%)	
	GI + liver	3 (4%)	
	GI + skin + liver	3 (4%)	
	Missing data for skin and liver	8 (10%)	
Stage skin aGVHD	Stage 0	33 (63%)	
	Stage 1	13 (16%)	
	Stage 2	6 (7%)	
	Stage 3	3 (4%)	
	Stage 4	0	
	Missing data	6 (7%)	
Stage liver aGVHD	Stage 0	67 (83%)	
	Stage 1	4 (5%)	
	Stage 2	2 (2%)	
	Stage 3	0	
	Stage 4	0	
	Missing data	8 (10%)	
Stage gut aGVHD	Stage 0	0	
	Stage 1	9 (11%)	
	Stage 2	18 (22%)	
	Stage 3	23 (28%)	
	Stage 4	31 (38%)	
<b>Results:</b>			
GI response at D28		All patients (n=81)	Ruxolitinib refractory patients who received MesT013 as 3 <sup>rd</sup> line (N=31)
	ORR, n (%)	45 (56%)	20 (65%)
	CR, n (%)	30 (37%)	19 (61%)
	VGPR, n (%)	11 (14%)	1 (3%)
	PR, n (%)	4 (5%)	0
Overall survival		All patients (n=80)	Ruxolitinib refractory patients who received MesT013 as 3 <sup>rd</sup> line (N=30)
	M6		
	All patients	51%	55%
	Responders	69%	74%
	Non-responders	28%	15%
M12			
All patients	39%	49%	
Responders	59%	74%	
Non-responders	14%	0%	

Abbreviations: GI: gastrointestinal; aGVHD: acute graft-versus-host-disease; M: month; D: day; ORR: overall response rate; CR: complete response; VGPR: very good partial response; PR: partial response.

### Baseline characteristics and efficacy results of treated EAP patients

## CO-II-5

# A PROSPECTIVE PHASE 2 STUDY TESTING HIGH DOSE POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE AS A SOLE GVHD PROPHYLAXIS AFTER MATCHED BALTIMORE-BASED REDUCES-INTENSITY CONDITIONING PERIPHERAL BLOOD ALLOTRANSPLANTS.

LE BOURGEOIS Amandine<sup>(1)</sup>, JULLIEN Maxime<sup>(1)</sup>, GARNIER Alice<sup>(1)</sup>, PETERLIN Pierre<sup>(1)</sup>, BÉNÉ Marie C<sup>(1)</sup>, GUILLAUME Thierry<sup>(1)</sup>, **CHEVALLIER Patrice<sup>(1)</sup>**

(1) CHU Nantes Hôtel Dieu, Nantes, FRANCE

This was a prospective non randomized interventional monocentric phase 2 study with the main objective to demonstrate the feasibility and the safety of using only post-transplant cyclophosphamide (PTCY, 2 days at 50 mg/Kg/day) as a sole graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis (without cyclosporine A and mycophenolate mofetyl) in adult patients receiving a Baltimore-based reduced intensity conditioning (RIC) peripheral blood (PB) allogeneic stem cell transplantation (Allo-SCT) with a matched related or unrelated donor. Patients have to be included step by step (3, 3, 6, 15, 15, 17) for a total of 59 evaluable patients (meaning having received PTCY)



in order to stop the protocol soon enough in case of excessive rate of cortico-resistant grade 3-4 severe acute GVHD. Because of high rate of grade 2-4 acute GVHD observed amid the first 27 patients, the protocol was amended and one day of antithymoglobuline (ATG, 2.5 mg/kg) was associated with PTCY thereafter. A total of 38 patients (male n=12, female n=12, median age: 58 years old, range 26-70) were eventually included as the trial has to be stopped prematurely because of an unacceptable grade 3-4 acute GVHD rate. There were 31 patients with myeloid disease and 7 with lymphoid disease. The donor was related in 12 and unrelated in 26 patients. Two graft failures occurred. With a median follow-up of 29.6 months, 2-year overall survival, disease-free survival and GVHD-free relapse-free survival (GRFS) were respectively 65.4% (95%CI: 51-82), 62.1% (95%CI: 48-79) and 46.9% (95%CI: 33-66). Cumulative Incidence (CI) of grade 2-4 and 3-4 acute GVHD at day 100 were 52.6% (95%CI: 33.8-66.1%) and 21.1% (95%CI: 7.0-33.0%), respectively. The CI of moderate/severe chronic GVHD was 15.7% (95%CI: 2.0-27.6%) at 2 years. No factors were predictable of GRFS, acute grade 2-4 or grade 3-4 acute GVHD or chronic GVHD by multivariate analysis in this cohort. Addition of ATG to PTCY do not influence neither acute GVHD nor chronic GVHD or GRFS. In conclusion, despite paradoxically good survivals, especially GRFS, this study failed to demonstrate that PTCY (+-ATG) alone can be used for RIC PB Allo-SCT with matched donors. Other combinations should be tested to try to avoid long-term prescription of immunosuppressive drugs following the graft in this setting.

### CO-III-1

## COMPARISON OF BONE MARROW VERSUS PERIPHERAL BLOOD VERSUS PERIPHERAL BLOOD AND ANTI-THYMOCYTE GLOBULIN IN HAPLOIDENTICAL HEMATOPOIETIC STEM CELLS TRANSPLANTATION WITH POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE AS GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE PROPHYLAXIS

**LACAN Claire**<sup>(1)</sup>, LAMBERT Jérôme<sup>(2)</sup>, FORCADE Edouard<sup>(3)</sup>, YAKOUB AGHA Ibrahim<sup>(4)</sup>, ROBIN Marie<sup>(5)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(6)</sup>, LABUSSIÈRE-WALLET Hélène<sup>(7)</sup>, BULABOIS Cédric<sup>(8)</sup>, FRANCOIS Sylvie<sup>(9)</sup>, CEBALLOS Patrice<sup>(10)</sup>, DECONINCK Eric<sup>(11)</sup>, CHARBONNIER Amandine<sup>(12)</sup>, CHALANDON Yves<sup>(13)</sup>, BERNARD Marc<sup>(14)</sup>, LIOURE Bruno<sup>(15)</sup>, RUBIO Marie-Thérèse<sup>(16)</sup>, TURLURE Pascal<sup>(17)</sup>, MAERTENS Johan<sup>(18)</sup>, HUYNH Anne<sup>(19)</sup>, LOSCHI Michael<sup>(30)</sup>, BAY Jacques-Olivier<sup>(20)</sup>, GUILLERM Gaelle<sup>(21)</sup>, CONTENTIN Nathalie<sup>(22)</sup>, CASTILLA-LLORENTE Cristina<sup>(32)</sup>, POIRE Xavier<sup>(23)</sup>, CHANTEPIE Sylvain<sup>(24)</sup>, MAILLARD Natacha<sup>(25)</sup>, BEGUIN Yves<sup>(26)</sup>, SUAREZ Felipe<sup>(27)</sup>, CORNILLON Jérôme<sup>(28)</sup>, MALFUSON Jean-Valère<sup>(29)</sup>, LEROUX Clémentine<sup>(2)</sup>, JACQUE Nathalie<sup>(1)</sup>, DEVILLIER Raynier<sup>(31)</sup>, NGUYEN Stéphanie<sup>(1)</sup>

(1) Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, FRANCE ; (2) Université de Paris Cité, Paris, FRANCE ; (3) CHU, Bordeaux, FRANCE ; (4) CHRU, Lille, FRANCE ; (5) Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE ; (6) CHU, Nantes, FRANCE ; (7) CHU, Lyon, FRANCE ; (8) CHU, Grenoble, FRANCE ; (9) CHU, Angers, FRANCE ; (10) CHU, Montpellier, FRANCE ; (11) CHU, Besançon, FRANCE ; (12) CHU, Amiens, FRANCE ; (13) Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, SUISSE ; (14) CHU, Rennes, FRANCE ; (15) ICANS, Strasbourg, FRANCE ; (16) CHRU, Nancy, FRANCE ; (17) CHU, Limoges, FRANCE ; (18) Universitair Ziekenhuis, Louvain, BELGIQUE ; (19) IUCT Oncopole, Toulouse, FRANCE ; (20) CHU, Clermont Ferrand, FRANCE ; (21) CHU, Brest, FRANCE ; (22) Centre Henri Becquerel, Rouen, FRANCE ; (23) Université catholique de Louvain, Louvain, BELGIQUE ; (24) CHU, Caen, FRANCE ; (25) CHU, Poitiers, FRANCE ; (26) CHU, Liège, BELGIQUE ; (27) Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, FRANCE ; (28) Institut de Cancérologie et d'Hématologie, Saint Etienne, FRANCE ; (29) HIA Percy, Clamart, FRANCE ; (30) CHU, Nice, FRANCE ; (31) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE ; (32) Institut Gustave Roussy, Villejuif, FRANCE

### BACKGROUND

The use of a mobilized peripheral blood stem cells (PB) or bone marrow (BM) graft in the setting of haploidentical donor hematopoietic stem cell transplantation (SCT) with post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy) for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis is debated. In addition, the value of adding anti-lymphocyte serum is unknown.

#### Patients and methods

1343 adult patients received an unmanipulated haplo-identical familial donor transplant at 37 French centers from May 2012 to December 2019 for the treatment of a hematologic malignancy. 371 patients (27.6%) received BM, 776 (57.7%) received PB without ATG and 197 (14.7%) received PB+ATG. A propensity score was used to make the different groups studied comparable in this retrospective registry study.

### RESULTS

Median follow-up was 28.4 months. Extensive chronic GVHD, engraftment and platelet recovery were similar in the 3 groups. Grades II-IV and III-IV aGVHD were lower in the BM group than in the PB group (respectively 28% vs 38% for aGVHD II-IV, p=0.001 ; 7% vs 16% for aGVHD III-IV, p=0.0006). Grades III-IV aGVHD and TRM were lower in the BM group than in the PB+ATG group (respectively 7% vs 18% for aGVHD III-IV, p=0.0006 ; 19% vs. 31% for TRM, p=0.004). All outcomes were similar in the PB and PB+ATG groups. In the acute leukemia and myeloid disease subgroup receiving nonmyeloablative Baltimore-type conditioning, the risk of relapse was twice as great with BM graft (51%, range [39-64%]) as with PB graft (23%, range [15-30%]). Conversely, the risk of aGVHD was twice as great with a PB transplant (40% for aGVHD II-IV ; 14% for aGVHD III-IV) than with a BM graft (21% for aGVHD II-IV ; 8% for aGVHD III-IV), resulting in comparable OS (48%, range [37-64%] and 57%, range [49-67%] for BM and PB respectively) and GRFS (25%, range [17-40%] and 38%, range [31-48%] for BM and PB respectively). On the other hand, with intensified conditioning, the

risk of relapse became similar with PB and BM but the risk of aGVHD III-IV remained higher with PB than with BM graft (HR=2 ; range [1.17-3.44], p=0.012), resulting in a trend towards higher TRM (HR=1.35 ; range [0.91-2.01] ; p=0.14).

## CONCLUSIONS

We confirm in this large retrospective study that the risk of aGVHD is increased after PB versus BM graft use, regardless of conditioning intensity or type of hemopathy. The addition of ATG does not benefit the procedure. Using a PB graft for patients with acute leukemia or myeloid diseases and receiving non myeloablative conditioning reduce the risk of relapse but increase the risk of acute GVHD.

### Bibliographie

1. Lown RN, Marsh SGE, Switzer GE, Latham KA, Madrigal JA, Shaw BE. Ethnicity, length of time on the register and sex predict donor availability at the confirmatory typing stage. *Bone Marrow Transplant.* avr 2014;49(4):525?31.
2. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med.* 22 oct 1998;339(17):1186?93.
3. Nguyen S, Dhedin N, Vernant JP, Kuentz M, Al Jijakli A, Rouas-Freiss N, et al. NK-cell reconstitution after haploidentical hematopoietic stem-cell transplantations: immaturity of NK cells and inhibitory effect of NKG2A override GvL effect. *Blood.* 15 mai 2005;105(10):4135?42.
4. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mai 2005;23(15):3447?54.
5. Bethge WA, Faul C, Bornhäuser M, Stuhler G, Beelen DW, Lang P, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update. *Blood Cells Mol Dis.* févr 2008;40(1):13?9.
6. Federmann B, Bornhauser M, Meisner C, Kordelas L, Beelen DW, Stuhler G, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. *Haematologica.* oct 2012;97(10):1523?31.
7. Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W, et al. Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* févr 2009;15(2):257?65.
8. Wang Y, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Zhang XH, Han W, et al. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center. *Cancer.* 1 mars 2013;119(5):978?85.
9. Kanakry CG, Ganguly S, Zahurak M, Bolaños-Meade J, Thoburn C, Perkins B, et al. Aldehyde dehydrogenase expression drives human regulatory T cell resistance to posttransplantation cyclophosphamide. *Sci Transl Med.* 13 nov 2013;5(211):211ra157.
10. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* juin 2008;14(6):641?50.
11. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood.* 14 juill 2011;118(2):282?8.
12. Raiola A, Dominiotto A, Varaldo R, Ghiso A, Galaverna F, Bramanti S, et al. Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* févr 2014;49(2):190?4.
13. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2013;31(10):1310?6.
14. Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, Bayraktar UD, Jiang Y, Bassett R, et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* déc 2012;18(12):1835?44.
15. Bacigalupo A, Dominiotto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. *Bone Marrow Transplant.* juin 2015;50 Suppl 2:S37-39.
16. Dreger P, Sureda A, Ahn KW, Eapen M, Litovich C, Finel H, et al. PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Adv.* 12 févr 2019;3(3):360?9.
17. Ahmed S, Kanakry JA, Ahn KW, Litovich C, Abdel-Aziz H, Aljurf M, et al. Lower Graft-versus-Host Disease and Relapse Risk in Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Haploidentical versus Matched Sibling Donor Reduced-Intensity Conditioning Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* sept 2019;25(9):1859?68.
18. Nakamae H, Fujii K, Nanno S, Okamura H, Nakane T, Koh H, et al. A prospective observational study of immune reconstitution following transplantation with post-transplant reduced-dose cyclophosphamide from HLA-haploidentical donors. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* déc 2019;32(12):1322?32.
19. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1 sept 2009;10(9):855?64.
20. Mohty M, Labopin M, Balère ML, Socié G, Milpied N, Tabrizi R, et al. Antithymocyte globulins and chronic graft-vs-host disease

- after myeloablative allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donors: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Leukemia*. nov 2010;24(11):1867?74.
21. Socié G, Schmoor C, Bethge WA, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood*. 9 juin 2011;117(23):6375?82.
  22. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, Guidi S, Alessandrino PE, di Bartolomeo P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 15 nov 2001;98(10):2942?7.
  23. Law AD, Salas MQ, Lam W, Michelis FV, Thyagu S, Kim DDH, et al. Reduced-Intensity Conditioning and Dual T Lymphocyte Suppression with Antithymocyte Globulin and Post-Transplant Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplants for Hematological Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. nov 2018;24(11):2259?64.
  24. Peric Z, Mohty R, Bastos J, Brissot E, Battipaglia G, Belhocine R, et al. Thiotepa and antithymocyte globulin-based conditioning prior to haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide in high-risk hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. avr 2020;55(4):763?72.
  25. Salas MQ, Prem S, Atenafu EG, Datt Law A, Lam W, Al-Shaibani Z, et al. Dual T-cell depletion with ATG and PTCy for peripheral blood reduced intensity conditioning allo-HSCT results in very low rates of GVHD. *Bone Marrow Transplant*. sept 2020;55(9):1773?83.
  26. Alanazi W, Chen S, Lipton JH, Kim DD, Viswabandya A, Kumar R, et al. Post-Transplant Cyclophosphamide Combined with Anti-Thymocyte Globulin as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Acta Haematol*. 2021;144(1):66?73.
  27. Mussetti A, De Philippis C, Carniti C, Bastos-Oreiro M, Gayoso J, Cieri N, et al. CD3+ graft cell count influence on chronic GVHD in haploidentical allogeneic transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. déc 2018;53(12):1522?31.
  28. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Gülbas Z, Koc Y, Blaise D, et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cells in haploidentical transplants using posttransplantation cyclophosphamide. *Cancer*. 2018;124(7):1428?37.
  29. Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. janv 2013;19(1):117?22.
  30. Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, Kakihana K, Ota S, Matsuo K, et al. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. sept 2015;21(9):1646?52.
  31. Raj K, Pagliuca A, Bradstock K, Noriega V, Potter V, Streetly M, et al. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juin 2014;20(6):890?5.
  32. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, et al. Total Body Irradiation-Based Myeloablative Haploidentical Stem Cell Transplantation Is a Safe and Effective Alternative to Unrelated Donor Transplantation in Patients Without Matched Sibling Donors. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juill 2015;21(7):1299?307.
  33. Bashey A, Zhang X, Jackson K, Brown S, Ridgeway M, Solh M, et al. Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. janv 2016;22(1):125?33.
  34. Cieri N, Greco R, Crucitti L, Morelli M, Giglio F, Levati G, et al. Post-transplantation Cyclophosphamide and Sirolimus after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using a Treosulfan-based Myeloablative Conditioning and Peripheral Blood Stem Cells. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. août 2015;21(8):1506?14.
  35. Nagler A, Dholaria B, Labopin M, Savani BN, Angelucci E, Koc Y, et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cell graft in T-cell-replete haploidentical transplantation in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. oct 2020;34(10):2766?75.
  36. Devillier R, Legrand F, Rey J, Castagna L, Fürst S, Granata A, et al. HLA-Matched Sibling versus Unrelated versus Haploidentical Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Donor Comparison. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juill 2018;24(7):1449?54.
  37. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljithawi OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 20 août 2015;126(8):1033?40.
  38. Bashey ZA, Zhang X, Brown S, Jackson K, Morris LE, Holland HK, et al. Comparison of outcomes following transplantation with T-replete HLA-haploidentical donors using post-transplant cyclophosphamide to matched related and unrelated donors for patients with AML and MDS aged 60 years or older. *Bone Marrow Transplant*. juin 2018;53(6):756?63.
  39. Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, El Cheikh J, Sarina B, et al. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mai 2014;20(5):724?9.
  40. Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, El Cheikh J, Sarina B, et al. Bone Marrow Compared with Peripheral Blood Stem Cells for Haploidentical Transplantation with a Nonmyeloablative Conditioning Regimen and Post-transplantation Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 mai 2014;20(5):724?9.
  41. Bradstock K, Bilton I, Kwan J, Blyth E, Micklethwaite K, Huang G, et al. Influence of Stem Cell Source on Outcomes of Allogeneic

- Reduced-Intensity Conditioning Therapy Transplants Using Haploidentical Related Donors. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* sept 2015;21(9):1641?5.
42. O'Donnell PV, Eapen M, Horowitz MM, Logan BR, DiGilio A, Brunstein C, et al. Comparable outcomes with marrow or peripheral blood as stem cell sources for hematopoietic cell transplantation from haploidentical donors after non-ablative conditioning: a matched-pair analysis. *Bone Marrow Transplant.* déc 2016;51(12):1599?601.
43. Bashey A, Zhang MJ, McCurdy SR, St Martin A, Argall T, Anasetti C, et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 sept 2017;35(26):3002?9.
44. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, Castagna L, Dominiotto A, Blaise D, et al. Influence of donor type, stem cell source and conditioning on outcomes after haploidentical transplant for lymphoma - a LWP-EBMT study. *Br J Haematol.* mars 2020;188(5):745?56.
45. Mariotti J, Devillier R, Bramanti S, Giordano L, Sarina B, Furst S, et al. Peripheral Blood Stem Cells versus Bone Marrow for T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide in Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* sept 2019;25(9):1810?7.
46. Yu X, Liu L, Xie Z, Dong C, Zhao L, Zhang J, et al. Bone marrow versus peripheral blood as a graft source for haploidentical donor transplantation in adults using post-transplant cyclophosphamide-A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* janv 2019;133:120?8.

## CO-III-2

### RECENT RESULTS OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR THALASSEMIA IN FRANCE : IMPROVED THALASSEMIA FREE SURVIVAL AND FREQUENT MIXED CHIMERISM FOR PATIENTS TREATED FROM 2008 TO 2018.

**ROSSI Marica**<sup>(1)</sup>, SZEPEWOSKI Sarah<sup>(2)</sup>, YAKOUBEN Karima<sup>(3)</sup>, PAILLARD Catherine<sup>(4)</sup>, SIRVENT Anne<sup>(5)</sup>, NEVEN Bénédicte<sup>(6)</sup>, PEGON Charline<sup>(7)</sup>, PIGUET Christophe<sup>(8)</sup>, THOMAS Caroline<sup>(9)</sup>, JUBERT Charlotte<sup>(10)</sup>, ROBIN Marie<sup>(11)</sup>, DHÉDIN Nathalie<sup>(12)</sup>, PONDARRÉ Corinne<sup>(13)</sup>, DUMESNIL DE MARICOURT Cécile<sup>(14)</sup>, BERCEANU Ana<sup>(15)</sup>, SIMON Pauline<sup>(16)</sup>, MARCAIS Ambroise<sup>(17)</sup>, POIRÉE Marilyne<sup>(18)</sup>, GANDEMER Virginie<sup>(19)</sup>, PLANTAZ Dominique<sup>(20)</sup>, LOUNDOU Anderson<sup>(21)</sup>

(1) Centre de référence de la thalassémie, CHU La Timone, Marseille, FRANCE ; (2) Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU La Timone, Marseille, FRANCE ; (3) Service d'hématologie pédiatrique, CHU Robert Debré, Paris, FRANCE ; (4) Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU Hautepierre, Strasbourg, FRANCE ; (5) Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU, Montpellier, FRANCE ; (6) Service d'immuno-hématologie pédiatrique, CHU Necker, Paris, FRANCE ; (7) Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU Estaing Hospital, Clermont-Ferrand, FRANCE ; (8) Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU mère-enfant de Limoges, Limoges, FRANCE ; (9) Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU, Nantes, FRANCE ; (10) Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU Pellegrin, Bordeaux, FRANCE ; (11) Service d'hématologie-greffe, CHU Saint-Louis, Paris, FRANCE ; (12) Service hématologie adolescents et jeunes adultes, CHU Saint-Louis, Paris, FRANCE ; (13) Centre de référence de la drépanocytose, Centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, FRANCE ; (14) Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU Charles Nicolle, Rouen, FRANCE ; (15) Service d'hématologie adulte, CHU Jean Minoz, Besançon, FRANCE ; (16) Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU Jean Minoz, Besançon, FRANCE ; (17) Service d'hématologie adulte, CHU Necker, Paris, FRANCE ; (18) Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU, Nice, FRANCE ; (19) Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU Pontchaillou, Rennes, FRANCE ; (20) Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU, Grenoble, FRANCE ; (21) Unité d'épidémiologie et de recherche clinique, DRRC/AP-HM Faculté de Médecine, Marseille, FRANCE

#### INTRODUCTION AND OBJECTIVE

Transfusion-dependent thalassemia (TDT) is a severe genetic anemia for which allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only curative treatment currently available. The use of matched sibling donor (MSD) with myeloablative conditioning (MAC) regimen based on Busulfan (Bu) and Cyclophosphamide (Cy) remained until recently the standard of care despite increasing use of reduced toxicity conditioning regimens.

The aim of this study was to describe the outcomes of recent HSCT in TDT patients who mostly received Bu-based MAC regimen with anti-thymocytes globulins (ATG), with a focus on anemia correction, donor chimerism and early conditioning regimen-related toxicities.

#### STUDY DESIGN

We conducted a national multicentric retrospective study using the ProMISe database (EBMT) including all adults or children with TDT who underwent HSCT between January 2008 and December 2018.

#### RESULTS

Sixty-three patients ( $\beta$ -thalassemia, n=59, 94%) were included in 15 centers, which represents 78% of all TDT patients transplanted during this period in France. HSCT was performed at a median age of 6 years (Q1-Q3: 3-9) most often from a MSD (n=53, 84%) using



mostly bone marrow (n=51, 81%) or cord blood (n=11,17%). All patients received Bu-based MAC regimens, mainly BuCy200, and high dose of ATG (Thymoglobulin 20 mg/kg) (n=51, 81%). Median follow-up was 5 years (Q1-Q3: 3-8). Two-years overall-survival was 95% (CI95 : 89.9-100) with 3 deaths related to early toxicity. Two-years thalassemia free-survival (TFS) was 93.6% (CI95: 88.1-99.8) with only one graft rejection. At last follow-up, all 59 survivors without graft rejection were independent of red blood cell transfusions with a median hemoglobin level of 11.6 g/dL (Q1-Q3: 10.7-12.6). In multivariate analysis, hemoglobin value at last follow-up was significantly associated with donor thalassemia carrier status, whole-blood donor chimerism, recipient age and sex. The frequency of mixed chimerism (MC, i.e chimerism < 95% of donor cells) was high and increased with time, accounting for 28% of patients (n=17) at 2 months post-HSCT and 46% (n=28) at last follow-up. MC appeared to be stable at long-term follow-up, even in the 5 patients with MC3 (chimerism <75% of donor cells). Viral replication, mainly CMV and EBV, was present in 67% of patients (n=42) and was the most common early toxicity after HSCT. Rates of acute GVHD  $\geq$  grade II (9%, n=5) and chronic GVHD  $\geq$  grade 2 (6%, n=4) were low.

## CONCLUSION

We report an excellent TFS despite a very high frequency of persistent MC after HSCT using Bu-based MAC regimens in TDT patients transplanted in France between 2008 and 2018. If MC is partly explained by HSCT modalities, such as bone marrow or cord blood stem cell sources from MSD performed at a young age, it is also possibly due to the high dose of ATG used. MC appeared to remain stable as no delayed graft rejection occurred and all survivors remained transfusion-independent at last follow-up with satisfactory hemoglobin values. In hemoglobinopathies, chimerism is an important outcome which needs to be monitored during long-term follow-up.

## CO-III-3

### AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANT IN 2ND LINE DLBCL IN 2022, STILL THE STANDARD OF CARE? A MONOCENTRIC EXPERIENCE.

COLLIGNON Aude<sup>(1)</sup>, NOEL Robin<sup>(1)</sup>, BOUCHACOURT Benjamin<sup>(1)</sup>, SFUMATO Patrick<sup>(1)</sup>, HARBI Samia<sup>(1)</sup>, BRISOU Gabriel<sup>(1)</sup>, INCHIAPPA Luca<sup>(1)</sup>, DEVILLIER Raynier<sup>(1)</sup>, GRANATA Angela<sup>(1)</sup>, CALLEJA Anne<sup>(1)</sup>, MOREL Guillaume<sup>(1)</sup>, CALMELS Boris<sup>(1)</sup>, PAGLIARDINI Thomas<sup>(1)</sup>, FURST Sabine<sup>(1)</sup>, REICHERT Thibaut<sup>(1)</sup>, SCHIANO DE COLELLA Jean-Marc<sup>(1)</sup>, BLAISE Didier<sup>(1)</sup>, CHABANNON Christian<sup>(1)</sup>, **MONTES DE OCA Catalina<sup>(1)</sup>**

(1) Ipc, Marseille, FRANCE

## INTRODUCTION

Salvage chemotherapy followed by high dose consolidation chemotherapy supported with autologous stem cell transplantation (ASCT) remains the standard of care for fit patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) under 70 yo. With the advent of autologous CAR T cells targeting CD19 in second line of treatment, the place of ASCT must be redefined based on robust clinical data to offer candidate patients their best available treatment. As part of this “choose wisely” approach, we report the outcomes of patients receiving ASCT as consolidation therapy at our center over the last ten years.

## METHODS

This monocentric retrospective study included: 1) R/R DLBCL 2) response to salvage therapy according to Deauville score. 3) ASCT between 2010 and 2020 4) Conditioning regimen with BEAM or Bendamustine-Eam.

The patients were stratified according to the NCCN-IPI in 2 groups: low risk (NCCN-IPI $\leq$ 3) and high risk (NCCN-IPI>3). Univariate analysis included age, aalPI, NCCN IPI and disease status pre ASCT. Multivariate analysis included disease status pre ASCT and NCCN-IPI.

## RESULTS

Ninety eight patients with a median age of 57 yo (26-71) were included. Most of them were primary refractory (52 patients, 53%). Patients received a median number of 2 lines of chemotherapy (2-4) before ASCT. At time of reinjection, all were in response (78% were in complete response (CR) and 22% in partial response (PR). With a median follow up of 42 months (33-60), 3 year progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were 68% and 82% respectively, and 3 year cumulative incidence of relapse (CIR) was 27%. In the whole group, 12 month NRM was 2%. Age was not associated with an increased risk of NRM (SHR 2.3 95CI [0.44-12.24], p=0.3). Three year PFS and OS were significantly higher in patients who underwent ASCT in CR (74% vs. 43% and 88% vs 61%, p< 0.001 respectively). This was confirmed by multivariate analysis (HR 3.08 95CI [1.50,6.29], p=0.002 for PFS and HR 5.4 95CI [1.99-14.65 ], p=0.0009 for OS).

Disease status at the time of ASCT and NCCN IPI >3 were strongly associated with PFS and OS. Three year PFS was 71% in CR and NCCN IPI  $\leq$ 3 vs. 17% in PR and NCCNIPI >3 (HR 5.62 95CI [2.03-15.54], p<.001) and 3 year OS was 86% in CR and NCCN IPI  $\leq$ 3 vs. 17% in PR and NCCNIPI >3 (HR 16.15 95CI [4.87-53.57], p<.001). Outcomes of the primary refractory group were similar to the others (3 years PFS 66% vs. 70%, p=0.56, 3 years OS 90% vs 75%, p= 0.077)

## CONCLUSION

ASCT provides good disease control with few toxicity and remains a valid option in 2nd line DLBCL until 70 years of age. Disease status

before ASCT remains the most relevant parameter to predict survival, and should be incorporated in treatment decision algorithms to elect the optimal treatment sequence. Questions remain about the best strategy for patients in PR before ASCT.

According to our results, given the unfavorable prognosis of the group of patients in PR and NCCN IPI  $\geq 3$  could be the subgroup of patients that would most certainly benefit from CART cells.

In conclusion, the best 2nd line strategy between ASCT and CAR T cells should be decided according to response quality, the access to CAR T cells program and economic impact. Moreover the combination of pre treatment prognostic factors (NCCN IPI) and pre-ASCT response to treatment could be even more helpful to choose the best consolidation treatment

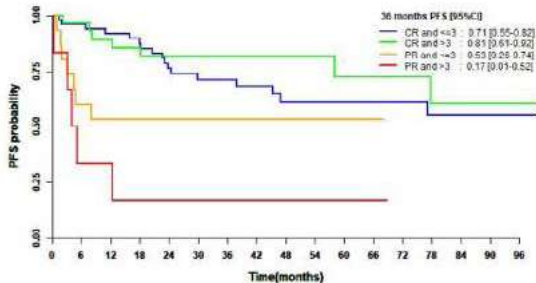


Figure 1. Progression free survival (PFS) according to response at the time of ASCT and NCCN IPI.

Survival curves of patients according to response at the time of ASCT and NCCN IPI. PFS = progression free survival.

## CO-III-4

### OUTCOMES OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEMCELL TRANSPLANTATION FOR CONGENITAL AMEGAKARYOCYTIC THROMBOCYTOPENIA, APDWP/EBMT STUDY

ALDEBERT Clémence<sup>(1)</sup>, **FAHD Mony**<sup>(1)</sup>, GALIMARD Jacques-Emmanuel<sup>(2)</sup>, GHEMLAS Ibrahim A.<sup>(3)</sup>, ZECCA Marco<sup>(4)</sup>, SILVA Juliana<sup>(5)</sup>, MOHSENY Alexander<sup>(6)</sup>, KUPESIZ Alphan<sup>(7)</sup>, HAMLADJI Rose-Marie<sup>(8)</sup>, MIRANDA Nuno<sup>(9)</sup>, GUNGOR Tayfun<sup>(10)</sup>, WYNN Robert.F.<sup>(11)</sup>, MERLI Pietro<sup>(12)</sup>, SUNDIN Mikael<sup>(13)</sup>, FARACI Maura<sup>(14)</sup>, DÍAZ-DE-HEREDIA Cristina<sup>(15)</sup>, BURKHARDT Birgit<sup>(16)</sup>, BORDON Victoria<sup>(17)</sup>, JUBERT Charlotte<sup>(18)</sup>, BADER Peter<sup>(19)</sup>, IFVERSEN Marianne<sup>(20)</sup>, HERRERA ARROYO Concepcion<sup>(21)</sup>, MAXIMOVA Natalia<sup>(22)</sup>, RIESCO Susana<sup>(23)</sup>, STEIN Jerry<sup>(24)</sup>, DALISSIER Arnaud<sup>(2)</sup>, LOCATELLI Franco<sup>(25)</sup>, KALWAK Krzysztof<sup>(26)</sup>, DALLE Jean-Hugues<sup>(1)</sup>, CORBACIOGLU Selim<sup>(27)</sup>

(1) Robert-Debré hospital, GHU APHP Nord-Université Paris-Cité, Paris, FRANCE ; (2) EBMT Statistical Unit, Sorbonne University, Saint-Antoine Hospital, AP-HP, INSERM UMRs 938, Paris, FRANCE ; (3) King Faisal Specialist Hospital & Research Centre (Paeds), Riyadh, ARABIE SAOUDITE ; (4) Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ITALIE ; (5) Great Ormond Street Hospital, London, ROYAUME-UNI ; (6) Willem-Alexander Children's Hospital, Leiden University Medical Center, Leiden, PAYS-BAS ; (7) Akdeniz University Medical School, Antalya, TURQUIE ; (8) Centre Pierre Et Marie Curie, Alger, ALGERIE ; (9) Instituto Portugues de Oncologia, Lisboa, PORTUGAL ; (10) The Hospital of the Eleonore Foundation University Children's Hospital, Zurich, SUISSE ; (11) Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, ROYAUME-UNI ; (12) IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, ITALIE ; (13) Astrid Lindgren Children's Hospital, Karolinska University Hospital and Division of Pediatrics, CLINTEC, Karolinska Institutet, Stockholm, SUEDE ; (14) RCCS Institute G. Gaslini, Genova, ITALIE ; (15) Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, ESPAGNE ; (16) University Hospital Muenster, Münster, ALLEMAGNE ; (17) Ghent University Hospital, Ghent, BELGIQUE ; (18) CHU Bordeaux, Groupe Hospitalier Pellegrin-Enfants, Bordeaux, FRANCE ; (19) Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, ALLEMAGNE ; (20) Copenhagen University, Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, DANEMARK ; (21) Reina Sofia University Hospital, IMIBIC, University of Cordoba, Cordoba, ESPAGNE ; (22) Institute for Maternal and Child Health - IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, ITALIE ; (23) Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, ESPAGNE ; (24) Schneider Children's Medical Center of Israel, Petach Tikva, ISRAEL ; (25) IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, ITALIE ; (26) Wroclaw Medical University, Wroclaw, POLOGNE ; (27) University of Regensburg, Regensburg, ALLEMAGNE

## BACKGROUND

Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT) is a rare inherited bone marrow failure syndrome, which is characterized by severe thrombocytopenia at birth without predictive stigmata and by risk for progression into aplastic anemia and myeloid malignancy. CAMT is caused by a mutation of the thrombopoietin (THPO) receptor, c-Mpl. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is currently the only potentially curative treatment option. The outcomes of transplanted patient for CAMT have not been well described.

## DESIGN/METHOD

We conducted an EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) registry-based retrospective study in patients diagnosed with CAMT receiving an allogeneic HSCT.

## RESULTS

66 patients with CAMT could be included who were transplanted between 1998 and 2020. The median age at diagnosis was 1.3 years (0.1-2.8). The mutation was identified in 18 patients and absent in 7 patients. For the remaining patients, genetic testing was not performed. The median age at transplant was 3.2 years (0.3-13). The median year of transplant is 2013. Bone marrow (BM) was the main stem cell source (59%) followed by peripheral blood (PB) (27%) and cord blood (CB (12%)) with 1 BM+CB from the same donor. The predominant donor type was HLA-matched (65% with matched-sibling donor (MSD) 34.8%, unrelated donor (UD) 10/10 22.7%, matched other relative 4.5% and umbilical cord blood (UCB) 6/6 3%), followed by UD < 10/10 (15.1%), then the UCB< 6/6 (9%) then haploidentical (7.5%) and UD missing HLA (3%). The most frequently used conditioning regimen included busulphan and cyclophosphamide in 30% of cases, followed by the busulfan-fludarabine (14%) and treosulfan-fludarabine-thiotepa (14%). Considering death and second transplant as competing event, platelet recovery ( $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ ) occurred in 69.8% (95% confidence interval [CI] 56.6-79.7%) at day 60 and 71.4% (95% [CI] 58.2-81.1%) at day 180. Grade II-IV acute graft-versus-host disease (GvHD) was 20% (95% CI 11.3-30.5%), grade III-IV was 3.1% (95% CI 0.6-9.6%), and the 6-year cumulative incidence (CI) of chronic GvHD was 14.3% (95% CI 6.9-24.3%). The 6y-CI was 17.2% (95% [CI] 9.1-27.5%). Six-year overall survival (OS) was 85.6% (95% [CI] 74-92.3%) with a transplant related mortality of 8.0% (95% [CI] 2.9-16.6%). 6y-GVHD-/graft failure-free survival was 65.7% (95% [CI] 52.6-76%). OS was significantly lower after CB transplantation (6y OS: 37.5% with 95% [CI] 8.7-64.4%) than after BM (6y OS: 95% [CI] 81.5-98.7%) or PB (6y OS: 88.9% 95% [CI] 62.4-97.1%) transplantation ( $p < 0.001$ ).

## CONCLUSION

This study demonstrates that HSCT, the only available potentially curative option, has an acceptable 6-year overall survival and an acceptable rate of chronic GvHD. While the number of patients in such a rare disease does not allow to perform multivariable analyses, we can confirm that OS is better with the use of BM as the main stem cell source compared to the CB.

## CO-III-5

### OUTCOMES OF SUBSEQUENT NEOPLASMS AFTER UMBILICAL CORD BLOOD TRANSPLANTATION IN EUROPE.

**RAFIL Hanadi**<sup>(1)</sup>, RUGGERI Annalisa<sup>(1,11)</sup>, KENZÉY Chantal<sup>(1)</sup>, SANZ Jaime<sup>(2)</sup>, PEFFAULT DE LA TOUR Régis<sup>(3)</sup>, ESQUIROL Albert<sup>(4)</sup>, MICHEL Gérard<sup>(5)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(6)</sup>, RUBIO Marie-Therese<sup>(7)</sup>, CORNELISSEN Jan J<sup>(8)</sup>, MICHALLET Mauricette<sup>(9)</sup>, VOLT Fernanda<sup>(1)</sup>, RIVERA-FRANCO Monica<sup>(1)</sup>, SCIGLIUOLO Graziana Maria<sup>(1)</sup>, CAPPELLI Barbara<sup>(1)</sup>, ROCHA Vanderson<sup>(1,10)</sup>, GLUCKMAN Eliane<sup>(1)</sup>

(1) EUROCORD, Paris, FRANCE ; (2) Hospital Universitario La Fe, Valencia , ESPAGNE ; (3) Bone Marrow Transplant Unit, Saint Louis Hospital, APHP, Paris, FRANCE ; (4) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau and Jose Carreras Leukemia Research Institutes, Barcelona, ESPAGNE ; (5) Hôpital pédiatrique de la Timone, Marseille, FRANCE ; (6) Hospital Hotel Dieu, Nantes, FRANCE ; (7) CHRU Nancy, Nancy , FRANCE ; (8) Erasmus MC-Daniel den Hoed Cancer Centre, Rotterdam, PAYS-BAS ; (9) Centre Leon Berard, Lyon, FRANCE ; (10) Department of Hematology, Clinics Hospital, São Paulo Medical School, São Paulo, BRESIL ; (11) Haematology and Bone Marrow Transplant Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute , Milan, ITALIE

## BACKGROUND

Subsequent neoplasms (SNs) compromise long-term survivors after hematopoietic cell transplantation.

The objective of the study is to describe the SNs observed in recipients of umbilical cord blood transplantation (UCBT).

## METHODS

We performed a retrospective analysis of SNs in a cohort of 10358 recipients of UCBT reported to Eurocord/EBMT registries from 1988 to 2018.

## RESULTS

A total of 233 patients developed SNs. Median age at UCBT was 31 years (y) (0.3-69), and 84 were pediatric patients. Primary diagnoses for UCBT were malignant hematological diseases in 199 and non-malignant in 34 patients. Three groups of SNs were observed. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) were reported in 145 patients in a median of 4 months (interquartile range, IQR, 2-7) after UCBT. Of these, 9/145 patients died from relapse, 83/145 from PTLD, and 24/145 from transplant-related causes (TRM). At last follow-up, 29/145 were alive ; 5y-overall survival (OS) after PTLD diagnosis was  $21 \pm 3\%$ . Acute leukemia / myelodysplasia (AL/MDS) was diagnosed in 23 patients in a median of 28 months (IQR,16-54) after UCBT and included 3 donor-cell AL. Four of 23 patients died from relapse of primary disease, 8/23 from progression of SNs, and 4/23 from TRM. Seven patients were alive at last follow-up ; 5y-OS after AL/MDS diagnosis was  $36 \pm 10\%$ . Solid tumors (ST) were reported in 65 patients in a median of 54 months (IQR, 30-83) after UCBT. Most common tumor sites were lung (n=11), thyroid (n=9) and bone and soft tissue (n=8). A total of 33/65 patients with ST died (26 due to ST, 6 to relapse of primary disease, 1 cause missing). At last follow-up, 32/65 patients were alive ; 5y-OS after the diagnosis of ST was  $51 \pm 6\%$ .

**DISCUSSION**

In this large cohort of 10358 patients who received UCBT in EBMT centers, 233 developed SNs ; no major differences within tumor types were observed compared with those reported after transplants using other graft sources. PTLD was mainly diagnosed during the first year, AL/MDS after 1-2 years, and ST occurred later in the course of follow-up. Risk factors included previous exposure to alkylating agents, to TBI (both low-doses £ 8 Gy and high-doses >8 Gy), to ATG and to multiple lines of previous therapy (including HCT). The prolonged immunosuppression in the context of acute and chronic GVHD was also a critical risk factor. Outcomes were poor for all 3 SNs subtypes with an overall mortality rate of 71%.

**CONCLUSION**

Despite their poor outcomes, SNs that occur after UCBT are extremely rare. Identification of associated risk factors and early detection may help to improve OS.

Patients with subsequent neoplasms, no. (%)	PTLD		AL / MDS		Solid tumor**	
	145	100%	23	100%	65**	100%
<b>Transplant period</b>						
1988-2000	8	6	1	5	6	9
2001-2005	19	13	8	35	5	8
2006-2010	66	45	9	39	35	54
2011-2015	46	32	4	17	18	28
≥ 2016	6	4	1	4	1	1
<b>Median age at UCBT, year (range)</b>	26	(0.3-68)	23	(1-62)	50	(0.5-67)
Age < 18	56	39	10	43	18	28
Age ≥ 18	89	61	13	57	47	72
<b>Median interval (UCBT-SN), months (IQR)</b>	3.7	(2-7)	28	(16-54)	54	(30-83)
<b>Non-malignant diseases</b>	29	20	2	9	3	5
<b>Malignant diseases</b>	116	80	21	91	62	95
MAC	85	59	12	52	29	45
TBI	65	45	10	43	43	66
ATG	114	79	12	52	31	48
Alemtuzumab	3	2	3	13	1	2
Recipient EBV-seropositivity	82	57	12	52	34	52
Collected TNC at cryopreservation (x10 <sup>6</sup> /kg), median (IQR)	4.5	3.5-6.0	5.0	3.4-7.3	5.1	4.3-6.4
<b>HLA disparity, N (%)</b>						
0/6 MM	18	12	1	4	8	12
1/6 MM	55	38	7	30	20	31
2/6 MM	55	38	9	39	26	40
3/6 MM	3	2	3	13	1	2
Missing	14	10	3	13	10	15
<b>Survivors, n</b>	29		7		32	
<b>Median follow-up for survivors after UCBT, m</b>	96	7-225	72	29-161	125	55-292
<b>Median follow-up for survivors after SN, m</b>	92	5-223	35	16-110	58	14-179

Abbreviations: PTLD (post transplant lymphoproliferative disorders), AL/MDS (acute leukemia/ myelodysplasia), UCBT (cord blood transplant), SN (subsequent neoplasm), MAC (myeloablative conditioning), TBI (total body irradiation), ATG (anti-thymocyte globulin), EBV (Epstein-barr virus), TNC (total nucleated cell), HLA (Human leukocyte antigen), MM (mismatch)  
 \*\*7 patients developed 2 STs, which corresponded to a total of 72 ST reported

Table 1. Characteristics of subsequent neoplasms observed in UCBT recipients

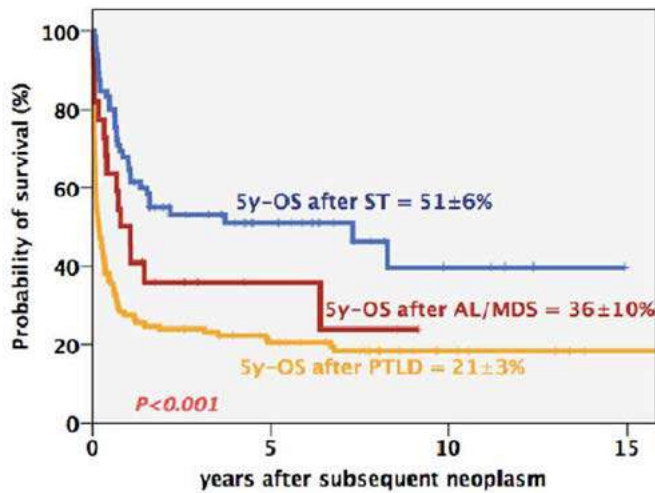
<b>PTLD</b>	<b>N=145</b>
Early PTL D	130
Late PTL D	15
<b>AL / MDS</b>	<b>N=23</b>
ALL	3
AML	12
Donor-derived AML	3
MDS	5
<b>Solid Tumors</b>	<b>N=72**</b>
Lung	10
Thyroid	8
Bone Sarcoma	1
Soft tissue Sarcoma	6
Oral cavity	3
Upper Gastrointestinal	2
Colorectal	3
Skin (BCC)	4
Skin (Non BCC)	4
Breast	3
Cervix	2
Kidney	2
Bladder	2
CNS	1
Neuroendocrine	1
Pancreas	1
Parotid	1
Prostate	1
Other solid tumor	3
Breast + Skin (BCC)	1+1
Breast + Skin (Non-BCC)	1+1
Lung + Skin (BCC)	1+1
Thyroid + Bone Sarcoma	1+1
CNS+ Colo-rectal	1+1
Upper Gastrointestinal + CNS	1+1
Neuro endocrine + Skin (BCC)	1+1

Abbreviations: PTLD (post transplant lymphoproliferative disorders), AL/MDS (Acute leukemia/ myelodysplasia), ALL (Acute lymphoblastic leukemia), AML (Acute myeloid leukemia), MDS (Myelodysplastic syndrome), BCC (basal cell carcinoma), CNS (central nervous system).  
 \*\*7 patients developed 2 STs, which corresponded to a total of 72 ST reported.

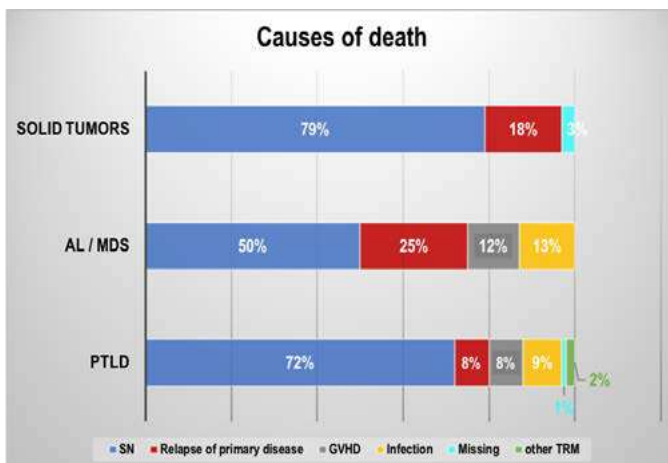
Table 2. Types of subsequent neoplasms after UCBT



### Survival of UCBT recipients after the diagnosis of subsequent neoplasms



AL/MDS = Acute leukemia/ myelodysplasia;  
PTLD = Post-transplant lymphoproliferative disorders;  
ST= Solid tumors



Causes of death after the diagnosis of subsequent neoplasms in UCBT recipients

### BIBLIOGRAPHIE

- Shimoni A, Shem-Tov N, Chetrit A, et al. Secondary malignancies after allogeneic stem-cell transplantation in the era of reduced-intensity conditioning ; the incidence is not reduced. *Leukemia*. 2013;27(4):829–835.
- Tichelli A, Rovó A, Socié G. Late effects after hematopoietic stem cell transplantation--critical issues. *Curr. Probl. Dermatol*. 2012;43:132–149.
- Ballen KK, Cutler C, Yeap BY, et al. Donor-derived second hematologic malignancies after cord blood transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant*. 2010;16(7):1025–1031.
- Enok Bonong PR, Zahreddine M, Buteau C, et al. Factors Associated with Post-Transplant Active Epstein-Barr Virus Infection and Lymphoproliferative Disease in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines*. 2021;9(3):288.
- Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101(7):803–811.
- Danylesko I, Shimoni A. Second Malignancies after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Curr. Treat. Options Oncol*. 2018;19(2):9.
- Engel N, Rovo A, Badoglio M, et al. European experience and risk factor analysis of donor cell-derived leukaemias/MDS following haematopoietic cell transplantation. *Leukemia*. 2019;33(2):508–517.
- Ehrhardt M, Brazauskas R, He W, Rizzo J, Shaw B. Survival of patients who develop solid tumors following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1): 83–88.
- Tichelli A, Beohou E, Labopin M, et al. Evaluation of Second Solid Cancers After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in European Patients. *JAMA Oncol*. 2019;5(2): 229–235.

## ALLOGREFFE CLINIQUE ADULTE

P-01

### ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS LES LEUCÉMIES AIGÜES MYELOBLASTIQUES AVEC UN DONNEUR HAPLOIDENTIQUE

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

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

#### INTRODUCTION

Un tiers des patients (pts) atteints d'hémopathies malignes nécessitant potentiellement une allogreffe ne dispose pas de donneur HLA géno-identique. Cette dernière décennie a vu l'avènement de la procédure d'allogreffe de CSH à partir d'un donneur haplo-identique qui permet de la réaliser chez tous les pts. Nous proposons les résultats d'une étude rétrospective sur 32 pts qui ont bénéficié de cette procédure.

#### MATÉRIEL ET MÉTHODES

De mai 2013 à décembre 2021, 35 allogreffes myéloablatives haplo-identiques ont été réalisées chez 33 pts atteints de LAM d'âge médian 27 ans (4-60) et un sex-ratio (M/F) de 1,4. Le délai diagnostic-greffe et de 23 mois (4-66). A la greffe, 30 pts étaient en deuxième rémission complète et 3 en 1ère RC. L'âge médian des donneurs est de 38 ans (6 -65). Le degré de compatibilité (HLA A, B et DR) est de 3/6 (23 cas), 4/6 (8 cas) et 5/6 (2 cas). Le statut CMV entre donneur/receveur a été à haut risque dans 31 cas. L'incompatibilité ABO est majeure dans 4 cas, mineure dans 10 cas. Deux procédures ont été utilisées successivement dans le temps : La première pour 8 pts avec un conditionnement qui a associé Busilvex 9,6 mg/kg, Aracytine 8 g/m<sup>2</sup>, Endoxan 3,6 g/m<sup>2</sup> ; une prévention de la GVHD qui a comporté l'association Ciclosporine-Méthotrexate, MMF et SAL 10 mg/kg et un greffon associant moelle osseuse (après sensibilisation par G-CSF) avec un taux moyen de cellules nucléées: 4,89.108/kg (0,58-7,44) et cellules souches périphériques (à partir d'un donneur ayant reçu au préalable du G-CSF à la dose de 5µg/kg) . Vingt cinq pts ont bénéficié de la 2ème procédure associant Thiohepa 10 mg/kg, Fludarabine 150 mg/m<sup>2</sup> et Busilvex 3,2 mg/kg avec une prophylaxie de la GVHD comportant Ciclosporine, MMF et Endoxan (100 mg/kg) post greffe avec un taux moyen de cellules CD34+ : 6,84.106/kg (3,05-8,97) et CMN : 5,4A5.108/kg (1,59-10,25). La prophylaxie anti-infectieuse a consisté en l'association du Bactrim, Fluconazole, Aciclovir et Ciprofloxacine chez l'adulte.

#### RÉSULTATS

Tous les pts ont présenté une aplasie, la sortie d'aplasie est observée en moyenne à J13 (12-28). Un cas de MVO sévère a été observé à j17. Trois pts ont présenté un rejet précoce dont 2 ont bénéficié d'une deuxième greffe haplo-identique à partir d'un deuxième donneur. Sept cas (26%) de cystite hémorragique (5 dans le bras TBF) sont observés en moyenne à J54 (24-118). Une GVH aiguë est survenue chez 10 pts (38%) de grade II-IV dans un délai moyen de 26 jours (17-100) et une GVH chronique chez 7 pts (41%) de forme extensive chez 5 pts. Treize pts (50%) ont présenté une réactivation CMV survenue en moyenne à J'43 (19-67). Une rechute est survenue chez 5 pts , dont un a été remis en rémission complète après DLI. . En juin 2022, 11 pts (33%) sont vivants après un suivi médian de 55 mois (6-108) et 22 pts (67%) sont décédés (GVH aiguë : 4 ,infection sévère : 8 dont 6 précoces, MVO: 1 ,rejet :2 , rechute :4 , arrêt cardiaque : 3 ) avec une TRM à 54%. Les survies actuarielles globales et sans événements sont respectivement de 32% et 26% à 108 mois.

#### CONCLUSION

L'allogreffe de CSH haplo-identique dans les LAM reste une alternative thérapeutique maintenant validée chez les pts avec un stade avancé de la maladie comme l'atteste les résultats de cette série. Néanmoins, des progrès sont nécessaires afin de réduire le taux de TRM relativement élevé.

## P-02

## ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES CHEZ 14 PATIENTS ATTEINTS D'UN LYMPHOME NON HODGKINIEN (LNH) DIFFUS À GRANDES CELLULES B

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

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

### INTRODUCTION

Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) sont les plus fréquents des LNH (40%), agressifs mais chimio sensibles. La thérapeutique actuelle recourt à une immunochimiothérapie associant le Rituximab et une poly-chimiothérapie. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reste une option thérapeutique notamment chez les patients en rechute ou réfractaires. Nous rapportons les résultats à long terme d'une série de 14 patients (pts) ayant bénéficié de cette procédure dans notre centre.

### MATÉRIEL ET MÉTHODES

De Septembre 2002 à Avril 2011, une allogreffe de CSH géno-identique a été réalisée chez 14 patients présentant un LDGCB. L'âge médian est de 29 ans (17 à 54). Le sex-ratio (H/F) est de 1. L'index pronostic international (IPI) est: intermédiaire faible (6 pts), intermédiaire élevé (5 pts), élevé (3 pts). Le délai moyen diagnostic-greffe est de 18,8 mois (5,5 à 84). Tous les pts ont été traités par au moins 2 lignes thérapeutiques et 3 seulement ont bénéficié préalablement d'une autogreffe. Le statut avant greffe est le suivant : rémission complète (10 pts), incomplète (3 pts) et en progression (un patient). Le conditionnement de type RIC a associé Fludarabine-Melphalan (4 pts), et de type MAC associant Busulfan-Aracytine-Melphalan (8 pts) et Busulfan-Endoxan (2 pts). La prophylaxie de la GVHD était composée de Ciclosporine-Methotrexate (MAC) ou Ciclosporine-Cellcept (RIC). Tous les pts ont reçu des cellules souches périphériques avec un taux moyen de cellules CD34+ : 7,9.106/kg (3,2-13,6).

### RÉSULTATS

L'aplasie a été constatée chez tous les pts, de durée moyenne 12 jours (8-17). Le délai médian de la sortie d'aplasie est à J12 (6-16). Aucun cas de MVO n'a été constaté. Une GVH aiguë a été observée chez 6 pts (42,8%) dont 5 de grade II-IV. Sept pts ont présenté une GVH chronique dont 4 de forme extensive. Deux pts ont eu une réactivation CMV après un délai médian de 45 jours (41-51). La rechute est survenue chez 2 pts (14,2%) après 4 et 72 mois de suivi. Après un suivi médian de 15 ans (11-20), 5 pts (36%) sont vivants sans maladie et 9 pts (64%) sont décédés dont 07 (50%) de TRM (GVHD :3, infection précoce :01, embolie pulmonaire :1) et 2 de rechute. Les survies actuarielles globale et sans événements sont de 35.7% respectivement.

### CONCLUSION

L'allogreffe de CSH reste effectivement une option thérapeutique intéressante chez les pts atteints de LDGCB réfractaires ou en rechute, comme le montre cette étude avec un suivi à très long terme, malgré une TRM élevée probablement due à l'inclusion de pts lourdement traités préalablement.

## P-03

## ALLOGREFFES DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (CSH) GÉNO-IDENTIQUES UTILISANT UN CONDITIONNEMENT À TOXICITÉ RÉDUITE RÉALISÉES CHEZ 615 PATIENTS ATTEINTS DE LEUCÉMIES AIGÜES MYÉLOÏDES (LAM) : EXPÉRIENCE ALGÉRIENNE

AKHROUF Sabrina<sup>(1)</sup>, **BENAKLI Malek**<sup>(1)</sup>, MEHDID Farih<sup>(1)</sup>, BENOUEATTAS Rihab<sup>(1)</sup>, RAHMOUNE Nadia<sup>(1)</sup>, BAAZIZI Mounira<sup>(1)</sup>, AIT OUALI Dina<sup>(1)</sup>, BOUARAB Hanane<sup>(1)</sup>, ABDERRAHIM Imane<sup>(1)</sup>, ZERKOUT Sara<sup>(1)</sup>, LOUAR Fouzia<sup>(1)</sup>, BOUAMAMA Farah<sup>(2)</sup>, SERRADJ Faiza<sup>(2)</sup>, HAKIKI Nassima<sup>(2)</sup>, BOUHAFS Khadidja<sup>(2)</sup>, BAKI Amel<sup>(2)</sup>, OSMANI Soufi<sup>(2)</sup>, BRAHIMI Mohamed<sup>(2)</sup>, BOUHASS Rachid<sup>(2)</sup>, ARABI Abdessamad<sup>(2)</sup>, BEKADJA Mohamed-Amine<sup>(2)</sup>, HAMLADJI Rose-Marie<sup>(1)</sup>, YAFOUR Nabil<sup>(2)</sup>, AHMED NACER Redhouane<sup>(1)</sup>

(1) Centre Pierre et Marie Curie, Alger, ALGERIE ; (2) EHU 1er Novembre 1954, Oran, ALGERIE

### INTRODUCTION

L'allogreffe reste une alternative thérapeutique curative dans les LAM, en raison du risque élevé de rechute après chimiothérapie standard. L'intérêt majeur des conditionnements à intensité réduite (RIC) ou à toxicité réduite (RTC) est de réduire la mortalité liée à la greffe en diminuant les complications précoces et d'exploiter l'effet allogénique graft-versus leukemia. Nous rapportons les résultats sur une série de 615 patients (pts) atteints de LAM ayant bénéficié d'une allogreffe avec un RTC dans 2 centres en Algérie.

## PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective intéressant 615 pts atteints de LAM (CPMC : 551 pts ; EHU Oran : 64 pts), qui ont bénéficié d'une allogreffe de CSH avec un conditionnement à toxicité réduite entre Février 2008 et Mai 2021 (13 ans) à partir d'un donneur familial HLA géno-identique. L'âge médian est de 38 ans (16 -64) et le sex-ratio de 1,41 (360 H/255 F), le statut prégreffe : 543 pts en 1ère rémission complète (RC), 55 pts en 2ème RC et 17 pts en poussée blastique. Le conditionnement à la greffe comportait l'association Fludarabine 160 à 200mg/m<sup>2</sup>, Busilvex 12,8mg/kg avec ou sans sérum anti lymphocytaire (Thymoglobuline ; Genzyme) 5mg/kg. La prévention de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) a associé Ciclosporine jusqu'à J100 en absence de GVH et Méthotrexate selon le protocole Seattle. Le greffon de cellules souches périphériques a été utilisé chez tous les pts avec un taux moyen de cellules CD34+ : 7 x10<sup>6</sup>/kg (0,89 -22). Au 01 Juin 2022, le recul maximum est de 170 mois et minimum de 12 mois.

## RÉSULTATS

L'aplasie est constatée chez tous les pts d'une durée moyenne de 11 jours (2-28). La sortie d'aplasie est observée en moyenne à J14 (7-45). Deux cent vingt pts (36%) ont nécessité une transfusion de culots globulaires (CG) avec une moyenne de 2,5 CG/Pt (1-12) et 497 pts (81%) de concentrés plaquettaires avec une moyenne de 1,8 CUP/pt (1-9). Quatre cent soixante-cinq pts (75,6%) ont présenté une mucite de grade III-IV et 13 pts (2 %) ont présenté une MVO. Une GVH aiguë est survenue chez 130/602 pts (21,5%) [FLU-BU : 39 pts (19,8%) vs FLU-BU-SAL : 54 pts (13,3%), p : 0,04]. Une GVH chronique est observée chez 186/571 pts (32,5%) [FLU-BU : 95 pts (51,9%) vs FLU-BU-SAL : 91 pts (23,4%) ; p : 0,001]. Une rechute est observée chez 165 pts (27,4%), après un délai moyen de 10 mois (2-89). Au 01 Juin 2022, 348 pts sont vivants (56,6 %), avec une médiane de suivi de 77 mois (12-170). Deux cent soixante-sept pts sont décédés (43,4 %) dont 122 pts liés à la procédure (TRM : 19,8% hémorragie cérébro-méningée : 4 ; MVO : 6 ; infection : 52 ; GVH aiguë : 31 ; GVH chronique : 18, AVC ischémique : 2 ; choc cardiogénique : 1, OAP lésionnel : 1 ; MAT : 2, syndrome de fuite capillaire : 1 ; PTLD : 1, mort subite : 3) et 145 pts (23,5%) de rechute. La survie actuarielle globale et la survie sans événements sont de 54,1% et 54,5% respectivement par contre la GRFS est de 52,1% (FLU-BU : 38,3 % vs FLU-BU-SAL : 58% ; p : 0,0001).

## CONCLUSION

Les résultats de l'allogreffe avec un RTC semblent satisfaisants en termes de tolérance, taux de SG et SSE, avec une TRM acceptable. Le taux de rechute relativement important rejoint celui de la littérature par contre le taux de GVH a nettement diminué avec l'utilisation du sérum anti lymphocytaire à 5 mg/kg dans le conditionnement.

## P-04

# IDENTIFICATION DES SÉJOURS HOSPITALIERS POUR ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES ET DES COMPLICATIONS IMMÉDIATES DANS LES BASES MÉDICO-ADMINISTRATIVES FRANÇAISES

**ASTRUGUE Cyril<sup>(1)</sup>**, DIETERLÉ Stéphanie<sup>(1)</sup>, FAUCHER Catherine<sup>(1)</sup>, LUCAS SAMUEL Sophie<sup>(1)</sup>

(1) Agence de la Biomédecine, Saint-Denis, FRANCE

## INTRODUCTION / OBJECTIF

L'Agence de la biomédecine (ABM) souhaite utiliser les bases médico-administratives afin de compléter sa mission de biovigilance et pallier à la sous-déclaration des effets indésirables liés aux activités de prélèvement et greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ce travail exploratoire a pour objectif d'identifier dans le système national des données de santé (SNDS) les séjours hospitaliers pour allogreffe de CSH et certaines complications survenues au cours de l'hospitalisation initiale, comme le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS), le choc cardiogénique, la microangiopathie thrombotique (MAT), la cystite hémorragique (CH) et le passage en réanimation.

## MATÉRIEL & MÉTHODE

Le GHM 27Z02 (Allogreffe de CSH) a été utilisé pour identifier les séjours entre 2015 et 2020. Seuls les séjours pour les adultes ≥18 ans et avec une durée ≥ 5j ont été conservés.

Le SOS a été identifié via le code CIM10 K765 en diagnostic associé (DAS) ou l'acte CCAM HLHH005 (Biopsie du foie par voie jugulaire avec guidage échographique et/ou radiologique, avec prise de pression intraveineuse) ; le choc cardiogénique via le code R570 en DAS ; la MAT via le code M311 en DAS ou l'acte FEJF002 (séance non programmée de soustraction thérapeutique de plasma avec perfusion de produit de substitution) ; la CH via un code de cystite (N300, N308, N309) ou d'hématurie (N02, R31) en DAS ou un acte de décaillotage de vessie au bloc opératoire (JDJE001, JDJD002). Le passage en réanimation été identifié via l'attribution de supplément réanimation et le décès durant l'hospitalisation par le mode de sortie.



## RÉSULTATS

Au cours de la période 2015-2020, 9631 séjours ont été identifiés pour un total de 9263 patients dans 26 établissements (hommes 58%). La moyenne d'âge était de 51,8 ans (SD 14,1). La durée médiane du séjour était de 35j (Q1-Q3 : 29-44) et celle entre l'admission et la greffe de 8j (Q1-Q3 : 7-10). Le diagnostic principal était la leucémie myéloblastique aigüe pour 3671 séjours (39%), suivie de la leucémie lymphoblastique aigüe pour 1043 séjours (11%).

Parmi les 9631 séjours, 865 comprenaient un supplément pour passage en réanimation (9%), 341 (3,5%) avaient un des critères de SOS, 90 (1%) un choc cardiogénique, 212 (2%) une MAT et 946 (10%) une CH. Concernant le mode de sortie d'hospitalisation, pour 635 (6,6%) des séjours, un décès intrahospitalier est survenu, 73% des patients sont rentrés à domicile, et 20% ont été transférés (HAD, SSR...) avec de fortes variabilités selon les établissements.

## DISCUSSION / CONCLUSION

A notre connaissance, il s'agit de la première étude sur l'analyse des complications en post allogreffe à partir de telles bases de données en France. Le nombre de séjours identifié est concordant avec les données d'activité des greffes de CSH issues de la base ProMISe, rapportées par l'ABM annuellement. Deux SOS et 4 MAT seulement ont été déclarées dans le circuit de biovigilance entre 2018 et 2021, et de nombreuses complications (attendues mais sévères, donc à surveiller pour conformité avec le décret biovigilance de novembre 2016) n'ont pas fait l'objet de déclarations. Ce type d'étude pourrait donc permettre d'instaurer une surveillance régulière, plus précise des effets indésirables graves, voire plus globalement de réaliser une analyse du parcours des patients à la fois à l'hôpital mais aussi en médecine de ville et ainsi d'apporter des axes d'amélioration partagés par tous, sans surcroît de saisie par les centres.

## P-05

### ADDITION OF ATG TO CLOFARABINE-BASED REDUCED INTENSITY CONDITIONING REGIMEN WITH PBSC AND PTCY IN ADULTS WITH MYELOID MALIGNANCIES

**JULLIEN Maxime**<sup>(1)</sup>, LE BOURGEOIS Amandine<sup>(1)</sup>, PETERLIN Pierre<sup>(1)</sup>, GARNIER Alice<sup>(1)</sup>, GUILLAUME Thierry<sup>(1)</sup>, BÉNÉ Marie C<sup>(1)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(1)</sup>

(1) CHU, Nantes, FRANCE

#### INTRODUCTION

In allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT), the Clo-Baltimore (CloB) regimen is a variant of the Baltimore reduced-intensity conditioning (RIC) regimen that uses clofarabine in replacement of fludarabine and high-dose post-transplant cyclophosphamide (PTCY). This regimen provides good survivals for patients (pts) with myeloid malignancies (Chevallier et al., Oncotarget 2018). Yet, graft-versus host disease (GVHD) remains a major cause of morbidity and mortality in Allo-HSCT recipients. The administration of anti-thymocyte globulin (ATG) is a standard method to prevent GVHD in matched Allo-HSCT. Here, we retrospectively investigated whether the addition of ATG to CloB conditioning with PTCY was beneficial in terms of GVHD rates.

#### METHODS

This retrospective study included all consecutive Allo-HSCT adult recipients with myeloid malignancies transplanted between March 2014 and February 2022 in our hospital after CloB+/-ATG conditioning regimen. CloB consisted in clofarabine 30 mg/m<sup>2</sup>/day (d) from d-6 to d-2, cyclophosphamide 14.5 mg/kg/d on d-6 and d-5, and cyclophosphamide 50mg/kg/d on d+4 and d+5 after Allo-HSCT. In CloB+ATG, pts additionally received ATG 2.5mg/kg/d on d-2. GVHD prophylaxis consisted in the administration of cyclosporine A and mycophenolate mofetil to all patients. Graft source was exclusively peripheral blood stem cells. We determined overall (OS), disease-free (DFS) and GVHD relapse-free (GRFS) survivals, as well as non-relapse mortality (NRM) and relapse incidences.

#### RESULTS

Sixty-six pts (median age 61 years old, range 32-74) were included, with 36 pts treated with CloB conditioning between 2014 and 2017, and 30 with CloB+ATG between 2019 and 2022. Between the two periods other conditioning regimens were used in our Department. Patient characteristics are reported in Table1. In the whole cohort, 18-months(m) OS, DFS and GRFS were 71±6%, 65±6%, and 55±6%, and 18-m NRM and relapse incidences were 14±4% and 21±5% respectively.

A higher proportion of high DRI was observed in the CloB group (36 vs 10%, p=0.03). The median follow-up was 68 months (m) in the CloB cohort and 19.5 m in the CloB+ATG cohort. These two groups were otherwise comparable (Table 1).

A lower proportion of acute GVHD was observed in the CloB+ATG group (23.3 vs 50%, p=0.05), with no statistical differences in terms of chronic GVHD (p=0.49). Of note, no extensive chronic GVHD was observed in the CloB+ATG group (vs 11% in CloB patients, p=0.17). In multivariate analysis, the addition of ATG to CloB conditioning was associated with a significant increase in 18-m GRFS (70±8% vs 43±8%, HR 0.38 [95%CI 0.17-0.85], p=0.02 ; Figure1). No differences were observed in terms of OS (HR 0.74, p=0.51), DFS (HR 0.58 p=0.22), NRM (HR 0.84, p=0.79), relapse rate (HR 0.51, p=0.25), median time of neutrophil (>1 109/L) and platelet (> 50 109/L) recovery (respectively 19d [range 12-27] vs 18d [8-32], p=0.69, and 36d [22-471] vs 31d [12-134], p=0.09).

The results were similar when considering only patients with a haploidentical donor (n=54), with a benefit in terms of GRFS in the ATG group in multivariate analysis: HR 0.30 (95%CI 0.12-0.73 ; p=0.008).

## CONCLUSION

Addition of ATG to the Clo-Baltimore RIC regimen with PTCY improved GRFS rates in this cohort without increasing infection-related mortality nor relapse rate in pts with myeloid malignancies and matched or haplo-donors. This strategy should be more widely implemented.

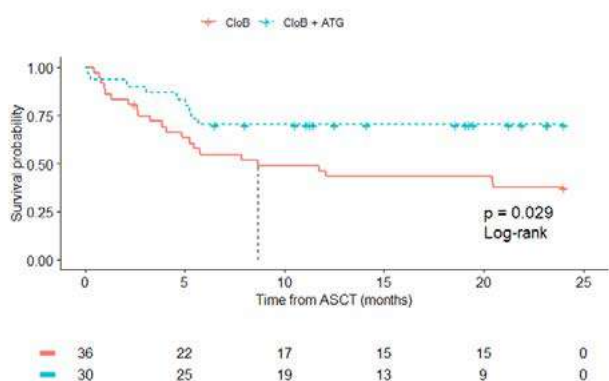
Table 1. Patient Characteristics according to conditioning.

	CloB n = 36	CloB +ATG n = 30	p-Value
Age	61.3[31.9-71.3]	59.5[34.6-73.6]	0.919
Gender (female)	17 (47.2%)	9 (30%)	0.241
Disease			0.974
AML	17 (47.2%)	15 (50%)	
MDS	10 (27.8%)	8 (26.7%)	
other	9 (25%)	7 (23.3%)	
DRI			0.03
Low/inter	23 (63.9%)	27 (90%)	
High	13 (36.1%)	3 (10%)	
HCT-CI	3[0-7]	3[0-7]	0.808
Previous SCT			0.235
no	25 (69.4%)	26 (86.7%)	
autologous	4 (11.1%)	1 (3.3%)	
allogeneic	7 (19.4%)	3 (10%)	
Donor			0.21
haploidentical	27 (75%)	27 (90%)	
matched	9 (25%)	3 (10%)	

Numbers are given as Median/Count (range/%).

### Patient Characteristics according to conditioning

Figure 1. GRFS according to conditioning.



### GRFS according to conditioning

## P-06

### PREMIER CENTRE D'ALLOGREFFE DANS LES DOM: RETOUR D'EXPERIENCE A UN AN

MOHR Catherine<sup>(1)</sup>, CABRERA Quentin<sup>(1)</sup>, DINE Raphaëlle<sup>(1)</sup>, LAURENT Marie-Noëlle<sup>(1)</sup>, BARET Lucie<sup>(1)</sup>, ZUNIC Patricia<sup>(1)</sup>

(1) CHU Sud Réunion, Saint-Pierre, REUNION

La Réunion est un département d'Outre-mer situé dans l'Océan indien, dans un territoire sanitaire de près d'un million d'habitants. Le recours à l'allogreffe nécessitait jusqu'en 2021 un départ pour la métropole systématique. Avec les difficultés multiples qui s'ajoutaient à la maladie, le soin était souvent vécu comme une double peine pour les patients. Malgré une optimisation des filières et une réduction jusqu'à 2.5 mois sur place, le refus de partir restait la première cause de non-greffe pour les patients, avec une perte de survie observée (Cabrera et al. 2016).

Nous relatons ici l'établissement d'un premier centre de greffe sur le territoire ultra-marin pour répondre à un besoin d'autonomie sanitaire.

Nous détaillons en retour d'expérience :

- La pluralité des premières greffes et leurs évolutions (greffe Haplo, deuxième Allo, désimmunisation)
- Les processus d'établissement du projet, d'implications des équipes entières et des directions
- Le retour patient fortement positif et l'attrait primordial du soutien familial

- L'implication des équipes dès l'ébauche du projet dans la démarche qualité JACIE
  - Les particularités locales et nos difficultés (plan Cyclone, éloignement, absence de recours régional de proximité, surcoût)
  - Le partenariat avec Mayotte, département à la population très fragile et à la barrière culturelle très forte
- Les premiers développements, très positifs, de notre centre nous invitent à partager ces expériences et nous impliquent à continuer notre dynamique d'autonomie, notamment en vue d'établissement des CAR-T cells.

P-08

## DOSAGE, SAFETY AND EFFICACY OF POSACONAZOLE AS PRIMARY ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS IN HIGH-RISK RECIPIENTS OF ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION

**LETAILLEUR Valentin**<sup>(1)</sup>, JULLIEN Maxime<sup>(1)</sup>, PETERLIN Pierre<sup>(1)</sup>, GARNIER Alice<sup>(1)</sup>, GASTINNE Thomas<sup>(1)</sup>, GREGOIRE Matthieu<sup>(1)</sup>, MORIO Florent<sup>(1)</sup>, GUILLAUME Thierry<sup>(1)</sup>, BENE Marie-Christine<sup>(1)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(1)</sup>, LE BOURGEOIS Amandine<sup>(1)</sup>

(1) CHU, Nantes, FRANCE

### INTRODUCTION

The use of anti-mold prophylaxis with anti-aspergillus activity is recommended for patients (pts) undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) with high risk of fungal infection (Maertens, J Antimicrob Chemother 2018). Yet, few data are available regarding the use of posaconazole.

### METHODS

This retrospective study included all Allo-HSCT adult recipients having benefited from posaconazole therapy in our center as a primary anti-fungal prophylaxis for high-risk of fungal infection. The latter was defined as use of i) an alternative donor, ii) sequential conditioning regimen, iii) a regimen associated with severe mucositis, iv) post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy) or v) previous allo-HSCT. Posaconazole was programmed to be initiated at day (D) 0 or D5/6 (in case of PT-Cy) and administered up to day 100. We report here on the residual concentration of posaconazole during the neutropenic phase then on the tolerance and efficacy of such prophylaxis in this cohort.

### RESULTS

Seventy high-risk pts (males 63.3%, median age 54 years old, range 20-73) received Allo-HSCT between April 2020 and December 2021 for a myeloid (n=51), lymphoid (n=17) or non-malignant hematological (n=2) disease and received posaconazole as a primary prophylaxis. The Sorror score at transplant time was  $\geq 3$  for 24 pts (33.8%). Thirty-two patients had already received posaconazole as a primary prophylaxis before Allo-SCT. Four patients had also received other antifungal agents before Allo-SCT.

All but one pts received posaconazole using the gastroresistant tablet form at a dose of 300mg/day. One patient received the drinkable suspension form at a dose of 200mg 3 times a day. Following prophylaxis initiation, serum posaconazole concentrations were available in 51 and 16 patients at medians of 9 and 39 days, respectively. A protective residual level of posaconazole ( $> 0.5\text{mg/L}$ ) was achieved in 57% of the patients (n=29) at first assessment and 87.5% (n=12) at second evaluation.

Posaconazole was stopped early due to related-toxicity in 9 cases (12.6%), including liver toxicity in 7 pts, QT prolongation in 1 and skin hyperesthesia in 1. Treatment was restarted without recurrence of toxicity in 2 cases. Posaconazole was stopped early in 2 patients due to non-related toxicity, including one veno-occlusive disease and one hepatic acute GVHD. Posaconazole was temporary discontinued in 4 patients due to a suspected fungal infection before being restarted.

Most patients (n=59/70, 84.2%) did not present fungal infections while being under posaconazole therapy. Only 11 cases were documented with this complication (Table 1), including 8 invasive pulmonary aspergillosis (IPA ; possible n=3 ; probable n=5), one possible invasive fungal infection and 2 mucormycoses (1 with possible IPA). Fungal infections occurred despite documentation of a protective residual level of posaconazole ( $> 0.5\text{mg/L}$ ) in 5 of 6 evaluable patients. Of note, 9/11 patients had received PTCY as GVHD prophylaxis.

### CONCLUSION

Posaconazole is a well-tolerated and efficient primary prophylaxis in recipients of Allo-HSCT at high-risk of fungal infection. As some fungal infections occurred very early after D0 while prophylaxis started only a D5/6 after PTCY, our results suggest to propose posaconazole as early as the beginning of the conditioning together with dose monitoring.

patient	disease	Risk factor of fungal infection	Type of fungal infection	Posaconazole prophylaxis	Antifungal therapy	Evolution of fungal infection	Patient outcome
1	MDS	Haplo, PT-Cy	Possible IPA	Started at D6, stopped at D12, serum dosage at D12: 1.39 mg/L	liposomal amphotericin B, started at D12 until death	Partial response	Death at D159 (septic choc in a context of secondary graft failure)
2	AML	Haplo, PT-Cy, sequential conditioning regimen	Probable IPA	Started at D6, stopped at D8, serum dosage not done	voriconazole then switch for isavuconazole (liver toxicity)	Partial response	Death at D24: (bacterial pneumonia)
3	AML	PT-Cy	Possible IFI: Peritracheal infiltration consistent with localized fungal involvement. Patient refusal to perform endoscopy in the context of relapse with palliative management. Fungal markers were negative.	Started at D5, stopped at D125, serum dosage at D125: 1.22 mg/L	liposomal amphotericin B, started at D125 until death	Partial response	Death at D159: (relapse)
4	MPD	PT-Cy	probable IPA	Started at D5, stopped at D15, serum dosage: not done	voriconazole	Complete response	Alive
5	MDS	Second allograft (primary graft)	Possible IPA	Started at D5 of first transplant, stopped at D5 of second	liposomal amphotericin B, switched at D20 for	Partial response	Death at D35 (liver failure: (GVHD? VOD?))
6	MPD	PT-Cy	Possible IPA	Started at D5, stopped at D45, serum dosage at D45: 0.78 mg/L	liposomal amphotericin B stopped after 4 weeks	Complete response	Death at D104 (septic choc)
7	MPS	PT-Cy	Probable IPA and sinus	Started at D5, stopped at D111, serum dosage D49: 0.28 mg/L (progressive gut GVHD)	liposomal amphotericin B, started at D111 until death	progressive	Death at D116 (aspergillosis)
8	MPS	Haplo, PT-Cy	Probable IPA	Started at D5, stopped at D8, serum dosage: not done	voriconazole, switched at D7 for isavuconazole (liver toxicity)	Complete response	Alive
9	MDS	Haplo, PT-Cy	Probable IPA and mucormycosis	Started at D5, stopped at D189 (prolonged treatment due to GVHD), serum dosage: not done	liposomal amphotericin B, started at D189, switched at D4 for isavuconazole (renal failure) → progression: switched with liposomal amphotericin B	progression	Death at 1 year (progression of IPA and mucormycosis)
10	lymphoma	PT-Cy	Probable IPA	Started at D5, stopped at D66, serum dosage: not done	voriconazole, switched at D180 for isavuconazole	Complete response	Alive
11	Lymphoma	thiotepa	mucormycosis	Started at D1, stopped at D85, serum dosage at D85: 1.45 mg/L	liposomal amphotericin B, started at D30, switched at D110 for isavuconazole (renal failure)	Complete response	alive

Abbreviations: AML: acute myeloid leukemia, GVHD: graft versus host disease, Haplo: haplo-identical donor, IFI: invasive fungal infection, IPA: invasive pulmonary aspergillosis, MDS: myelodysplastic syndrome, MPD: myeloproliferative disease, PT-Cy: post-transplant cyclophosphamide, UCB : umbilical cord blood, VOD: veno-occlusive disease

### Characteristics of 11 cases documented with fungal infections

## P-09

# INCIDENCE AND SEVERITY OF COVID-19 INFECTIONS IN A COHORT OF 211 ALLOTRANSPLANTED PATIENTS AFTER ONE OR TWO BOOSTERS DURING THE OMICRON WAVE IN FRANCE

LETAILLEUR Valentin<sup>(1)</sup>, LE BOURGEOIS Amandine<sup>(1)</sup>, GUILLAUME Thierry<sup>(1)</sup>, PETERLIN Pierre<sup>(1)</sup>, GARNIER Alice<sup>(1)</sup>, JULLIEN Maxime<sup>(1)</sup>, COSTE-BUREL Marianne<sup>(1)</sup>, BENE Marie-Christine<sup>(1)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(1)</sup>

(1) CHU, Nantes, FRANCE

## INTRODUCTION

Before the availability of SARS-CoV-2 mRNA vaccines, COVID-19 infection was responsible for up to 21/25% of deaths in allogeneic stem cell transplantation (Allo-SCT) recipients. This incidence was significantly reduced after 2 successive vaccines but the humoral response was shown to wane after a few months. The interest of one or two boosters has been confirmed thereafter, with a persistent and significantly reduced incidence of severe forms or deaths due to COVID-19 infection. Indeed, over a median follow-up of 6 months after a-third shot, we have recently reported long-term high protection of Allo-HSCT recipients (Chevallier, Hematol Oncol 2022). Since these latter results were obtained mainly during the Delta wave, we have now considered the first semester of 2022 when the Omicron variant was predominant in France.

## METHODS

This monocentric observational study aimed at describing the incidence and severity of COVID-19 infections during the Omicron Wave (January 1st to June 30th 2022) in a cohort of 211 French allotransplanted patients (pts) who had been previously fully vaccinated (2 shots + 1 booster). Of them, 68 had also received a second booster between July 2021 and May 2022. Anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines were used almost in all pts. Some pts (n=12) had also received tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) as preventive treatment. Severity was defined by hospitalization and/or death related to a COVID-19 infection. Finally, predictive factors of infection were analyzed, including in particular the number of boosters received and the pts humoral status.

## RESULTS

Characteristics of the cohort are described in Table 1. During the 6 months considered, 37 (17.5%) pts were documented with



COVID-19 infection. This was significantly higher compared to the incidence seen in our cohort during the previous period (17, 5% vs 2,1%,  $p<0.001$ ). Almost 90% of these infections were mild since only 3 (1.14%) hospitalizations (including one in intensive care unit, ICU) and 1 death (0.47%) occurred. The incidence of infection was significantly reduced in pts having received a second booster (8.8% vs 21.6%,  $p=0.03$ ), although the hospitalization in ICU and the death were observed in this sub-group. Conversely, no influence on the rate of infection appeared related to a high anti-spike IgG titer ( $>250$  BAU/mL) (15.8% vs 27.5%,  $p=0.13$ ), a delay  $>2$  years from the Allo-SCT (10.4% vs 19%,  $p=0.93$ ) or an ongoing immunosuppressive/chemotherapy treatment (15.3% vs 18%,  $p=0.97$ ). Interestingly, among the 10 patients who had contracted COVID-19 infection before January 2022, none showed reoccurrence of infection during the period considered.

## CONCLUSION

During the Omicron wave in France, the incidence of COVID-19 infections has increased significantly in Allo-SCT recipients, although they were fully vaccinated (2+1 booster). However, almost 90% of these infections were mild and only 3 hospitalizations and one death were documented. This first indicates that anti-Spike mRNA vaccines remain efficient against Omicron variants. The significant protection against severe forms is likely related to a reactivation of memory immune responses upon infection. Indeed, after one year post-transplant, the majority of allotransplanted pts are well-protected after having been fully vaccinated (2 vaccines + 1 booster). However, a second booster seems to be even more protective and should be proposed to all allotransplanted patients.

Allografted Patients	N=211
Gender: male/female	121/90
Median age (yo) at January 1 <sup>st</sup> , 2022	59 (range: 21-78)
Median delay from graft on January 1 <sup>st</sup> , 2022	
<1 year	N=5
1-2 years	N=48
>2 years	N=158
Disease: myeloid/lymphoid/other	136/69/6
Conditioning: MAC/RIC/Sequential	53/148/10
Donor type	
Sibling/MUD/haploidentical	60/84/51
9/10 mismatch unrelated/Cord blood	9/7
Ongoing immunosuppression/chemotherapy	23/3
Previous COVID-19 infections	N=10
Anti-spike IgG titer*	
negative	18
Low ( $>0.8-250$ BAU/mL)	22
High ( $>250$ BAU/mL)	164
Not done	7

*Characteristics of the cohort*

## P-10

# HIGHER PROPORTIONS OF MONOCYTIC-MYELOID-DERIVED SUPPRESSIVE CELLS (MMDSC) BEFORE ALLOTRANSPLANT PREDICT RELAPSE IN ACUTE LEUKEMIA PATIENTS.

PETERLIN Pierre<sup>(1)</sup>, BENE Marie-Christine<sup>(1)</sup>, JULLIEN Maxime<sup>(1)</sup>, GUILLAUME Thierry<sup>(1)</sup>, LE BOURGEOIS Amandine<sup>(1)</sup>, GARNIER Alice<sup>(1)</sup>, DEBORD Camille<sup>(1)</sup>, EVEILLARD Marion<sup>(1)</sup>, **CHEVALLIER Patrice<sup>(1)</sup>**

(1) CHU, Nantes, FRANCE

## INTRODUCTION

Myeloid-derived suppressive cells (MDSC) are a heterogeneous group of immature myeloid cells with strong immunosuppressive activities. In mice models, MDSC modulate the function of alloreactive T cells and prevent graft versus host disease (GVHD) without impairing graft versus leukemia (GVL) effect. Data are limited in humans. Here we focused on the role of peripheral levels of monocytic-MDSC (mMDSC) in a cohort of adults with acute (both myeloid or lymphoid) leukemia (AML or ALL) having received Allo-SCT.

## METHODS

This prospective monocentric study aimed at documenting the impact of the percentage of mMDSC before and after allo-SCT in terms of incidence of acute and chronic GVHD, overall (OS) and leukemia-free (LFS) survivals, (grade 3/4 acute or extensive chronic) GVHD-free relapse-free survival (GRFS), relapse and non-relapse mortality (NRM) in a cohort of ALL or AML patients (pts). Inclusion was performed after informed consent at diagnosis as part of a more global study (Abstract ASH 2021 # 3465), pts who were ultimately transplanted being included in this sub-group analysis. mMDSC were defined by the minimal CD14+/CD11b+/CD33+/HLA-DR-/low

immunophenotypic pattern, at variance from granulocytic MDSC that lack CD14 and express bright CD15. Cells were assessed using peripheral blood before conditioning then at day+60. mMDSC were expressed as a percentage (%) of total nucleated cells defined as CD45+. The study was registered at the French CNIL 2016-038 and approved by the Ethic Review Board of Nantes University Hospital.

**RESULTS**

Among 73 AML and 14 ALL pts included at diagnosis, 47 and 9, respectively, were ultimately allografted between February 2018 and October 2021. Pts characteristics are provided in Table 1A. The median follow-up for alive pts from Day 0 was 24 months (range: 8-48). Considering the whole cohort, 2-year OS, LFS and GRFS were 61.9+6%, 55.9+7% and 32.4+6%, respectively, while 2-year NRM and Relapse incidence were 11+4% and 29.6+6%.

In pre-graft, 46 pts were evaluated at a median of 20 days from Day 0 (range: 6-83). The median % of mMDSC was 0.45% (range: 0-11.85) with no differences between AML and ALL (p=0.32). The best cut-off assessed by ROC analyses was 0.47%. According to this value, the incidence of cytologic relapse at 2 years was significantly higher in pts with >0.47% of mMDSC (14.5+8% vs 44.4+11%, p=0.02, Figure 1) while no impact on survivals, NRM or GVHD was observed. Of note, the incidence of relapse was similar between AML and ALL (29% vs 37.5%, p=0.95). In multivariate analysis (Table 1B), higher pre-graft mMDSC % remained associated with higher risk of relapse (HR: 3.71 ; 95%CI: 1.05-13.09, p=0.04).

At day+60, 42 pts were evaluated. The mMDSC median level was 0.52% (range: 0-5.03) with no differences between AML and ALL (p=0.32). No best cut-off was determined. Survivals were similar between pts with ≤ or >0.52% of mMDSC at this time. It was also the case for incidences of relapse, NRM and chronic GVHD. However, the incidence of severe acute GVHD (grade 3/4) was significantly and paradoxically higher in the group of pts with >0.52% mMDSC (33% vs 5%, p=0.04) suggesting a possible amplification of immunosuppressive mMDSC as a reaction to GVHD since the median time of GVHD grade 2-4 occurrence was 30 days (range: 20-123) post-transplant.

**CONCLUSION**

This prospective study demonstrates a negative impact of higher proportions of mMDSC before allotransplant in leukemic pts.

Figure 1: Comparison of relapse incidence between leukemic patients with mMDSC ≤ or > 0.47% before conditioning.

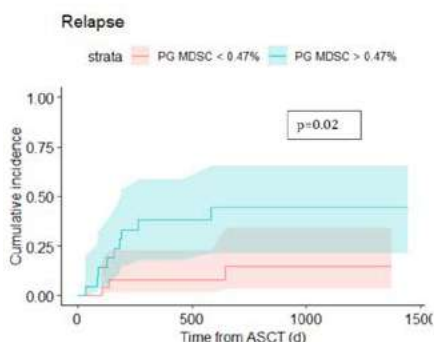


Table 1A: Characteristics of allotransplanted acute leukemia pts.

Pts	N=56
Gender: male/female	35/21
Median age at transplant: years old (range)	51 (20-73)
Median follow-up post-transplant for alive pts: months (range)	24 (8-48)
Disease: AML/ALL (B Ph-, BPh+, T)	46/9 (6, 1, 2)
ELN 2017 risk for AML	
Favorable	1
Intermediate	19
Unfavorable	26
Status at transplant	
CR1/active disease	45/11
Disease risk index	
Low/intermediate	1/27
High/very-high	19/9
Conditioning regimen	
MAC/RIC/sequential	9/36/11
Donor type	
Sibling/MUD/Haploidentical	11/17/26
Mismatch unrelated/cord blood	1/1

Table 1B: Univariate and multivariate analyses for relapse.

Parameter	HR univariate	P value	HR multivariate	P value
Age (mean)	1.00 [0.96-1.03]	0.86	-	
Gender	1.09 [0.36-3.30]	0.89	-	
Disease (AML/ALL)	0.47 [0.06-4.03]	0.49	-	
DRI low/int-high/very high	5.38 [1.13-25.68]	0.03	4.78 [0.94-24.38]	0.06
mMDSC% 0.47% threshold	4.20 [1.18-15.03]	0.03	3.71 [1.05-13.09]	0.04

**P-11**

**HIGH-RISK CYTOKINE PROFILES PREDICT LOWER SURVIVALS IN AML AFTER ALLO-TRANSPLANTATION.**

PETERLIN Pierre<sup>(1,2)</sup>, GASCHET Joelle<sup>(2)</sup>, JULLIEN Maxime<sup>(1)</sup>, GUILLAUME Thierry<sup>(1)</sup>, GARNIER Alice<sup>(1)</sup>, LE BOURGEOIS Amandine<sup>(1)</sup>, CHEREL Michel<sup>(2)</sup>, BENE Marie-Christine<sup>(1)</sup>, **CHEVALLIER Patrice<sup>(1)</sup>**

(1) CHU, Nantes, FRANCE ; (2) CRCINA, INSERM, Université d'Angers, Université de Nantes, Nantes, FRANCE

**INTRODUCTION**

The impact of peripheral cytokines (Ck) levels has been poorly studied in a context of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) for acute myeloid leukemia (AML).

**METHODS**

This prospective study (NCT02693899) aimed to analyze peripheral levels of 8 Cks in 35 AML patients (pts) before conditioning (BC) then at Day (D) 0, 30, 60 and 100 post-Allo-HSCT by comparison to median levels from 20 healthy controls (C) (16 males, median age 48.5 yo). The levels of FLT3-ligand (FL), TNF-alpha, stem-cell factor (SCF), c-kit, IL-1 beta, IL-6, IL-10 and granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF) were assessed (ELISA). 1313 and 157 samples were analyzed in pts and C, respectively. The impact of BC, D0 and D30 levels and secretion (secretors = pts with detectable Ck levels) on overall (OS), disease free (DFS) and GVHD and relapse free survival (GRFS) was assessed.

**RESULTS**

**See Tables 1 and 2.**

At D0, IL-6 (p=0.0006), FL (p<0.001) and SCF (p=0.003) levels were higher in pts than C and for SCF levels on D30 (p=0.0009), D60 (p=0.001) and D100 (p=0.01). Median GM-CSF and c-kit levels were lower in pts at any time (p<0.001). Two-by-two paired Ck comparisons showed no correlation.

ELN2017 classification and disease-risk index (DRI) were significantly associated with OS and LFS by univariate analysis (UA), only the former remaining associated with both OS (HR 8.51 ; 95%CI 1.18-61.54, p=0.034) and LFS (HR 8.10 ; 95%CI 1.20-54.82, p=0.032) in multivariate analysis (MA). Only SCF, IL-6 and c-kit levels impacted survivals.

Higher BC SCF levels were associated with lower OS (p=0.02), LFS (p=0.01) and GRFS (P<0.001) by UA and with lower GRFS (HR 3.19 ; 95%CI 1.48-6.88, p=0.003) in MA, with a trend for lower LFS (HR 1.96 ; 95%CI 0.94-4.08, p=0.07). There was an association between the absence of SCF secretion and better OS, LFS and GRFS (p=0.02, p=0.02, p=0.03) ; c-kit secretion was associated with better OS (p=0.03) in UA. This remained true in MA for OS (HR 0.30 ; 95%CI 0.10-0.92, p=0.03) ; there was a trend between no SCF secretion and GRFS (HR 0.45 ; 95%CI 0.18-1.14, p=0.09) by MA.

Higher IL-6 levels at D0 were associated with lower OS (p=0.01) by UA and lower LFS both by UA (p=0.01) and MA (HR: 2.83 ; 95%CI: 1.04-7.70, p=0.04), with a trend for lower OS (HR: 2.55 ; 95%CI: 0.90-7.29, p=0.07) in MA. ROC curve analysis identified 7pg/mL as the best cut-off for D0 IL-6 levels which resulted, for pts under this level, in better 4-year OS (80% (62-1) vs 35.7% (18-69), p=0.02) and LFS (73.3% (54-99) vs 28.6% (13-63) p=0.01 ; **Figure**).

At D30, higher c-kit and lower SCF levels were associated with better OS (p=0.003 and p=0.01) and LFS (p=0.009 and p=0.04) by UA while c-kit levels remained associated with LFS (HR: 0.37 ; 95%CI: 0.17-0.80, p=0.01) by MA. The absence of SCF secretion was associated with better OS (p=0.03) and a trend for better LFS (p=0.07). c-kit secretion was associated with better OS (p=0.008), LFS (p=0.01) and a trend for better GRFS (p=0.07). Only c-kit secretion remained associated with better OS (HR: 0.15 ; 95%CI: 0.04-0.57, p=0.005), LFS (HR: 0.19 ; 95%CI: 0.06-0.62, p=0.006) and GRFS (HR: 0.40, 95%CI: 0.16-1.00, p=0.05) by MA.

**CONCLUSION**

Early higher IL-6 and SCF and lower c-kit levels appeared to be associated with lower survivals in AML pts after Allo-HSCT which might allow to propose therapeutic intervention to decrease relapses, either by modulating Ck levels or by starting early maintenance treatment post-Allo-HSCT.

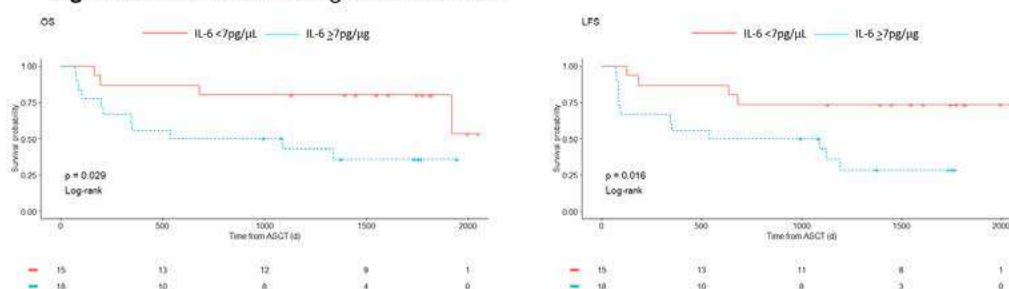
**Table 1. Patient characteristics**

Patients	N=35
Gender : male/female	22/13
Median age at transplant: years (range)	60 (37-69)
Median follow-up post-transplant: years (range)	4.8 (2.7-5.6)
ELN 2017 risk	
Favorable	6
Intermediate	16
Unfavorable	13
Status at transplant	
CR1/primary refractory/ molecular relapse	32/2/1
Disease risk index	
Low/intermediate	3/19
High/very-high	12/1
Conditioning regimen	
MAC/RIC	3/32
Donor type	
Sibling/MUD/Haploidentical	13/11/9
Mismatch unrelated/cord blood	1/1

**Table 2. Cytokine levels**

Median levels	Pre-graft	D0	D30	D60	D100	Controls
IL1beta (pg/mL)	0 (0-11.85)	0 (0-54.37)	0 (0-15.61)	0 (0-34.14)	0 (0-36.83)	0 (0-0)
Secretors n (%)	1/35 (3%)	1/33 (3%)	4/34 (12%)	2/34 (6%)	3/31 (10%)	0/20 (0%)
IL6 (pg/mL)	0 (0-16.16)	8.41 (0-94.32)	0 (0-147.22)	0 (0-95.04)	0 (0-72.55)	0 (0-22.24)
Secretors n (%)	10/35 (28.5%)	27/33 (82%)	16/34 (47%)	16/34 (47%)	10/31 (35%)	7/19 (37%)
IL10 (pg/mL)	0 (0-24.74)	0 (0-19.02)	0 (0-85.97)	0 (0-0)	0 (0-195.4)	0 (0-0)
Secretors n (%)	1/35 (3%)	3/33 (9%)	2/34 (6%)	0/34 (0%)	2/31 (6%)	0/20 (0%)
TNFa (pg/mL)	0 (0-6.48)	0 (0-42.41)	0 (0-140.96)	0 (0-255.31)	0 (0-88.94)	0 (0-0)
Secretors n (%)	6/35 (17%)	5/33 (15%)	7/34 (20.5%)	10/34 (29%)	10/31 (32%)	0/19 (0%)
GM-CSF (pg/mL)	0 (0-11.34)	0 (0-21.83)	0 (0-42.45)	0 (0-59.24)	0 (0-34.72)	5.29 (0.13-11)
Secretors n (%)	9/35 (35%)	11/33 (33%)	8/34 (24%)	11/34 (32%)	11/31 (35%)	20/20 (100%)
C-kit (ng/mL)	18.93 (0-177.8)	7.04 (1.4-19.3)	25.37 (0-197.7)	24.02 (0-79.5)	25.31 (0-100.5)	87.7 (56.3-133.1)
Secretors n (%)	24/35 (68.5%)	33/33 (100%)	24/34 (70.5%)	25/34 (73.5%)	23/31 (74%)	20/20 (100%)
SCF (pg/mL)	0 (0-133.1)	0.72 (0-72.7)	15.01 (0-105.8)	9.23 (0-115.4)	4.41 (0-167.1)	0 (0-714.0)
Secretors n (%)	14/35 (40%)	23/33 (70%)	24/34 (70.5%)	23/34 (68%)	17/31 (55%)	3/20 (15%)
FLT3L (pg/mL)	69 (3-5985)	1496 (45-3800)	78 (27-3753)	88 (8-2136)	95 (15-2392)	83.69 (33.54-240.66)
Secretors n (%)	31/31 (100%)	31/31 (100%)	31/31 (100%)	28/28 (100%)	23/23 (100%)	19/19 (100%)

**Figure. OS and LFS according to D0 IL-6 levels**



## P-12

## CYTOMEGALOVIRUS RISK SCORE IN PATIENTS UNDERGOING UMBILICAL CORD BLOOD TRANSPLANTATION

**RIVERA FRANCO Monica M.**<sup>(1)</sup>, RAFII Hanadi<sup>(1)</sup>, VOLT Fernanda<sup>(1)</sup>, KENZEY Chantal<sup>(1)</sup>, CAPPELLI Barbara<sup>(1,2)</sup>, SCIGLIUOLO Graziana Maria<sup>(1,2)</sup>, ROCHA Vanderson<sup>(1,3)</sup>, RAUS Nicole<sup>(4)</sup>, DALLE Jean-Hugues<sup>(5)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(6)</sup>, MICHEL Gérard<sup>(7)</sup>, FEGUEUX Nathalie<sup>(8)</sup>, JUBERT Charlotte<sup>(9)</sup>, FORCADE Edouard<sup>(10)</sup>, LABUSSIÈRE-WALLET Hélène<sup>(11)</sup>, PEFFAULT DE LATOUR Régis<sup>(12)</sup>, ROBIN Marie<sup>(12)</sup>, BERTRAND Yves<sup>(13)</sup>, GANDEMER Virginie<sup>(14)</sup>, FÜRST Sabine<sup>(15)</sup>, NGUYEN Stéphanie<sup>(16)</sup>, RUBIO Marie Thérèse<sup>(17)</sup>, RUGGERI Annalisa<sup>(1,18)</sup>, GLUCKMAN Eliane<sup>(1,2)</sup>

(1) Eurocord, Hôpital Saint Louis APHP, Institut de Recherche de Saint-Louis (IRSL) EA3518, Université de Paris Cité, Paris, FRANCE ; (2) Monacord, Centre Scientifique de Monaco, Monaco, MONACO ; (3) Service of Hematology, Transfusion and Cell Therapy, and Laboratory of Medical Investigation in Pathogenesis and Directed Therapy in Onco-Immuno-Hematology (LIM-31), Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, São Paulo University, Sao Paulo, BRESIL ; (4) Centre Hospitalier Lyon Sud - Service d'hématologie, Pierre-Bénite, FRANCE ; (5) Hôpital Universitaire Robert-Debré, Paris, FRANCE ; (6) Hôtel-Dieu - CHU de Nantes, Nantes, FRANCE ; (7) Hôpital de la Timone, Marseille, FRANCE ; (8) Hôpital Lapeyronie, Montpellier, FRANCE ; (9) CHU Bordeaux, Bordeaux, FRANCE ; (10) Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux, FRANCE ; (11) Hôpital Edouard Herriot, Lyon, FRANCE ; (12) Hôpital Saint Louis APHP, Université de Paris Cité, Paris, FRANCE ; (13) Hôpital Debrousse, Lyon, FRANCE ; (14) Hôpital Sud CHU, Rennes, FRANCE ; (15) Hôpital Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE ; (16) Hématologie clinique, CHU Pitié Salpêtrière, Paris, FRANCE ; (17) Hôpital Brabois, Nancy, FRANCE ; (18) Hematology and Bone Marrow Transplant Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, ITALIE

### INTRODUCTION

Cytomegalovirus (CMV) infection is a common complication after umbilical cord blood transplantation (UCBT) and it is important to estimate the individual risk at baseline. However, data on patients receiving UCBT are limited in published scoring systems.

### OBJECTIVE

The aim of this study was to develop a pre-UCBT prognostic score of CMV post-transplant infection.

### MATERIAL AND METHODS

A retrospective analysis of patients undergoing a first allogeneic UCBT from 2010 through 2019 was performed using data from the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) and Eurocord/EBMT registries. The study population was randomized into a derivation and a validation cohort with 984 and 422 patients, respectively. Using the derivation cohort, the categorical candidate predictors for the CMV risk score were selected based on a p-value < 0.05 after bivariate analyses using Fine-Gray model for competing risks. Finally, three risk groups (low, intermediate, and high) were created according to the beta-coefficients of the Fine-Gray multivariable regression model. The association between acute GVHD (aGVHD) and CMV by risk group was assessed. The risk score was tested in the validation cohort.

### RESULTS

The significant risk factors in the pre-UCBT context were age  $\geq 36$  years ( $p=0.002$ ), patient CMV seropositivity ( $<0.0001$ ), and  $\geq 2$  HLA mismatches ( $p=0.007$ ). One scoring point was assigned if age  $\geq 36$  years at UCBT, 2 points if HLA mismatches  $\geq 2$ , and 3 points were assigned to patient CMV seropositivity. In both the derivation and validation cohorts, patients in the high-risk group (scores 4-6) were more prone to develop CMV infection compared to the low- and intermediate-risk groups. Moreover, in the high-risk group of the derivation cohort, patients with acute GVHD developed more CMV infections compared to those not having GVHD (63.7% versus 46.3%,  $p=0.003$ ).

### DISCUSSION

The rationale of creating a risk score to predict CMV infection after UCBT was to better stratify patients undergoing this type of transplant. Previous CMV risk score studies have been performed considering, mainly, adult graft sources ; therefore, the results and conclusions may not ideally apply to all UCBT recipients. Our study used a large population of UCBT recipients from different transplant centers in order to evaluate the feasibility of establishing a clinical score to stratify the risk of CMV infection in patients undergoing UCBT.

### CONCLUSION

Our scoring system could be easily implemented in the clinical practice in order to predict the probability of CMV infection. This study gives an evaluation of pre-transplant factors predicting the risk of CMV infection in UCBT recipients and it is the basis for optimizing the monitoring of CMV infection and the use of preemptive therapies.



P-13

## EFFICACY OF ANTI- SARS-COV-2 MRNA VACCINES IN ADULTS WITH SEVERE ACQUIRED APLASTIC ANEMIA WITH OR WITHOUT ALLOGRAFT.

**GARNIER Alice**<sup>(1)</sup>, LE BOURGEOIS Amandine<sup>(1)</sup>, PETERLIN Pierre<sup>(1)</sup>, GUILLAUME Thierry<sup>(1)</sup>, JULLIEN Maxime<sup>(1)</sup>, COSTE-BUREL Marianne<sup>(1)</sup>, BENE Marie-Christine<sup>(1)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(1)</sup>

(1) CHU, Nantes, FRANCE

### INTRODUCTION

Vaccines against SARS-CoV-2 have shown remarkable efficacy and thus constitute an important preventive option against COVID-19 infections in immunocompromised hosts. Several studies have now demonstrated a good response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (Allo-HSCT) recipients. In the specific context of acquired severe aplastic anemia (ASAA), some data exist on post-vaccination results after treatment by horse antithymocyte globulin (hATG) and cyclosporin (CsA). However, as yet, no specific results are available for ASAA patients (pts) who received an Allo-HSCT.

### METHODS

This real life monocentric observational study aimed at describing the incidence and severity of COVID 19 infections and humoral responses after anti- SARS-Cov-2 mRNA vaccines in a cohort of 27 ASAA pts who received either an allo-HSCT (n=13) or hATG+CsA (n=14) between 2012 and 2022 in our Hematology Department. Data were collected in personal file records, during routine follow-up visits or using phone contact. COVID 19 infection severity was defined by the need for hospitalization or subsequent related death. Antibody responses to the SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain were also considered, the highest value being >2500 BAU/mL. Based on a threshold of 250 BAU/mL, responses were classified as “weak” or “good, higher levels having been shown to correlate with the rate of neutralizing antibodies.

### RESULTS

Pts characteristics are given in Table 1. None of the pts had presented a COVID-19 infection before V1. Afterwards, almost half of the pts (n=13, 48%) were documented with COVID 19 infection, mostly as a non-severe form (n=12, 92%, asymptomatic n=3 and mild n=9). Only one severe COVID 19 infection occurred. This pt had been treated with hATG+CsA 18 months earlier and was the only one who had not been vaccinated.

The incidence of infection was similar between allo-HSCT (8/13) and ATG+CsA (5/14) pts (p=0.26), as well as in pts with idiopathic ASAA (8/12) or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (5/15 ; p=0.13). No difference either was seen between pts still under immunosuppressive therapy (CsA ; 3/8) or not (10/19 ; p=0.76). All 3 patients who received only V1 and V2 vaccines contracted the infection and the incidence of COVID-19 infection was significantly lower in patients with 4 vaccines (11%) vs those with 3 (57% ; p=0.05).

After a median time of 36 days (range: 20 - 232) after V2, 75% (n=12/16) of the pts showed a good antibody response, 11 reaching the highest IgG titer, and this proportion increased after V3 and V4. Indeed, at a median time of 70 days (range: 17 - 221) after V3, 95% (n=19/20) showed a good antibody response, 17 pts reaching the highest IgG titer. At a median time of 60 days (range: 2-195) after V4, 100% (n=7/7) of the pts showed a good antibody response, 4 reaching the highest IgG titer.

### CONCLUSION

In this cohort, almost half of adults with ASAA presented with COVID-19 infection with no difference between patients who received an allo-HSCT or hATG+CsA. None of the vaccinated patients presented a severe form of COVID-19 infection, indicating a very good efficiency of the vaccines. This protection increased with the number of shots as the incidence of COVID-19 was lower and the number of pts reaching good humoral response was higher after a second booster. As the latter seems to be more protective, it should be proposed to all ASAA adult patients.

Table 1: Patients characteristics

Patients N=27	
Gender: Male/female	14/13
Median age: years old (range)	55 (20-75)
Disease	
Idiopathic/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	15/12
Previous treatment	
Allotransplant (before first vaccine)	13 (3)
hATG+CsA (before first vaccine)	14 (3)
Median delay: days(range), between:	
Previous treatment and first vaccine (n=20)	837 (433-3257)
Previous treatment and time of analysis (July 2022)	1098 (48-3702)
Allotransplant and time of analysis (July 2022)	1079 (95-2776)
hATG+CsA and time of analysis (July 2022)	1211 (48-3702) (Allo vs no Allo, p=0.66)
On-going immunosuppressive therapy (CsA)	
Allotransplanted patients	7/13
hATG+CsA patients	12/14
Date of first vaccine (V1) n=26	January 11 <sup>th</sup> 2021-August 18 <sup>th</sup> 2021
Date of second vaccine (V2) n=26	February 1 <sup>st</sup> 2021-September 8 <sup>th</sup> 2021
Date of third vaccine (V3) n=23	April 29 <sup>th</sup> 2021-March 15 <sup>th</sup> 2022
Date of fourth vaccine (V4) n=9	November 24 <sup>th</sup> 2021-June 9 <sup>th</sup> 2022
Number of vaccines: 0/2/3/4	1/3/14/9
Type of vaccine (n=84 shots)	
BNT162b2 mRNA (Pfizer-BioNTech)	80
mRNA 1273 (Moderna)	2 (2 patients)
ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca)	2 (same patient)
Preventive treatment by tixagevimab + cilgavimab (Evusheld)	4

Abbreviations: hATG: horse anti-thymoglobuline; CsA: cyclosporine A.

Table 1

## P-14

# PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION PAR TIXAGÉVIMAB/CILGAVIMAB (AZD7442) CHEZ LES PATIENTS ALLOGREFFÉS DE CSH DURANT LA VAGUE OMICRON : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DE LA SFGM-TC

JONDREVILLE Ludovic<sup>(1)</sup>, D'AVENI Maud<sup>(2)</sup>, LABUSSIÈRE-WALLET Hélène<sup>(3)</sup>, LE BOURGEOIS Amandine<sup>(4)</sup>, VILLATE Alban<sup>(5)</sup>, BERCEANU Ana<sup>(6)</sup>, DAGUENET Elisabeth<sup>(7)</sup>, THIEBAUT-BERTRAND Anne<sup>(8)</sup>, LEGRAND Marlène<sup>(3)</sup>, CORNILLON Jérôme<sup>(7)</sup>, RUBIO Marie-Thérèse<sup>(2)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(4)</sup>, NGUYEN Stéphanie<sup>(1)</sup>

(1) CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, FRANCE ; (2) CHRU Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, FRANCE ; (3) CH Lyon-Sud, Pierre-Bénite, FRANCE ; (4) CHU, Nantes, FRANCE ; (5) CHRU, Tours, FRANCE ; (6) CHU, Besançon, FRANCE ; (7) Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez, FRANCE ; (8) CHU, Grenoble, FRANCE

## INTRODUCTION / OBJECTIF

Les patients allogreffés de CSH sont à risque de forme sévère de Covid-19. Depuis l'émergence du variant Omicron du SARS-CoV-2 réputé moins virulent, et malgré la stratégie vaccinale mise en place, les taux d'hospitalisation et de décès restent de l'ordre de 20% et 10% respectivement chez les patients immunodéprimés. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité de l'association tixagévimab/cilgavimab (AZD7442, Evusheld®) en prophylaxie pré-exposition chez les patients allogreffés de CSH à haut risque de formes sévères.

## MÉTHODE

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique auprès de 8 centres de la SFGM-TC. Les patients inclus devaient avoir été allogreffés de CSH, et avoir reçu de l'AZD7442 à la dose de 300 mg (tixagévimab 150 mg + cilgavimab 150 mg) entre décembre 2021 et avril 2022 selon les critères d'éligibilité à l'accès précoce : contre-indication à la vaccination ou réponse humorale insuffisante post-vaccinale (titre d'anticorps IgG anti-Spike < 260 BAU/mL), et test Covid-19 négatif à l'inclusion.

## RÉSULTATS

Cent-soixante-et-un patients de 56,5 ans d'âge médian ont été inclus, parmi lesquels 73% avaient reçu au moins une dose vaccinale anti-SARS-CoV-2, mais 88% présentaient au moins un facteur de risque de faible réponse vaccinale : allogreffe récente < 12 mois (60%), traitement immunosuppresseur en cours (62%), lymphocytes < 1,0 G/L (61%).

La durée d'observation s'est étendue de décembre 2021 à juin 2022. Durant cette période, le variant Omicron était largement majoritaire en France, dépassant 90% des variants identifiés en janvier 2022, puis 99% des variants identifiés à partir de février 2022.

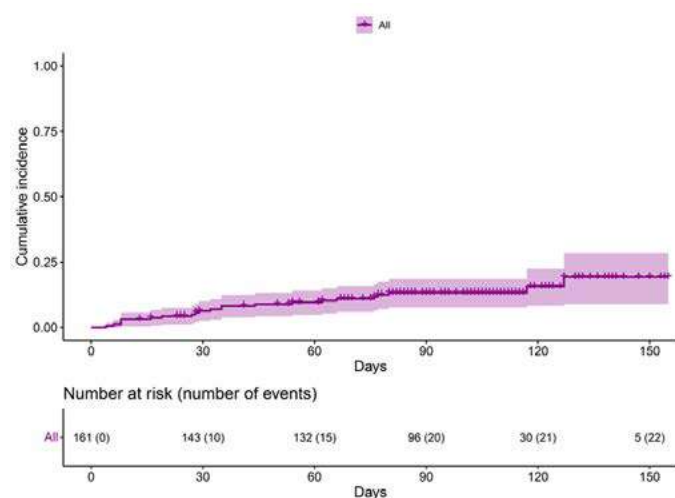
Avec un suivi médian de 105 jours (4-158) après l'administration de l'AZD7442, 22 patients sur 161 (13,7%) ont développé une

infection à SARS-CoV-2 symptomatique durant la période d'observation. L'incidence cumulée était de 8% (IC95%, 3-13) à 30 jours et 16% (IC95%, 7-24) à 90 jours. Pour ces patients, le délai médian entre l'administration d'AZD7442 et la survenue de l'infection était de 33,5 jours (4-127). Aucun facteur prédictif d'infection à SARS-CoV-2 n'a pu être identifié dans cette cohorte.

Parmi ces 22 patients, 8 (36%) ont reçu un traitement additionnel post-exposition (sotrovimab, N=4 ; nirmatrelvir-ritonavir, N=3 ; tixagévimab-cilgavimab, N=1). Aucune forme sévère de Covid-19, ni aucun décès n'ont été observés. Un seul patient de cette cohorte a subi un effet indésirable grave, à type de syndrome coronarien aigu, bien que l'imputabilité de l'AZD7442 ne puisse être formellement établie.

## DISCUSSION

En l'absence de groupe contrôle, Il est difficile de conclure quant à l'effet préventif de l'AZD7442 chez les patients allogreffés de CSH en période de variant Omicron. Environ 14% des patients ont présenté une infection symptomatique durant la période de suivi, et il est probable qu'une augmentation de l'incidence des infections serait observée au-delà de cette période, en corrélation avec la baisse de l'efficacité des anticorps avec le temps. Cependant, l'absence de forme sévère de Covid-19 est un facteur rassurant et incite à recommander l'administration préventive d'AZD7442 chez les patients allogreffés non ou insuffisamment immunisés. Une étude prospective est actuellement en cours pour étudier l'effet neutralisant de l'AZD7442 sur les différents sous-variants Omicron aux doses de 300 mg et de 600 mg, ainsi que l'efficacité clinique chez les patients immunodéprimés (PRECOVIM NCT05216588).



*Incidence cumulée d'infection à SARS-CoV-2 dans l'ensemble de la cohorte.*

## Matériel &amp; Méthode

	Overall N = 161	SARS-CoV-2		P Value*
		Uninfected N = 139	Infected N = 22	
Median age at inclusion (range) - years	57.7 (21-73.9)	58 (21-73.9)	50.3 (29.3-72.7)	0.18
≥ 50 years old - n (%)	112 (70)	100 (72)	12 (55)	
< 50 years old - n (%)	49 (30)	39 (28)	10 (45)	
Number of vaccine doses prior to inclusion - n (%)				0.10
4 doses	19 (12)	17 (12)	2 (9.1)	
3 doses	71 (44)	61 (44)	10 (45)	
2 doses	22 (14)	15 (11)	7 (32)	
1 dose	5 (3.1)	5 (3.6)	0 (0)	
0 dose	44 (27)	41 (29)	3 (14)	
Median anti-SARS-CoV-2-spike IgG titer (IQR) - BAU/mL†	16 (1-91)	16 (1-88)	15 (4-98)	0.93
Median time between allo-HSCT and inclusion (IQR) - days	289 (107-552)	302 (112-560)	275 (100-529)	0.80
≥ 12 months - n (%)	64 (40)	55 (40)	9 (41)	0.90
< 12 months - n (%)	97 (60)	84 (60)	13 (59)	
Ongoing immunosuppressive treatment - n (%)†	100 (62)	83 (60)	17 (77)	0.12
History of GvHD requiring systemic treatment - n (%)†	52 (44)	46 (45)	6 (40)	0.71
Absolute lymphocyte count - n (%)†				0.17
≥ 1.0 G/L	52 (39)	42 (36)	10 (53)	
< 1.0 G/L	83 (61)	74 (64)	9 (47)	
CD4+ T-cell count - n (%)†				0.23
≥ 200 /mm <sup>3</sup>	39 (33)	32 (31)	7 (47)	
< 200 /mm <sup>3</sup>	79 (67)	71 (69)	8 (53)	
CD19+ B-cell count - n (%)†				0.047
≥ 70 /mm <sup>3</sup>	37 (38)	35 (42)	2 (14)	
< 70 /mm <sup>3</sup>	60 (62)	48 (58)	12 (86)	
Gamma globulins - n (%)†				0.95
≥ 5.0 g/L	81 (62)	70 (62)	11 (61)	
< 5.0 g/L	50 (38)	43 (38)	7 (39)	

\* Using Fisher's exact test, Wilcoxon rank sum test or Pearson's Chi-squared test, as appropriate.

† Missing data: 10 for anti-SARS-CoV-2-spike IgG titer; 1 for ongoing immunosuppressive treatment; 44 for history of significant GvHD; 26 for absolute lymphocyte count; 43 for CD4+ T-cell count; 64 for CD19+ B-cell count; 20 for gamma globulins.

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; IQR: interquartile range; BAU: binding antibody unit; GvHD: graft-versus-host disease.

## Caractéristiques des patients à l'inclusion.

## P-15

## ETUDE RÉTROSPECTIVE DE L'IMPACT DE L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES SUR LES COMPLICATIONS PULMONAIRES CHEZ LES PATIENTS AVEC UN DÉFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF

**LE GAL Aurélie**<sup>(1)</sup>, SALVATOR Héléne<sup>(1)</sup>, BRUN Anne-Laure<sup>(1)</sup>, MARCAIS Ambroise<sup>(2)</sup>, GIVEL Claire<sup>(1)</sup>, LANTERNIER fanny<sup>(2)</sup>, TCHERAKIAN Colas<sup>(1)</sup>, CHEMINANT Morgane<sup>(2)</sup>, GOYARD Céline<sup>(1)</sup>, NEVEN Benedicte<sup>(2)</sup>, CHABROL Alexandre<sup>(1)</sup>, MOSHOUS Despina<sup>(2)</sup>, CARADEC Emmanuela<sup>(1)</sup>, FISCHER Alain<sup>(2)</sup>, LORTHOLARY Olivier<sup>(2)</sup>, HERMINE Olivier<sup>(2)</sup>, MAHLAOUI Nizar<sup>(2)</sup>, SUAREZ Felipe<sup>(2)</sup>, COUDERC Louis-Jean<sup>(1)</sup>, CATHERINOT Emilie<sup>(1)</sup>

(1) Hôpital Foch, Suresnes, FRANCE ; (2) Hôpital Necker, Paris, FRANCE

### INTRODUCTION

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) sont un ensemble hétérogène de pathologies génétiques affectant le système immunitaire. Une atteinte spécifique pulmonaire, infectieuse ou non-infectieuse, est fréquente et responsable d'une morbi-mortalité importante. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est le seul traitement curatif et peut s'envisager si le diagnostic génétique est associé à un pronostic péjoratif, dans le cas d'infections sévères, d'hémopathie, ou en cas d'atteinte d'organe impactant le pronostic à long terme. L'objectif de cette étude est de décrire l'évolution pneumologique après allogreffe.

### MATÉRIEL ET MÉTHODE

Recueil rétrospectif des données médicales des sujets atteints de DIP allogreffés de CSH à partir de l'âge de 16 ans dans le service d'Hématologie de l'hôpital Necker entre 2011 et 2020. Le critère de jugement principal était la fréquence des infections respiratoires sévères. Les critères secondaires étaient l'évolution fonctionnelle et radiologique ainsi que la fréquence de survenue des complications spécifiques de la greffe.

### RÉSULTATS

Trente-deux patients ont été inclus, 13 (41%) avaient un déficit immunitaire combiné, 10 (31%) avaient une granulomatose septique chronique et 6 (19%) avaient une dysrégulation du système immunitaire. La durée de suivi médiane était de 4 ans [IQR 1,7-8,8] en pré-greffe et de 5 ans [IQR 3,5-6,4] en post-greffe. Sept patients sont décédés dans la première année après la greffe. Les taux annualisés d'infections sévères pulmonaires étaient de 0,3 [IQR 0-0,48] avant la greffe et de 0 [IQR 0-0,26] après la greffe, soit une réduction de



0,28 (IC95 [- 0,08 – 0,63],  $p = 0,12$ ). Concernant les EFR, on observait un gain moyen de VEMS de +1,12 %/an et de la CV de +2,85 %/an en post-greffe. Les dilatations des bronches visualisées sur les scanners thoraciques avaient tendance à s'aggraver durant la période pré-greffe (+2 points au score Bhalla) alors qu'elles s'amélioraient (- 1 point au score Bhalla) dans la première année post greffe puis se stabilisaient. Les autres atteintes radiologiques étaient de l'emphysème, des micronodules et nodules, des cavités et des condensations rétractiles cicatricielles. Trois patients ont développé une bronchiolite oblitérante.

## DISCUSSION

Nous avons observé une réduction non significative des infections respiratoires sévères, possiblement par manque de puissance dans cette étude de petit effectif. Ceci est à mettre en balance avec une réduction de la charge thérapeutique chez la plupart des patients. La correction du déficit immunitaire a également permis une amélioration de l'atteinte bronchique au scanner et une stabilisation de la fonction respiratoire. L'incidence de la bronchiolite oblitérante (9,4%) était comparable aux valeurs attendues.

## CONCLUSION

Notre étude montre un bénéfice de l'allogreffe sur le statut respiratoire des patients avec un déficit immunitaire primitif.

## P-16

# POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE (PT-CY) VERSUS ANTITHYMOCYTE GLOBULIN (ATG) AS GVHD PROPHYLAXIS FOR MATCHED UNRELATED HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION.

DACHY François<sup>(1)</sup>, FURST Sabine<sup>(1)</sup>, CALMELS Boris<sup>(1)</sup>, PAGLIARDINI Thomas<sup>(1)</sup>, HARBI Samia<sup>(1)</sup>, BOUCHARCOURT Benjamin<sup>(1)</sup>, CALLEJA Anne<sup>(1)</sup>, LEMARIE Claude<sup>(1)</sup>, COLLIGNON Aude<sup>(1)</sup>, MOREL Guillaume<sup>(1)</sup>, LEGRAND Faezeh<sup>(1)</sup>, BEKRIEVA Elena<sup>(1)</sup>, GRANATA Angela<sup>(1)</sup>, WEILLER Pierre Jean<sup>(1)</sup>, CHABANNON Christian<sup>(1)</sup>, SCHIANO Jean Marc<sup>(1)</sup>, VEY Norbert<sup>(1)</sup>, BLAISE Didier<sup>(1)</sup>, **DEVILLIER Raynier<sup>(1)</sup>**

(1) Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FRANCE

## INTRODUCTION

In recent years, post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy) has become an essential component for GVHD prophylaxis in T-cell replete haploidentical (HRD) stem cell transplantation ; it is now being evaluated in unrelated donor (UD) transplants, where antithymocyte globulin (ATG) remains standard. We report the outcome of a cohort of recipients transplanted from HLA-10/10 matched unrelated donor (MUD), treated with PT-Cy (n=30) ; we additionally performed a retrospective comparison with a historical control group treated with ATG (n=64) (**Table 1**).

## RESULTS

The day-100 cumulative incidence of grade 2-4 acute GVHD was significantly lower in the PT-Cy group (23% vs. 45%,  $p=0.014$ ). We observed also a lower 1-year cumulative incidence of all grades and moderate to severe chronic GVHD in the PT-Cy group (all grades: 13% vs 33%,  $p=0.029$  ; moderate to severe: 10% vs. 27%,  $p=0.039$ ) (**Figure 1**).

No significant difference was observed in the incidence of relapse (20% in the PT-Cy group vs 11% in the ATG group,  $p=0.628$ ), non-relapse mortality (3% vs 11%,  $p=0.169$ ), progression free survival (77% vs 78%,  $p=0.638$ ) and overall survival (87% vs 83%,  $p=0.602$ ) (**Figure 2**).

Median time from allo-SCT to neutrophil (>0.5G/L) and platelet (>20G/L) recovery was significantly delayed in the PT-Cy group (neutrophil: 19 vs 17 days,  $p=0.049$  ; platelets: day 26 vs 10,  $p<0.001$ ) (**Figure 1**).

First year after allo-SCT, we followed the GVHD and the immunosuppressive treatment (IST) prevalence in disease free patients as a surrogate marker of quality of life. At 6 months, 5% and 36% in the PT-Cy group were living with GVHD and IST respectively, with corresponding values for the ATG group being 26% ( $p=0.030$ ) and 64% ( $p=0.049$ ) (**Figure 3**).

## DISCUSSION

Our results corroborate in part the meta-analysis by Gao et al. Patients receiving PT-Cy developed a significantly lower incidence of acute GVHD compared to those receiving ATG (2-4 aGVHD : HR = 0.63, 95%CI = [0.45-0.89],  $p=0.009$ ). They showed in addition a significantly lower NRM (HR = 0.59, 95%CI = [0.48-0.73],  $p<0.001$ ) and better OS (HR = 0.62, 95%CI = [0.53-0.73],  $p<0.001$ ) and PFS (HR = 0.76, 95%CI = [0.62-0.93],  $p=0.007$ ), while CIR and cGVHD were comparable. However, these studies did not include only UD allo-SCT. PT-Cy was mostly given to patients receiving haplo-SCT while UD patients were given ATG in most cases.

Recently, the prospective randomized study of Brissot et al. did not find significant difference in GVHD prevention using ATG or PT-Cy for patients undergoing allo-SCT after FB2 RIC regimen (180-day 2-4 acute GVHD: 34.9% vs. 24.3%,  $p=0.530$  ; 1-year chronic GVDH all grades: 26% vs. 30.2%,  $p = 0.560$ ). However, it is important to note that this study includes both matched related and unrelated donor while our study only focused on MUD allo-SCT.

A recent large retrospective registry database analysis from the ALWP of EBMT also failed to demonstrate a significant difference

between a PT-Cy and ATG based GVHD prophylaxis in MUD allo-SCT. However, this study includes patients receiving MAC regimen in a large proportion (47%), and 10% of patients received bone marrow as graft.

**CONCLUSION**

We suggest that PT-Cy is an effective GVHD prophylaxis in 10/10-HLA MUD allo-SCT, representing a valuable alternative to ATG. However, although routinely feasible with promising overall outcomes, the use of PT-Cy in this context needs to be further optimized to improve its safety, notably in terms of related early toxicities.

	ATG group (n = 64)		PT-Cy group (n = 30)		p
	n	%	n	%	
Age, median (range)	55	(22-70)	59	(18-75)	0.629
<b>Diagnosis</b>					
ALL	7	11%	5	17%	0.830
AML	31	48%	12	40%	
HL	2	3%	2	7%	
MDS	8	13%	4	13%	
NHL	16	25%	7	23%	
<b>HCT-CI</b>					
=3	36	56%	16	53%	0.966
<3	28	44%	14	47%	
<b>DRI</b>					
Low	6	9%	7	23%	0.156
Intermediate	51	80%	19	63%	
High - very high	7	11%	4	13%	
<b>Conditioning</b>					
TBF-MAC	0	0%	4	13%	< 0.001
TBF-RIC	0	0%	5	17%	
FB2	64	100%	0	0%	
CyFluTBI2	0	0%	21	70%	
<b>Status</b>					
CR	56	88%	29	97%	0.302
Non-CR	8	13%	1	3%	

Table 1. Patients characteristics

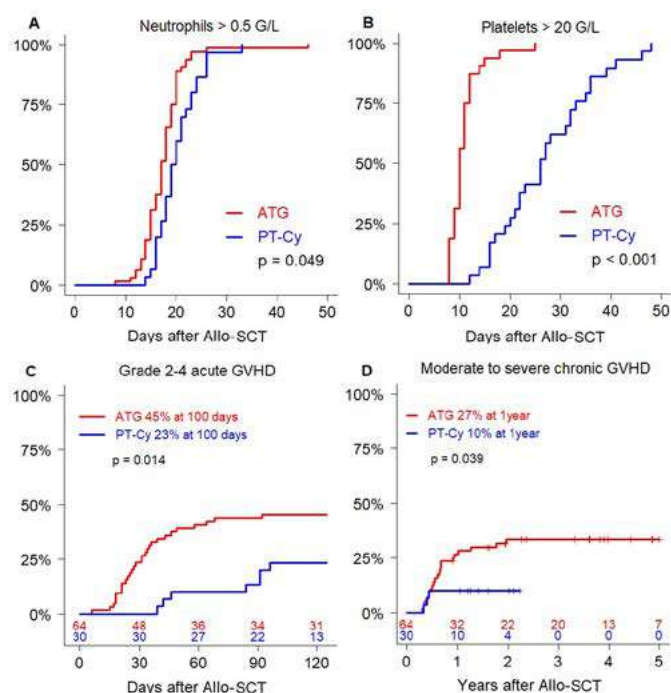


Figure 1: Neutrophils (A) and platelets (B) recovery, cumulative incidences of grade 2–4 acute GVHD (C) and moderate to severe chronic GVHD (D) in the PT-Cy and ATG groups.

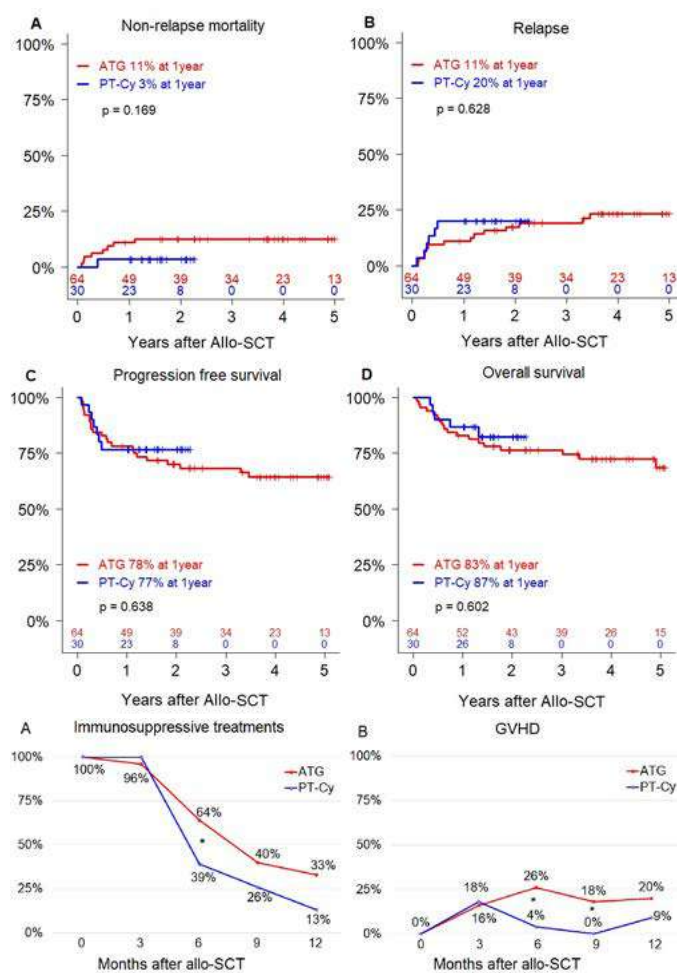


Figure 3: Immunossuppressive treatments (A) and GVHD (B) prevalence in the PT-Cy and ATG groups. (\*  $p < 0.05$ )

## BIBLIOGRAPHIE

1. Zeiser R. Biology-driven developments in the therapy of acute graft-versus-host disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 30 nov 2018;2018(1):236?41.
2. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Oncol. sept 2009;10(9):855?64.
3. Walker I, Panzarella T, Couban S, Couture F, Devins G, Elemetry M, et al. Addition of anti-thymocyte globulin to standard graft-versus-host disease prophylaxis versus standard treatment alone in patients with haematological malignancies undergoing transplantation from unrelated donors: final analysis of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Haematol. févr 2020;7(2):e100?11.
4. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol. févr 2020;7(2):e157?67.
5. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. juin 2008;14(6):641?50.
6. Blaise D, Fürst S, Crocchiolo R, El-Cheikh J, Granata A, Harbi S, et al. Haploidentical T Cell-Replete Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Patients in or above the Sixth Decade of Age Compared with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from an Human Leukocyte Antigen-Matched Related or Unrelated Donor. Biol Blood Marrow Transplant. janv 2016;22(1):119?24.
7. Pagiardini T, Harbi S, Fürst S, Castagna L, Legrand F, Faucher C, et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based haploidentical versus Atg-based unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for patients younger than 60 years with hematological malignancies: a single-center experience of 209 patients. Bone Marrow Transplant. juill 2019;54(7):1067?76.
8. Devillier R, Legrand F, Rey J, Castagna L, Fürst S, Granata A, et al. HLA-Matched Sibling versus Haploidentical Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Donor Comparison. Biol Blood Marrow Transplant. juill 2018;24(7):1449?54.
9. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjaneh A, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. Blood. 18 févr 2016;127(7):938?47.
10. Dreger P, Sureda A, Ahn KW, Eapen M, Litovich C, Finel H, et al. PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor

- reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Advances*. 5 févr 2019;3(3):360?9.
11. Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell PV, Storer BE, McCune JS, Storb R, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood*. 17 mars 2016;127(11):1502?8.
  12. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Afanasyev B, Cornelissen JJ, Elmaagacli A, et al. Post-transplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis in HLA matched sibling or matched unrelated donor transplant for patients with acute leukemia, on behalf of ALWP-EBMT. *J Hematol Oncol*. 15 mars 2018;11(1):40.
  13. Moiseev IS, Pirogova OV, Alyanski AL, Babenko EV, Gindina TL, Darskaya EI, et al. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Unrelated Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil. *Biol Blood Marrow Transplant*. juin 2016;22(6):1037?42.
  14. Jorge AS, Suárez-Lledó M, Pereira A, Gutierrez G, Fernández-Avilés F, Rosiñol L, et al. Single Antigen–Mismatched Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide Is a Suitable Alternative for Patients Lacking HLA-Matched Donors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 1 juin 2018;24(6):1196?202.
  15. Battipaglia G, Labopin M, Kröger N, Vitek A, Afanasyev B, Hilgendorf I, et al. Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood*. 12 sept 2019;134(11):892?9.
  16. Nykolyszyn C, Granata A, Pagliardini T, Castagna L, Harbi S, Bouabdallah R, et al. Posttransplantation cyclophosphamide vs. antithymocyte globulin as GVHD prophylaxis for mismatched unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. févr 2020;55(2):349?55.
  17. Bolaños-Meade J, Reshef R, Fraser R, Fei M, Abhyankar S, Al-Kadhimi Z, et al. Three prophylaxis regimens (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide ; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib ; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with haemopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group (BMT CTN 1203). *Lancet Haematol*. mars 2019;6(3):e132?43.
  18. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. déc 2009;15(12):1628?33.
  19. Pagliardini T, Castagna L, Harbi S, Porta MD, Rey J, Fürst S, et al. Thiotepa, Fludarabine, and Busulfan Conditioning Regimen before T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Acute Myeloid Leukemia: A Bicentric Experience of 100 Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. sept 2019;25(9):1803?9.
  20. Devillier R, Fürst S, Crocchiolo R, El-Cheikh J, Castagna L, Harbi S, et al. A conditioning platform based on fludarabine, busulfan, and 2 days of rabbit antithymocyte globulin results in promising results in patients undergoing allogeneic transplantation from both matched and mismatched unrelated donor. *American Journal of Hematology*. 2014;89(1):83?77.
  21. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1 juin 1999;94(446):496?509.
  22. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. juin 1995;15(6):825?8.
  23. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. mars 2015;21(3):389-401.e1.
  24. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 15 oct 2005;106(8):2912?9.
  25. Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 5 juin 2014;123(23):3664?71.
  26. Luznik L, Bolaños-Meade J, Zahurak M, Chen AR, Smith BD, Brodsky R, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood*. 22 avr 2010;115(16):3224?30.
  27. Gao F, Zhang J, Hu J, Lin L, Xu Y. Post-transplant cyclophosphamide versus antithymocyte globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. *Ann Hematol*. févr 2021;100(2):529?40.
  28. Eolia Brissot. Brissot E, Labopin M, Labussiere H, Chevallier P, Blaise D, Yakoub-Agha I, et al. Post-transplantation cyclophosphamide versus antithymocyte globulin after RIC regimen allo-HCT: first analysis of a prospective randomized multicenter trial in recipients of 10/10 matched donors. 2021. <https://ebmt2021.abstractserver.com/program/#/details/presentations/1316>
  29. Brissot E, Labopin M, Moiseev I, Cornelissen JJ, Meijer E, Van Gorkom G, et al. Post-transplant cyclophosphamide versus antithymocyte globulin in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission undergoing allogeneic stem cell transplantation from 10/10 HLA-matched unrelated donors. *J Hematol Oncol*. 3 juill 2020;13(1):87.



P-17

## VON WILLEBRAND FACTOR AS A POTENTIAL PREDICTIVE BIOMARKER OF EARLY COMPLICATIONS OF ENDOTHELIAL ORIGIN AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION

**DACHY Guillaume<sup>(1)</sup>**, VANKEERBERGEN Marine<sup>(1)</sup>, VANLANGENDONCK Nicolas<sup>(1)</sup>, STRAETMANS Nicole<sup>(1)</sup>, LAMBERT Catherine<sup>(1)</sup>, POIRÉ Xavier<sup>(1)</sup>

(1) Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, BELGIQUE

### INTRODUCTION

Early complications of endothelial origin after allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT) include a range of life-threatening complications. Endothelial dysfunction is mainly mediated by alloreactivity and it is crucial to develop new tools to detect patients at risk of early mortality. We conducted a retrospective study in order to assess the role of the von Willebrand factor (VWF) as a potential predictive biomarker of transplant-related endothelial dysfunction.

### METHODS

We included all adult patients (n= 127) having received an alloHCT from February 2019 to November 2021. No patients had von Willebrand disease or haemophilia A.

Diagnosis of transplant-related endothelial dysfunction, i.e., transplant associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA), lung endothelial injuries (idiopathic pneumonia syndrome and diffuse alveolar hemorrhage), engraftment (ES) and capillary leak (CLS) syndromes, was assigned based on laboratory values and clinical features by performing systematic retrospective chart review. Turbidimetric assays of VWF antigen levels (VWF:Ag) and of binding capacity of VWF to GPIbIX (VWF:RCo) were performed on day -4, day 0 and day +28 of the alloHCT.

### RESULTS

Median follow-up was 659 days (IQR: 430 - 905 days). The probability of relapse-free survival was 65% and overall survival (OS) was 67% at two years. 28 patients (22%) had at least one endothelial-related complication within a four-week window after alloHCT: 18 CLS, 10 TA-TMA and 7 ES. Lung-specific complications affected 11 patients. All conditioning regimens induced both synthesis and activation of VWF. Using univariate analyses, we found that a high day -4 VWF:RCo was associated with the occurrence of endothelial complications (Odds ratio, OR: 2.62, p= 0.033, for value above 200%), as well as elevated EASIX score and C-reactive protein level at day 0. Multivariate analyses showed that only CRP and EASIX retained independent impact on the occurrence of endothelial complications, with respective OR of 4.27 (p=0.028) and 2.5 (p=0.055). Introduction of an interaction effect between the VWF:RCo and the EASIX score restored a trend for VWF:RCo pre-alloHCT (OR: 2.7, p= 0.11). Survival was strongly influenced by the occurrence of endothelial-related complications (Fig. 1), with OR for OS and NRM of 2.14 (p=0.025) and 5.11 (p<0.001), respectively. In univariate analyses, VWF:RCo-pre, EASIX and CRP constituted risk factors for both survival and non-relapse mortality, even in patients not developing endothelial-related complications. Multivariate analyses confirmed the impact of the biomarkers.

### CONCLUSIONS

Conditioning regimens increase VWF:Ag and VWF:RCo in alloHCT. Moreover, VWF:RCo > 200% four days before transplant appears to be a biomarker of endothelial vulnerability and a risk factor for the development of endothelial-related complications. Our data suggest also that CRP level and EASIX score on day 0 are important risk factors for these complications. Beyond being predictive for such severe complications, they were associated with survival and all causes' non-relapse mortality. If confirmed in a larger, multicentric clinical cohort, this could lead to the development of a revised EASIX-pre score, including VWF:RCo and CRP, to evaluate the degree of endothelial vulnerability, the probability of transplant-associated endothelial dysfunction and the risk of death after alloHCT.

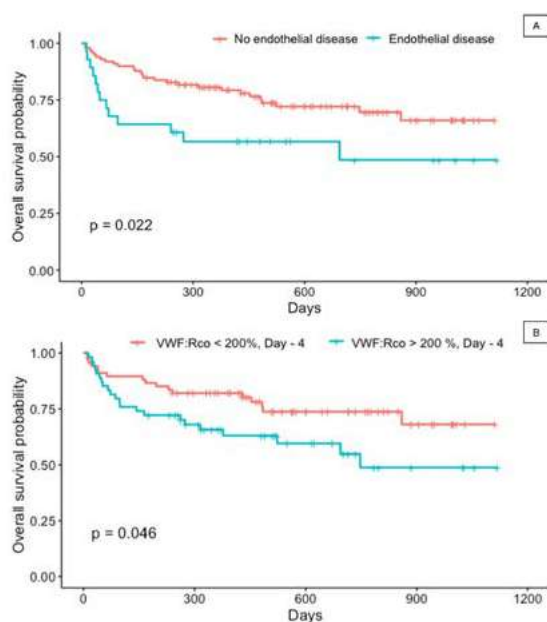


Figure 1. OS according to the occurrence of endothelial disease (A) or high level of VWF:RCo four days before alloHCT (B).

## P-18

# SUCCESSFUL ENGRAFTMENT AFTER DESENSITIZATION PROTOCOL COMBINING RITUXIMAB AND PLASMAPHERESIS FOR HAPLOIDENTICAL ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANT RECIPIENTS WITH HIGH LEVELS OF DONOR SPECIFIC HLA-ANTIBODIES

**BELHADJ Maya**<sup>(1)</sup>, JOSEPH Laure<sup>(1)</sup>, LOISEAU Clémence<sup>(1)</sup>, RAHAL Ilhem<sup>(1)</sup>, MEUNIER Benoît<sup>(1)</sup>, AMOKRANE Kahina<sup>(2)</sup>, MAILLARD Stéphanie<sup>(2)</sup>, SUAREZ Felipe<sup>(1)</sup>, MARCAIS Ambroise<sup>(1)</sup>

(1) Hôpital Necker - Enfants malades, Paris, FRANCE ; (2) Hôpital Saint-Louis, Paris, FRANCE

## INTRODUCTION

High levels of donor specific antibodies (DSA) to anti-human leucocyte antigen (HLA) in HLA-mismatch allogeneic stem cell transplant (alloSCT) recipients are associated with a high risk of primary graft failure (PGF) and a poor overall survival rate. Several desensitization strategies have been reported, but not all of them lead to successful engraftment. We report the effectiveness of a desensitization protocol combining anti-CD20 antibody infusions and plasmapheresis for patients with high DSA-levels undergoing haploidentical alloSCT for hematological diseases.

## PATIENTS AND METHOD

Patients with a DSA mean fluorescence intensity (MFI) > 1000 before undergoing alloSCT were treated with up to 3 weekly Rituximab infusions and at least 4 sessions of therapeutic plasma exchange (TPE) every 48 hours before starting conditioning regimen. DSA levels were monitored before initiating the conditioning regimen and alloSCT was cancelled if MFI did not decrease below 3000.

## RESULTS

Between 2018 and 2022, 8 consecutive patients for whom an alloSCT with an haploidentical donor was planned completed the desensitization protocol. Five of them were treated for hematologic malignancies and 3 for other hematological conditions (sickle cell disease for two and aplastic anemia for one).

Patients received a mean 6 TPE procedures (range 4-10) and a mean of 2 Rituximab infusions.

Mean pre-treatment DSA MFI was 6961 (range 1721-14928). Four patients had elevated DSA to class I and 4 to class II. Three patients had a "reactivity score" of 6 (MFI between 1000 and 3000) and 5 a "reactivity score" of 8 (MFI > 3000).

Except for one patient for whom alloSCT was cancelled due to the desensitization failure, we observed a decrease of the DSA score allowing the transplantation procedure for the other 7. Four patients received thiotepa, busulfan and fludarabine-based regimen and 3 a total body irradiation, fludarabine and cyclophosphamide-based regimen. All patients received post-transplant cyclophosphamide as graft versus host disease (GVHD) prophylaxis. The stem cell source was bone marrow for all patients.

All patients allografted successfully engrafted. Median time to neutrophil recovery (neutrophils  $\geq$  0.5 G/L) was 21 days (range 17-31).

Median time to platelet recovery (platelets > 50 G/L) was 30 days (range 19-273). Day 30 and D100 chimerism was mainly donor (>90%) in all patients. With a median follow up of 18 months, we did not observe any late graft rejection, no GVHD, and only one patient died due to acute myeloid leukemia relapse.

## CONCLUSION

These results suggest that a desensitization protocol combining TPE and Rituximab for haploidentical alloSCT recipients with high DSA levels is feasible and can prevent PGF, allowing the alloSCT procedure.

## P-20

# PROMISING OUTCOME OF PATIENTS OLDER THAN 70 YEARS WHO UNDERWENT PERIPHERAL BLOOD HAPLOIDENTICAL HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA OR HIGH-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROME

HARBI Samia<sup>(1)</sup>, BRAC DE LA PERRIERE Louison<sup>(1)</sup>, GARCIAZ Sylvain<sup>(1)</sup>, PAGLIARDINI Thomas<sup>(1)</sup>, CALMELS Boris<sup>(1)</sup>, CECILE Maud<sup>(1)</sup>, HICHERI Yosr<sup>(1)</sup>, BOUCHACOURT Benjamin<sup>(1)</sup>, FÜRST Sabine<sup>(1)</sup>, LEMARIE Claude<sup>(1)</sup>, BRATICEVIC Cecile<sup>(1)</sup>, CALLEJA Anne<sup>(1)</sup>, DACHY François<sup>(1)</sup>, MOREL Guillaume<sup>(1)</sup>, LEGRAND Faezeh<sup>(1)</sup>, BEKRIEVA Elena<sup>(1)</sup>, WEILLER pierre-jean<sup>(1)</sup>, CHABANNON Christian<sup>(1)</sup>, VEY Norbert<sup>(1)</sup>, BLAISED Didier<sup>(1)</sup>, **DEVILLIER Raynier<sup>(1)</sup>**

(1) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE

## BACKGROUND

Allogeneic stem cell transplantation is a curative option of patients older than 60 years of age with AML and high risk MDS. In this situation, the development of haploidentical transplantation (Haplo-SCT) with post transplantation cyclophosphamide (PT-Cy) allowed extending the feasibility of Allo-HSCT. However, there is few data specifically focusing on Haplo-SCT in AML/MDS patients over 70 years, for whom the benefit-risk balance of Haplo-SCT is still a matter of debate.

Aims: To evaluate the outcome of patients older than 70 years with AML or high risk MDS who underwent Haplo-SCT.

## METHODS

This retrospective study included consecutive AML or MDS patients older than 70 years who received first Haplo-SCT from 2013 to 2021 in our center. All patients had the same transplantation modalities: 1) Non-myeloablative conditioning regimen as previously described (Fludarabine, cyclophosphamide and 2-Gray TBI) ; 2) Peripheral blood stem cells (PBSC) as graft source ; 3) GVHD prophylaxis with PT-Cy, cyclosporine A and mycophenolate mofetil ; 4) G-CSF from day+5 to neutrophil recovery. Prophylactic donor lymphocyte infusion (DLI) was initially planned after day+60 in absence of GVHD.

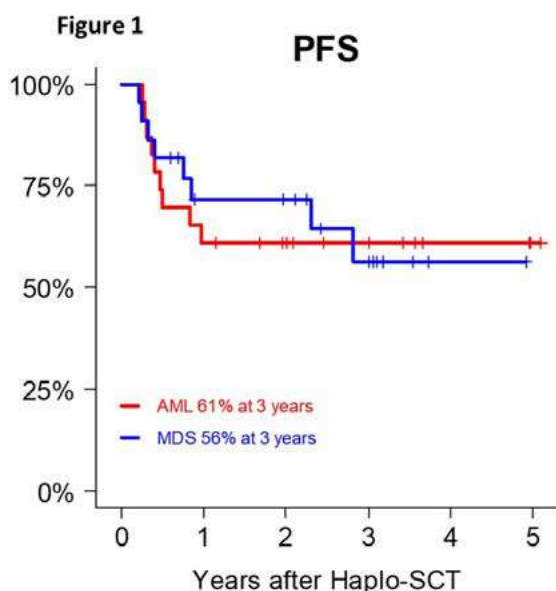
## RESULTS

We analyzed 45 patients who met inclusion criteria, 23 with AML and 22 with MDS. The median age was 72 years (range: 70-75). HCT-CI was  $\geq 3$  in 22 patients (49%). At the time of Haplo-SCT, 22/23 AML patients were in CR (17 CR1 and 5 CR2) and one patient had refractory AML. Disease status at Haplo-SCT for MDS was CR, PR, marrow CR and active disease in 12, 2, 1 and 7 patients, respectively. All patients received pre transplantation treatment with intensive chemotherapy and/or azacytidine, except one MDS patients who underwent upfront Haplo-SCT. Disease risk index was high or very high in 11 patients (24%), and intermediate in 34 patients (76%). Median follow up was 36 months (95%CI: 25-43).

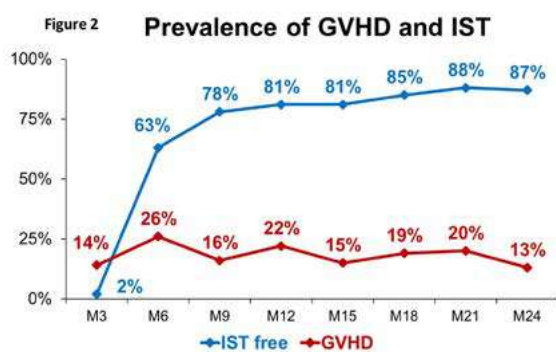
Grade 2-4 and 3-4 acute GVHD at day+100 was 33% and 7%, respectively. There was no early death (at day+100: OS=100% ; NRM=0%). At 3 years after Haplo-SCT, the cumulative incidence of all grades and moderate to severe chronic GVHD was 37% and 28%, respectively. Half of the cases of chronic GVHD occurred after prophylactic DLI. The 3-year cumulative incidence of NRM was 20%. In AML patients, the 3-year CIR, PFS and OS were 17%, 61% and 64% respectively. Corresponding values for MDS patients were 26%, 56% and 66%, respectively. Ten patients received prophylactic DLI. Among them, one died from late NRM (urothelial metastatic cancer after 2 years post Haplo-SCT) and one patient relapsed and subsequently died from AML (complex karyotype, CR2). The 8 remaining patients who received prophylactic DLI are still disease free at last follow up. As surrogate marker of quality of life, we evaluated the prevalence of GVHD and immunosuppressive treatment (IST) in disease free patients. At 2 years after Haplo-SCT, 87% of disease free patients are living without GVHD and without IST.

## CONCLUSION

Haplo-SCT in patients older than 70 years with AML or high risk MDS is feasible without early NRM. The use of PBSC and prophylactic DLI may explain the low incidence of relapse and long-term survival. Our results support that selected patients older than 70 years can achieve promising outcomes after non-myeloablative Haplo-SCT using PBSC, confirming that age by itself and the absence of an HLA-matched donor should not be considered as firm contraindication for transplantation.



PFS in AML and MDS patients



Prevalence of GVHD and immunosuppressive treatment (IST) among disease free patients within 2 years post Haplo-SCT

## P-21

# STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF AN ALLOGENEIC STEM CELL BASED STRATEGY WITH REDUCED INTENSITY CONDITIONING FOR FOLLICULAR LYMPHOMA IN CHEMOSENSITIVE RELAPSE

**FORCADE Edouard**<sup>(1)</sup>, VIGOUROUX Stéphane<sup>(1)</sup>, TABRIZI Reza<sup>(1)</sup>, GALET Jerome<sup>(1)</sup>, LHOMME Edouard<sup>(1)</sup>, BAY Jacques-Olivier<sup>(2)</sup>, NGUYEN-QUOC Stéphanie<sup>(3)</sup>, YAKOUB-AGHA Ibrahim<sup>(4)</sup>, TILLY Hervé<sup>(5)</sup>, TURLURE Pascal<sup>(6)</sup>, BERNARD Marc<sup>(7)</sup>, CORNILLON Jerome<sup>(8)</sup>, GUILLERM Gaëlle<sup>(9)</sup>, CHANTEPIE Sylvain<sup>(10)</sup>, MICHONNEAU David<sup>(11)</sup>, MAURY Sebastien<sup>(12)</sup>, BOUABDALLAH Krime<sup>(1)</sup>, MILPIED Noel<sup>(1)</sup>

(1) CHU Bordeaux, Pessac, FRANCE ; (2) CHU, Clermont-Ferrand, FRANCE ; (3) Hôpital La Pitié Salpêtrière - APHP, Paris, FRANCE ; (4) CHU, Lille, FRANCE ; (5) Centre Henri Becquerel, Rouen, FRANCE ; (6) CHU, Limoges, FRANCE ; (7) CHU, Rennes, FRANCE ; (8) CHU, Saint-Etienne, FRANCE ; (9) CHU, Brest, FRANCE ; (10) CHU, Caen, FRANCE ; (11) Hôpital Saint-Louis - APHP, Paris, FRANCE ; (12) CH Mondor - APHP, Créteil, FRANCE

## INTRODUCTION

Follicular Lymphoma (FL) is associated with a poor prognosis in a high risk (HR) group of patients as defined by: progression of disease within 24 months (POD24) and early relapse after autologous stem cell transplantation performed in second response. Besides numerous therapeutic advances, this HR FL population can be considered for allogeneic stem cell transplantation, and more recently for CAR-T cells. The improvements of allo-SCT results were obtained from the reduction of its toxicity and the extensive use of reduced intensity conditioning regimen. Khouri et al, in a monocentric experience, showed promising results in FL with a rituximab-based conditioning to enhance anti-tumor activity and improve GVHD prophylaxis. Considering this conditioning, we intended to perform a prospective multicentric trial to evaluate the safety and efficacy of such conditioning in this HR FL population (NCT01208896).



## METHODS

This is a prospective multicentric phase II study. Selection criteria were: adults ; biopsy-proven FL ; high risk patients, such as: POD24, relapse post auto-SCT ; chemo-sensitive relapse, such as 2nd, 3rd or 4th PR or CR (Cheson) ; with a 10/10 matched donor (related or unrelated). Patients received a rituximab-based RIC regimen as follows: Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> at day(D)-13, and 1000 mg/m<sup>2</sup> at D-6, D+1 and D8, with Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> at D-5, D-4, D-3, and Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> at D-5, D-4, D-3. Post-transplant immunosuppression included Tacrolimus plus Methotrexate at 5 mg/m<sup>2</sup> at D+1, D+3, D+6 (and D+11 MUD). Primary objective was Overall Survival at 2 years.

## RESULTS

From February 2011 to September 2015, 32 patients were included in this study. Median age was 54 years old, and median time from diagnosis to inclusion was 50 months. 27 patients (84.4%) were included after 2 or 3 relapses, and 29 (90.6%) patients underwent prior auto-HSCT. 19 (59.4%) and 13 (40.6%) were transplanted in CR and PR respectively. 18 (56.3%) and 14 (43.8%) received an allograft from a related and an unrelated donor, respectively. For 29 (90.6%) and 3 (9.4%) patients, graft was PBSC and BM, respectively.

Median time to ANC recovery was 15 days (range 15- 42 days), median time to platelet > 50 G/L was 15 days (range 2 – 465 days). Whole blood chimerism was available for 20 patients (62%) and showed full donor chimerism at M+3 (median=98%, IQR 96-99%). Cumulative incidence of grade II-IV acute GVHD was 31% at 6 months. Cumulative incidence of chronic GVHD was 48% at 24 months. Concerning efficacy, we observed additional tumor response along the study, as attested by CR rate: 62% at M+3, 75% at M+6. During the study, only 2 patients relapsed (median delay=16mo). Progression free survival was 81.2% at 2 years.

Four patients died during the study, none from the disease, 3 were infection-related, and 1 was unknown. Non relapse mortality at 2 years was 12.7% and Overall Survival at 2 years was 87.5%.

During the study, we observed one VOD, and recurrent infections occurring until 24 months post-transplant which may be associated with a profound and durable B cell depletion (data from gamma-globulin level).

## CONCLUSION

In this study, including heavily pre-treated or aggressive patients with FL, the Rituximab-based conditioning regimen showed promising results with a low toxicity profile and evidence for graft versus lymphoma effect in a multicenter study. These data compare favorably with CAR-T cells results in the case of chemosensitive HR FL relapse.

## P-22

# LA MALADIE VEINO-OCCLUSIVE EVALUEE DANS UNE ETUDE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE

**LABAIGT Tony**<sup>(1)</sup>, **SIMONET-BOISSARD Marion**<sup>(1)</sup>, **MALUGANI Caroline**<sup>(2)</sup>, **DORMOY Anne**<sup>(2)</sup>, **DAGUINDAU Etienne**<sup>(1)</sup>, **DESBROSSES Yohan**<sup>(1)</sup>, **CALAME Paul**<sup>(1)</sup>, **BERCEANU Ana**<sup>(1)</sup>

(1) CHU, Besançon, FRANCE ; (2) EFS BOURGOGNE FRANCHE COMTE, Besançon, FRANCE

## INTRODUCTION

La maladie veino-occlusive (MVO) ou syndrome d'obstruction des sinusoides (SOS) est une complication après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). L'incidence était estimée entre 8 et 14% avec l'utilisation de conditionnements myéloablatifs (MAC). La mortalité sans traitement est de 80% en cas de MVO/SOS sévère, et avec traitements, 60%. Les données du registre DEFIFrance (présentées à l'EBMT 2021) estiment une mortalité de 40% à J100 pour les formes sévères à très sévères et de 60% à 1 an.

## OBJECTIF

On a souhaité évaluer l'incidence et les caractéristiques des patients présentant une MVO chez les patients allogreffés au CHU de Besançon entre 2015 et 2021. Les critères de diagnostic de la MVO étaient les critères EBMT.

Matériel et méthodes :

On a analysé les caractéristiques des patients ayant reçu du defibrotide de 2015 à 2021. On a estimé l'incidence de la MVO en analysant les patients ayant reçu une allogreffe de CSH pendant la même période de temps.

## RÉSULTATS

Nous avons identifié 20 patients ayant reçu du defibrotide sur la période étudiée. Uniquement 9 patients réunissaient les critères EBMT de diagnostic de la MVO et avaient reçu une allogreffe de CSH.

Les caractéristiques de ces 9 patients sont : médiane d'âge 53 ans, 5 hommes ; principale indication d'allogreffe leucémie aiguë myéloïde ou lymphoïde ; le conditionnement était type MAC pour 5 patients ; 2 patients ayant reçu un RIC avaient déjà reçu une greffe ; les 2 autres avaient reçu un conditionnement avec thiotepa ; le source du greffon était la moelle pour un seul patient ; le greffon était

phéno-identique pour 5 patients ; 1 seul patient était en première rémission complète ; 60% patients ont présenté une réaction du greffon contre l'hôte aiguë.

La médiane de diagnostic de la MVO était de 11 jours ; le defibrotide a été débuté le jour même du diagnostic, avec une durée médiane d'administration de 21 jours ; tous les patients ont été évalués par échographie Doppler abdominale. 7 patients ont répondu au traitement et 5 patients sont toujours vivants. La tolérance du traitement était bonne, un seul patient a présenté des hémorragies intra-alvéolaires. Un seul patient est décédé en raison de la MVO.

La survie à J100 de ces patients était de 66%, alors que la survie à J100 globale des patients greffés sur la période étudiée était de 90%.

Entre 2015 et 2021, 317 allogreffes de CSH ont été réalisées dans notre centre ; l'incidence de MVO est donc de 2,83%.

En 2015 33% des patients ont reçu un conditionnement atténué ; la médiane d'âge des patients était de 52 ans ; l'utilisation de ce type de conditionnement en 2021 est de 86%, avec une médiane d'âge de 60 ans.

## DISCUSSION

L'incidence cumulée est de 9 cas pour 317 allogreffes, soit de 2,84 % pour la période étudiée ; cette incidence est en rapport avec l'augmentation progressive de la proportion des conditionnements atténués, possiblement expliquée par une médiane d'âge plus haute.

Une étude retrospective de l'American Society of Hematology fait état d'une incidence de 1.6% pour la MVO étudiée sur 10 ans, pour des patients ayant reçu de conditionnements atténués.

Les données de survie à J100 et efficacité du defibrotide sont similaires aux données de vie réelle de l'étude de Mary Nauffal sur la période 2016-2019.

## CONCLUSION

Malgré l'utilisation des conditionnements atténués, la MVO reste une complication préoccupante ; le diagnostic et l'instauration précoce du traitement sont primordiales.

## ALLOGREFFE CLINIQUE PÉDIATRIE

### P-23

## ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES CHEZ DES PATIENTS DE MOINS DE 18 ANS ATTEINTS DE LEUCÉMIE AIGÛE MYELOBLASTIQUE

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

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

### INTRODUCTION

L'allogreffe de CSH est une option thérapeutique curative dans les LAM. Cette étude rétrospective expose les résultats à long terme de cette procédure chez les patients (pts) de moins de 18 ans atteints de LAM.

### MATÉRIEL ET MÉTHODES

De septembre 1998 à décembre 2021, 178 pts âgés de moins de 18 ans présentant une LAM ont bénéficié d'une allogreffe de CSH. L'âge moyen est de 11 ans (4-17) et le sex-ratio (M/F) de 1,09. Le délai diagnostic-greffe est de 9 mois (3-66). A la greffe, 146 pts (82%) étaient en première rémission complète (RC), 24 pts en deuxième rémission et huit en poussée blastique. L'allogreffe est génoidentique chez 170 pts et haploidentique chez 8 pts ; le conditionnement est myéloablatif chez tous les pts. La prévention de la GVHD a comporté l'association ciclosporine-méthotrexate chez 170 pts, mycophénolate mofétil et ciclosporine chez 8 pts, et 11 pts ont reçu du SAL. Cent soixante trois pts (91,5%) ont reçu un greffon de CSP avec un taux moyen de CD34 : 7,99 x 10<sup>6</sup>/Kg (1,5-23,9), quatorze pts ont reçu un greffon médullaire avec un taux moyen de cellules nucléées : 3,69 x 10<sup>8</sup>/Kg (1,68-5,04) et deux pts ont reçu un greffon de sang placentaire avec un taux de CN respectivement à 4,02 et 4,8 x 10<sup>8</sup>/Kg. En Mai 2022, le recul minimum est de cinq mois et le maximum de 284 mois.

### RÉSULTATS

L'aplasie a été constatée chez tous les pts et la sortie d'aplasie est observée en moyenne à J15 jours (7-29). Cent quatre pts (58,42%) ont été transfusés par des culots globulaires avec une moyenne de 1,4/pt, et 166 pts (93,3%) ont reçu des concentrés plaquettaires (1,6/pts). Trois pts (1,68%) ont présenté une MVO résolutive, 21 pts (11,8%) ont eu une réactivation CMV dans un délai moyen de

72 jours (19-237). Une GVHD aiguë est observée chez 49 pts (27,5%) dont 12 (6,74%) de grade III-IV, une GVHD chronique est notée chez 58 pts (36,47%) dont 42 (26,4%) de forme extensive. La rechute est survenue chez 49 pts (27,5%) dont : 1ère RC : 34, 2ème RC : 9, avec une différence significative entre 1ère RC et 2ème RC ( $P=10^{-6}$ ) et blastique : 6 pts. Cent deux pts (57,3%) sont vivants en rémission complète avec un suivi médian de 111 mois (7-284) et 76 pts (45,45%) sont décédés dont 31 (17,4%) lié à la TRM (GVHD : 16, infection : 8, rejet : 3, syndrome de fuite capillaire : 1, pancréatite aiguë : 1, insuffisance rénale aiguë : 1, trouble métabolique : 1) et 45 pts (25,28%) de rechute. Les survies actuarielles globale et sans événements à 23 ans sont respectivement 58% et 54%. La survie globale des pts en 1ère RC (64,4%) est meilleur que celle des pts en 2ème RC (38,84%) mais la différence n'est pas statistiquement significative par contre en terme de SSE, la différence est statistiquement significative (60,02%/32,6%) ( $P=0,02$ ).

## CONCLUSION

Cette étude avec un suivi à très long terme montre l'intérêt de la greffe de CSH comme une arme thérapeutique efficace dans les LAM de l'enfant. Cependant le problème de la rechute post greffe reste posé en raison de sa fréquence et de son évolution péjorative.

## P-24

# HYPOGAMMAGLOBULINEMIE PROLONGEE APRES GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES CHEZ DES ENFANTS AYANT RECU DU RITUXIMAB EN PREEMPTIF CONTRE L'EBV

TRIMBOUR Camille<sup>(1)</sup>, POITEVIN-LATER Françoise<sup>(2)</sup>, BERTRAND Yves<sup>(1)</sup>, **RENARD Cécile**<sup>(1)</sup>

(1) Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, Hospices civils de Lyon, Lyon, FRANCE ; (2) Laboratoire d'immunologie, hôpital Edouard Herriot, Hospices civils de Lyon, Lyon, FRANCE

## INTRODUCTION

Cette étude rétrospective a pour but de comparer la reconstitution immunitaire humorale chez des enfants allogreffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour des pathologies malignes ou bénignes entre 2008 et 2018 à l'institut d'hématologie et d'oncologie Pédiatrique de Lyon, et ayant reçu ou non des injections de rituximab pour traitement pré-emptif d'une réactivation de l'Epstein-Barr Virus (EBV).

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

114 patients sur les 315 ayant bénéficié d'une transplantation de CSH à l'HOPE sur la période d'étude ont pu être inclus : 57 patients ayant reçu du Rituximab préemptif contre l'EBV, selon les recommandations de l'ECIL et 57 témoins appariés sur la pathologie, n'ayant pas reçu de Rituximab.

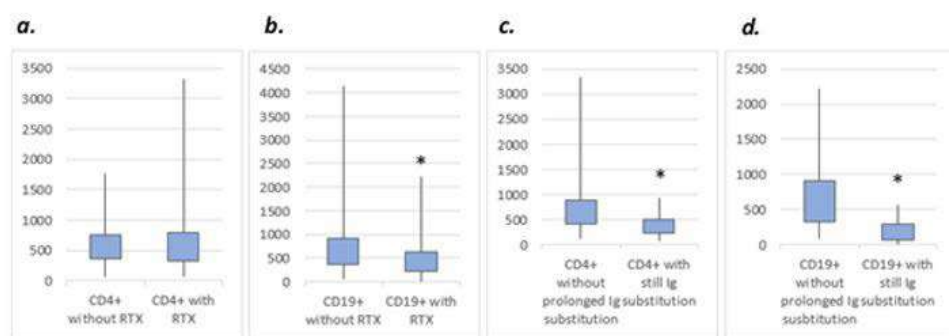
Les analyses réalisées portaient sur la durée de substitution en Ig chez les patients en post-greffe (reflet du dosage pondéral en Ig) et sur la recherche d'une corrélation avec le nombre de lymphocytes T (LT CD4+) et de lymphocytes B (LB CD19+) à un an de la greffe.

## RÉSULTATS

Les durées médianes de substitution en Ig étaient de 9.5 mois pour les patients ayant reçu du Rituximab contre 4 mois pour les témoins ( $p<0.001$ ). 32% des enfants traités étaient toujours substitués à un an de la greffe contre 7% dans le groupe d'appariement. La médiane de LB CD19+ des patients traités par Rituximab à un an de la greffe était significativement plus basse que celle des témoins : 420 versus 611 LB CD19/ $\mu$ L ( $p=0.019$ ). On ne retrouvait pas de différence sur la reconstitution des LT CD4+ à un an de la greffe. Au sein des patients ayant reçu du Rituximab, la médiane de LB CD19+ était significativement plus basse chez les patients toujours substitués à un an de la greffe (158 LB CD19/ $\mu$ L contre 559 avec un  $p < 0.001$ ). 50% des patients toujours substitués à un an avaient néanmoins atteint le seuil satisfaisant de 200 LB CD19/ $\mu$ L. Les greffes géno-identiques semblent avoir un effet protecteur contre la réactivation EBV mais surtout contre l'hypogammaglobulinémie prolongée puisqu'aucune n'a nécessité de substitution jusqu'à un an post-greffe. Il n'y avait pas de différence d'incidence de GvH aiguë dans les 2 groupes mais en revanche une incidence de GvH chronique extensive plus importante dans le groupe Rituximab ( $p=0.014$ ).

## DISCUSSION ET CONCLUSION :

Les enfants ayant reçu du Rituximab en post-allogreffe de CSH présentent une hypogammaglobulinémie prolongée avec nécessité de substitution en Ig bien plus longue que les patients témoins. Cependant, cela ne semble pas uniquement s'expliquer par une lymphopénie B. Une étude complémentaire pourrait être nécessaire pour analyser les sous-populations de LB et notamment une possible immaturité fonctionnelle des B transitionnels, ou encore pour rechercher un effet qualitatif du Rituximab sur les cellules T. Enfin, il serait nécessaire de prendre en compte l'âge des donneurs et receveurs, démontré récemment comme facteur influençant la reconstitution immunitaire et d'étudier plus précisément le profil lymphocytaire du donneur.



Box plot représentant le nombre de CD4 (a, c) et de CD19 (b, d) un an après une greffe de cellules souches hématopoïétiques : (a, b) : entre les patients ayant reçus du rituximab et le groupe contrôle (c, d) : au sein des patients ayant reçu du rituximab,

## P-25

# STENOSSES DIGESTIVES BASSES POST-ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUE : UNE ENTITE PEU DECRIE. ETUDE RETROSPECTIVE NATIONALE EN PEDIATRIE

BOULKROUN Hana<sup>(1)</sup>, ANGOSO Marie<sup>(6)</sup>, DALLE Jean-Hugues<sup>(3)</sup>, GANDEMER Virginie<sup>(2)</sup>, RENARD Cécile<sup>(7)</sup>, RIALLAND Fanny<sup>(4)</sup>, PAILLARD Catherine<sup>(9)</sup>, PLANTAZ Dominique<sup>(5)</sup>, NOLLA Marie<sup>(8)</sup>, SCHNEIDER Pascale<sup>(1)</sup>, **BUCHBINDER Nimrod<sup>(1)</sup>**

(1) CHU, Rouen, FRANCE ; (2) CHU, Rennes, FRANCE ; (3) CHU Robert Debré, Paris, FRANCE ; (4) CHU, Nantes, FRANCE ; (5) CHU, Grenoble, FRANCE ; (6) CHU, Bordeaux, FRANCE ; (7) CHU, Lyon, FRANCE ; (8) CHU, Toulouse, FRANCE ; (9) CHU, Strasbourg, FRANCE

## INTRODUCTION

Le sténose grêlique et colique après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est rare et peu décrite (quelques cas rapportés), probablement secondaires à une GVH digestive. Sa prise en charge n'est pas codifiée. L'objectif de ce travail est de décrire, à l'échelle nationale, les signes d'appel, les moyens diagnostiques, le traitement et le devenir des sténoses digestives après allogreffe de CSH chez des patients suivis en pédiatrie.

## MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique. Les 15 centres de greffe pédiatrique de CSH ont été contactés pour retrouver les patients ayant présenté une sténose digestive basse (grêlique ou colique) post TCSH, sans limite d'âge.

## RÉSULTATS

Treize patients, greffés entre 2008 et 2020 ont été identifiés dans 8 centres pédiatriques. L'âge médian au moment du diagnostic de sténose était de 8 ans (1-17). Le délai médian par rapport à la greffe était de 420 jours (299-545). Tous les patients avaient présenté une GVH digestive aigue, majoritairement cortico-résistante (12/13) et une GVH chronique extensive. Huit patients étaient encore sous traitement immunosuppresseur. Tous les patients étaient symptomatiques : les symptômes les plus fréquents étaient des douleurs abdominales paroxystiques (12/13) et des vomissements récurrents (11/13). Quatre patients avaient présenté des épisodes de sepsis évoquant une translocation bactérienne d'origine digestive. Seuls 2 patients ont présenté un syndrome occlusif. Le diagnostic de sténose digestive a été réalisé par entero-scan ou entero-IRM chez 6 patients (visualisation directe de la sténose), par TDM abdominale chez 5 patients (dilatation en amont), par coloscopie (sténose anale et sigmoïdienne) chez 2 patients. 4 patients ont eu un TOGD et une échographie abdominale qui n'ont pas permis de visualiser de sténose. Un patient a eu une TDM injectée normale. Le site de la sténose était grêlique chez 12 patients (majoritairement iléal (8/12)) et colique chez un patient. La sténose était multi-étagée chez 10 patients. Une documentation histologique a été obtenue chez 12 patients (pièce opératoire pour 10 patients et biopsie chez 2 patients), qui a retrouvé un aspect cicatriciel chez 2 patients (atrophie de la muqueuse), actif chez 3 patients (corps apoptotiques, fibrose de la muqueuse, ulcérations diffuses), mixte chez 6 patients, et un infarctissement hémorragique chez un patient. Un traitement médical a été proposé en première ligne à 6 patients, sans efficacité: anti TNF (n=4), corticoïdes (n=3), antibiotiques (n=2), rapamune (n=1), cellules mésenchymateuse (n=1). Une résection-anastomose en un ou deux temps a été réalisée chez 10 patients et une dilatation endoscopique anale et sigmoïdienne chez un patient. Deux patients en situation palliative ont été récusés pour la chirurgie. Après chirurgie aucune récurrence n'a été observée. Un patient a présenté une péritonite, un un volvulus et un un grêle court. Tous les patients opérés sont devenus asymptomatiques. Aux dernières nouvelles, 6 étaient encore vivants sans récurrence de la sténose, 3 décédés de leur pathologie, 1 perdu de vue.



## CONCLUSION

Il s'agit de la série la plus importante de sténoses digestives post-allogreffe de CSH. La sténose du grêle et du colon est une complication rare de GVH digestive sévère, à l'origine d'une morbidité importante. Le diagnostic peut être difficile. Le traitement est essentiellement chirurgical, mais peut être difficile chez ces patients fragiles.

## P-26

# PLACE DU DOSAGE DE L'ANTIGÉNÉMIE GALACTOMANNANE DANS LE DIAGNOSTIC D'ASPERGILLOSE INVASIVE EN POST ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES PÉDIATRIQUE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AU CHU DE BORDEAUX

GERARD Rémy<sup>(1)</sup>, GABRIEL Frédéric<sup>(1)</sup>, ACCOCEBERRY Isabelle<sup>(1)</sup>, DUCASSOU Stéphane<sup>(1)</sup>, ANGOSO Marie<sup>(1)</sup>, JUBERT Charlotte<sup>(1)</sup>

(1) CHU, Bordeaux, FRANCE

## INTRODUCTION

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une situation à haut risque d'aspergillose invasive (AI). Dans ce contexte, les performances de l'antigénémie (Ag) galactomannane pour le dépistage précoce et/ou le diagnostic d'AI sont largement décrites chez l'adulte. Les données pédiatriques sont rares et issues de cohortes hétérogènes. Notre objectif était d'évaluer les performances de l'Ag galactomannane pour le diagnostic de l'AI chez les enfants recevant une allogreffe de CSH.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons rétrospectivement inclus tous les patients allogreffés de CSH, dans l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU de Bordeaux, ayant eu au moins un épisode à risque d'AI entre janvier 2014 et octobre 2020. Ont été considérées à risque les périodes d'aplasie et/ou de réactions du greffon contre l'hôte (GVH) aiguës et durant lesquelles au moins deux dosages d'Ag galactomannane ont été réalisés. Ces Ag étaient prescrites systématiquement deux fois par semaine et sur point d'appel clinique. Ont été exclues les périodes à risque survenues chez les patients avec une antériorité d'AI et/ou une GVH chronique. Les cas d'AI ont été classés prouvés, probable ou possible selon les critères de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG)<sup>1</sup> à l'exception du seuil de positivité utilisé pour l'index de l'Ag Galactomannane ( $\geq 0,5$ ).

## RÉSULTATS

Au cours des 158 allogreffes de CSH (150 patients) réalisées sur la période de l'étude, 1333 Ag galactomannane ont été dosées et 167 périodes à risque identifiées. Quatre AI probables ont été diagnostiquées (incidence 2,4%) et 3 possibles. Les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives de l'Ag galactomannane sont respectivement de 50%, 95,1%, 25% et 96,3%. Chez ces patients, une Ag positive multiplie par 10 la probabilité d'AI (rapport de vraisemblance positif à 10,2) et une Ag négative la divise par 2 (rapport de vraisemblance négatif à 0,52). Sous prophylaxie antifongique adaptée (n=46 périodes à risque), aucune AI n'a été observée.

## DISCUSSION

A notre connaissance, il s'agit de la plus large cohorte pédiatrique d'allogreffe de CSH étudiant les performances de l'Ag galactomannane dans le diagnostic d'AI. L'incidence d'AI prouvée ou probable dans notre population est plus faible que celle rapportée dans la littérature et ce malgré l'existence dans notre étude de facteurs de risque environnementaux (travaux, déménagement). La réalisation des greffes de CSH en secteur à flux laminaire et l'utilisation d'une prophylaxie antifongique adaptée concernant plus d'un tiers des périodes à risque dans notre étude contribuent à réduire le risque d'AI. La diminution de l'incidence de l'AI chez les allogreffés de CSH se traduit par une baisse des performances de l'Ag galactomannane et notamment de sa VPP lors de son utilisation en dépistage systématique. Ces données sont cohérentes avec les recommandations en population adulte dans lesquelles le monitoring systématique de l'Ag galactomannane n'est plus recommandée en cas de prophylaxie antifongique adaptée.

## CONCLUSION

Tout comme chez l'adulte, le dosage de l'Ag galactomannane ne devrait pas être réalisé de manière systématique chez le patient pédiatrique allogreffé recevant une prophylaxie antifongique adaptée mais devrait être réservé (en association avec la PCR Aspergillus) aux situations les plus à risque ou en cas de point d'appel clinique.

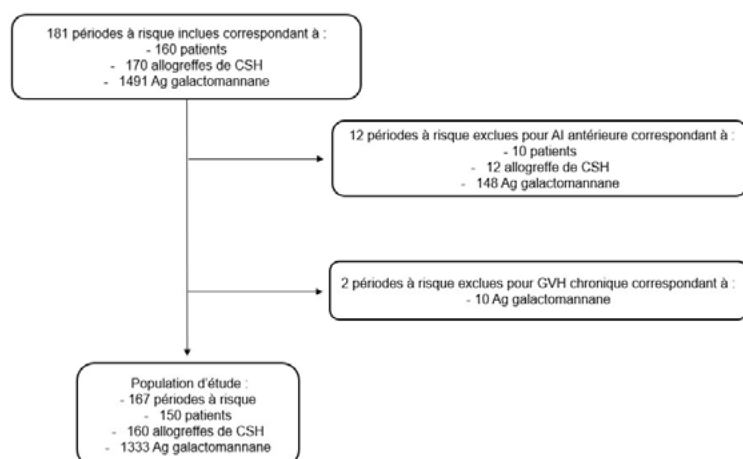


Figure 1. Diagramme de flux

Caractéristiques	N = 150
Age médian en années (min-max)	8,6 (0,4-18)
Genre masculin, N (%)	95 (63,3)
Périodes à risque par patient, médiane (min-max)	1 (1-4)
Pathologie sous-jacente, N (%)	
Leucémie	108 (72)
LAL <sup>1</sup>	64 (59,3)
LAM <sup>2</sup>	44 (40,7)
Aplasie médullaire idiopathique	18 (12)
Mucopolysaccharidose	4 (2,7)
Autres	20 (13,3)
Patients vivants à 6 mois, N (%)	126 (84)
Patients vivants à 2 ans, N (%)	120 (80)

<sup>1</sup>leucémie aigüe lymphoblastique, <sup>2</sup>leucémie aigüe myéloïde

Tableau 1. Caractéristiques des 150 patients

Caractéristiques, N (%)	N = 158
Donneur apparenté	51 (32,3)
Origine des CSH <sup>1</sup>	
CS périphériques	8 (5,1)
CS moelle osseuse	97 (61,4)
CS sang placentaire	53 (33,5)
Conditionnement incluant :	
Sérum antilymphocytaire	61 (38,6)
Irradiation corporelle totale	48 (30,4)
GVH <sup>2</sup> aigüe	52 (32,9)

<sup>1</sup>cellules souches hématopoïétiques, <sup>2</sup>réaction du greffon contre l'hôte

## BIBLIOGRAPHIE

Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1367-1376.

## AUTOGREFFE

P-27

## PROPORTION DE FAIBLES RENDEMENTS EN CD34+ DES GREFFONS DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES AUTOLOGUES APRÈS DÉCONGÉLATION EN FRANCE

ASTRUGUE Cyril<sup>(1)</sup>, DIETERLÉ Stéphanie<sup>(1)</sup>, LUCAS SAMUEL Sophie<sup>(1)</sup>

(1) Agence de la Biomédecine, Saint-Denis, FRANCE

### INTRODUCTION / OBJECTIF

Depuis 2014, les déclarations de biovigilance rapportant un faible rendement en cellules CD34 à la suite de la décongélation de greffon de cellules souches hématopoïétiques (CSH) autologues sont un des principaux types d'incidents déclarés. Dans le cadre de ses missions de vigilance, l'Agence de la biomédecine a donc mis en place une enquête nationale afin de mieux évaluer la fréquence de survenue de ces incidents.

L'objectif était de mettre en place une surveillance à la fois locale et nationale de ces incidents, afin de limiter le nombre de déclarations de biovigilance aux seuls cas où une augmentation de la fréquence des faibles rendements serait observée par les unités de thérapies cellulaires (UTC) ou en présence d'un effet indésirable associé. L'analyse au cas par cas de ces incidents ne permet que rarement l'identification d'une cause racine et de mesures correctives permettant de prévenir leur récurrence, alors que l'augmentation de leur fréquence de survenue pourrait être un signal de la dérive d'un process.

### MATÉRIEL & MÉTHODE

Pour cette enquête réalisée au cours de l'été 2020, l'ensemble des UTC de France ont été invitées à renseigner les éléments suivants, par année, entre 2015 et 2019, à l'aide d'un questionnaire en ligne envoyé par mail aux responsables des UTC :

- Le nombre de greffons de CD34+ autologues avec cryoconservation décongelés
- Le nombre de greffons de CD34+ autologues décongelés avec anomalie (rendement en CD34+ < 70% et quantité en CD34+ < 2.106/kg patient après décongélation, critère issu du référentiel JACIE)
- Les critères utilisés pour évaluer la non-conformité des greffons, pour effectuer une déclaration de biovigilance ainsi que les difficultés éventuelles de communication avec équipes cliniques pour récupérer les dates de sorties d'aplasie des patients.

### RÉSULTATS

Sur 30 UTC interrogées, 28 ont complété et validé l'enquête, 2 avaient arrêté leur activité d'autogreffe. En moyenne pour l'ensemble de la période, 11,8% des greffons étaient concernés par un faible rendement.

Sur la figure 1, chaque point représente une UTC, avec en abscisse le nombre de greffons décongelés sur cette période et en ordonnée sa proportion de faibles rendements. Neuf équipes présentaient une proportion de faibles rendements significativement supérieure à la moyenne nationale. Il s'agit essentiellement d'équipes avec une activité modérée (moins de 750 greffons préparés sur la période). Les critères de surveillance (quantité CD34, rendement CD34, viabilité CD34, viabilité CD45...) et leurs seuils conduisant à la réalisation d'une déclaration de biovigilance étaient différents selon les UTC.

Enfin, 16 UTC (57%) ne déclaraient aucune difficulté de communication avec les équipes cliniques pour récupérer les dates de sortie d'aplasie des patients greffés.

### DISCUSSION / CONCLUSION

En plus de fixer un cadre harmonisé des critères de déclaration de biovigilance concernant les mauvais rendements en CD34, ce travail a permis d'obtenir une vision nationale et évolutive du nombre de ce type d'incident à la décongélation. Cette enquête a pour objet d'être reconduite annuellement et les données 2020 et 2021 seront être recueillies courant 2022. Ainsi cette surveillance, avec un retour régulier vers les UTC permettra une émission d'alertes auprès des centres qui le nécessitent, facilitant une analyse rapide de leur situation voire l'évaluation d'éventuelles mesures correctives mises en place.

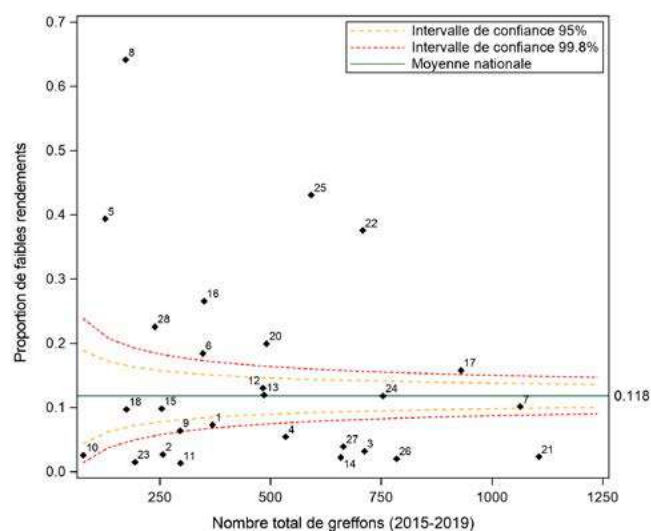


Figure 1. Test statistique d'écart à la moyenne nationale : méthode du « funnel plot » des faibles rendements entre 2015 et 2019

## P-28

# LOW NON RELAPSE MORTALITY AND GOOD HEMATOLOGICAL RESPONSE AFTER AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY AT TRANSPLANT: A PROSPECTIVE SFGM-TC STUDY

GARDERET Laurent<sup>(1)</sup>, OULDJERIOUAT Hafida<sup>(2)</sup>, BEKADJA Amine<sup>(2)</sup>, DAGUENET Elisabeth<sup>(3)</sup>, VINCENT Laura<sup>(4)</sup>, ROOS-WEIL Damien<sup>(1)</sup>, VIGNON Marguerite<sup>(5)</sup>, MOHTY Mohamad<sup>(6)</sup>, ABRAHAM Julie<sup>(7)</sup>, ESCOFFRE-BARBE Martine<sup>(8)</sup>, LIOURE Bruno<sup>(9)</sup>, AHMED NACER Redhouane<sup>(10)</sup>, CAILLOT Denis<sup>(11)</sup>, MARIETTE Clara<sup>(12)</sup>, KARLIN Lionel<sup>(13)</sup>, MOREL Pierre<sup>(14)</sup>, GILIS Lila<sup>(15)</sup>, LERAY Emmanuelle<sup>(16)</sup>, BLOUET Anaise<sup>(17)</sup>, RAUS Nicole<sup>(18)</sup>, ROBIN Marie<sup>(19)</sup>, BOFFA Jacques<sup>(20)</sup>, RONCO Pierre<sup>(20)</sup>, RUBIO Marie-Thérèse<sup>(21)</sup>, LAMBERT Jérôme<sup>(19)</sup>, **CORNILLON Jérôme<sup>(3)</sup>**

(1) CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, FRANCE ; (2) CHU, Oran, ALGERIE ; (3) CHU, St-Etienne, FRANCE ; (4) CHU, Montpellier, FRANCE ; (5) Hôpital Cochin, Paris, FRANCE ; (6) Hôpital St-Antoine, Paris, FRANCE ; (7) CHU, Limoges, FRANCE ; (8) CHU, Rennes, FRANCE ; (9) CHU, Strasbourg, FRANCE ; (10) CHU Pierre et Marie Curie, Alger, ALGERIE ; (11) CHU, Dijon, FRANCE ; (12) CHU, Grenoble, FRANCE ; (13) CHU, Lyon, FRANCE ; (14) CHU, Amiens, FRANCE ; (15) Centre Leon Bérard, Lyon, FRANCE ; (16) CH, Argenteuil, FRANCE ; (17) CH, Cholet, FRANCE ; (18) SFGM-TC, Lyon, FRANCE ; (19) Hôpital Saint-Louis, Paris, FRANCE ; (20) Hôpital Tenon, Paris, FRANCE ; (21) CHU, Nancy, FRANCE

## BACKGROUND

High dose melphalan (HDM) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) is widely used in newly diagnosed multiple myeloma patients as upfront therapy. However, the safety and efficacy of transplantation in patients with renal insufficiency is controversial. Here, we analyzed prospectively the outcomes of myeloma patients with severe renal insufficiency who underwent autologous transplantation.

## METHODS

We enrolled prospectively in 17 SFGM-TC centers, 50 newly diagnosed myeloma patients who had a serum CrCl of <40 mL/min at the time of transplantation. All patients received a bortezomib-based induction therapy and had achieved at least a partial response before proceeding to transplantation. The recommended dose of melphalan was 140 mg/m<sup>2</sup> and it was infused at least 3 x10<sup>6</sup>/kg autologous CD34+ cells. Consolidation/maintenance post-transplantation was achieved according to the physician's choice. The primary endpoint was non-relapse mortality.

## RESULTS

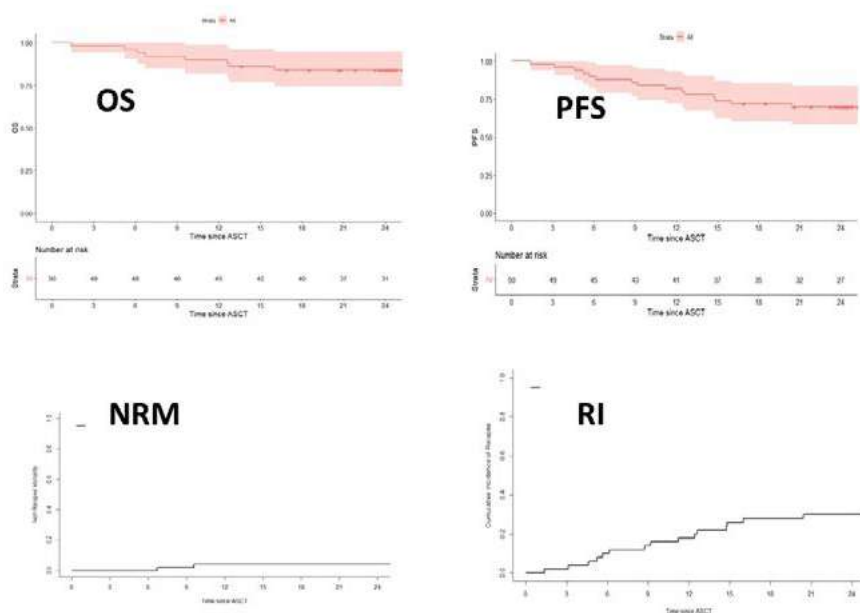
At diagnosis, the median medullary plasmocytosis was 42% (11-80), light chain MM was frequent in 28 patients (56%), IgG in 13 (26%), IgA in 8 (16%) and 1 IgD. Seven (16%) had extra medullary disease. The ISS score was I (1), II (7) and III (34) (8 missing). At enrollment, at the time of ASCT, median age was 56 years (33-68), 82% were male. The HCT-CI score was 0 (4), 1 (8), 2 (11), 3 (11), 4 (1) missing (15) and 97% had a Karnofsky score ≥70%. Induction chemotherapies had included bortezomib plus IMiDs in 28 (56%) patients, CyBorDex in 17 (34%), bortezomib dex in 4 (8%) and 1 other (2%). Thirty-nine patients (80%) had received 4 or less cycles of chemotherapy and 13 (26%) had ≥2 lines of chemotherapy. The pre-transplant disease status was sCR in =3 (6%), CR in =7 (14%), VGPR in =22 (45%), and PR in =17 (35%) of patients (1 not evaluable). The number of days of cytopheresis was 2 or less in 93% of



cases and the median number of CD34+ cells collected was  $5.4 \times 10^6$  (1.1-15.1). HDM was 100 mg/m<sup>2</sup> in 1, 140 mg/m<sup>2</sup> in 44/50 patients and 200 mg/m<sup>2</sup> in 5/50 with 6 patients receiving a tandem ASCT. Seventy three percent received consolidation post ASCT and 69% had maintenance therapy (lenalidomide: 53%, thalidomide: 26%, bortezomib: 21%). The median time to neutrophil engraftment was 13 days and to platelet engraftment 16 days. Among patients receiving RBC transfusions (43%) and platelet transfusions (49%), the median number of RBC transfusions was 3 (2-14) and that of platelet transfusions was 2 (1-44). We observed one death during the first 100 days post-transplantation, secondary to a septic shock on day 42, and at 2 years, the non-relapse mortality was 4% (95% CI: 0%-12%). At 100 days post-transplantation, the hematological response had improved in 62 % of patients, from PR to VGPR (15%), from PR to CR/sCR (15%), from VGPR to CR/sCR (30%) and from CR to sCR (2%). At 2 years, the overall survival was 84% (95% CI: 74%-95%), the progression-free survival was 70% (95% CI: 58%-84%) and the cumulative incidence of relapse was 30 % (95% CI: 17%-43%). Nine patients (60%) achieved dialysis independence from the time of diagnosis: 15 patients were on dialysis at diagnosis, 6 at the time of ASCT and 4 three months post-ASCT.

## CONCLUSIONS

Autologous transplantation proved to be safe and effective in myeloma patients with renal insufficiency at transplantation. Non-relapse mortality was 4% at 2 years and 62% improved their hematological response.



Follow-up after autologous stem cells

## P-29

### HEPATITIS B REACTIVATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AND ISOLATED POSITIVE HEPATITIS B CORE ANTIBODY POST AUTOLOGOUS HEMATOPOETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

MILED Wafa<sup>(1)</sup>, KHARRAT Rachid<sup>(1)</sup>, JABEUR Dorra<sup>(1)</sup>, BERRED Emna<sup>(1)</sup>, ACHOUR Meriem<sup>(1)</sup>, BEN LAKHAL Raihane<sup>(1)</sup>

(1) service d'hématologie clinique Hôpital Aziza Othmana, Tunis, TUNISIE

## INTRODUCTION

Hepatitis B virus reactivation is a well established complication of severe immunosuppression in patients with hematologic malignancy. Little information is available regarding patients with multiple myeloma (MM).

## PATIENTS AND METHODS

We report two cases of two patients diagnosed and treated for multiple myeloma in the hematology department at Aziza Othmana Hospital between 2019 and 2021. Both patients had an autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT).

## RESULTS

Case 1: A 54 -year -old woman was diagnosed with a kappa light chain MM stage IIIB, in 2019. At diagnosis, the liver check-up was normal ; Hepatitis B serology showed a negative HBs Ag. Anti HBs and anti HBc were not investigated. She received 4 courses of

VTD chemotherapy (velcade, thalidomide and dexamethasone). She had a very good partial response (VGPR) post chemotherapy and AHST. She maintained a complete remission at 3 months post transplant. However, she died at 6 months post transplant with fulminant hepatic failure. The clinical evolution was rapid and brutal.

Case 2: A 65 -year-old woman was diagnosed with IgG Kappa MM stage IIB in 2019. At diagnosis, the liver check-up was normal ; Hepatitis B serology showed a resolved infection profil. She received 4 courses of VTD. She had a VGPR post chemotherapy and AHST in 2021 without major complications. She maintained a complete remission at 3 months post transplant ; At 6 months , she had elevated aminotransferases ( ten times the normal value) with jaundice and abdominal pain .She was referred immediately to a gastroenterology clinic.The acute hepatitis B was controlled, however, she died of nosocomial pneumonia.

## DISCUSSION AND CONCLUSION

The first patient hadn't a complete serological profile, but due to HBV reactivation and the incidence of hepatitis B in Tunisia, she had probably a resolved infection at diagnosis. Both patients did not receive a prophylactic preemptive treatment. HBV reactivation was due probably to multiple risk factors, apart from the serological profile, as immunosuppression by AHST, Bortezomib and the use of steroids of long time period.

HBV complete testing must be a common practise before chemotherapy in patients with hematologic malignancies. Prophylactic preemptive treatment is the key for patients with resolved infection to reduce mortality from HBV reactivation and ranges the clinical spectrum to asymptomatic infection.

**P-30**

## AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES PERIPHERIQUES NON CRYOPRESERVEES AU COURS DU MYELOME MULTIPLE : IMPACT DE LA RICHESSE DU GREFFON SUR LA PRISE DE GREFFE

**YAFOUR Nabil**<sup>(1,2)</sup>, AMANI KAMILA<sup>(1)</sup>, OSMANI SOUFI<sup>(1)</sup>, BOUAMAMA FARAH<sup>(1)</sup>, SERRADJ FAIZA<sup>(1,2)</sup>, CHRAEF Leila<sup>(1)</sup>, BOUCHAMA Samira<sup>(1)</sup>, ENTA SOLTANE Badra<sup>(1,2)</sup>, CHEKKAL MOHAMED<sup>(2,3)</sup>, BRAHIMI MOHAMED<sup>(1,2)</sup>, BOUHASS RACHID<sup>(1,2)</sup>, ARABI ABDESSAMAD<sup>(1,2)</sup>, BEKADJA MOHAMED AMINE<sup>(1)</sup>

(1) Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, Etablissement hospitalier et universitaire 1(er) Novembre 1954, Oran, Algérie, ORAN, ALGERIE ; (2) Université d'Oran 1, Ahmed-Ben-Bella, Oran, Algérie, ORAN, ALGERIE ; (3) Service d'hémodiagnostic et transfusion sanguine, Etablissement hospitalier et universitaire 1(er) Novembre 1954, Oran, Algérie, ORAN, ALGERIE

## INTRODUCTION

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-CSH) après intensification par Melphalan (Mel) est une option thérapeutique majeure dans le traitement des patients (pts) atteints de myélome multiple (MM). L'expression de CD34 sur les cellules progénitrices hématopoïétiques est utilisée pour évaluer la teneur en cellules souches des greffons.

## OBJECTIFS

Le but de cette étude est d'évaluer la relation entre le nombre de cellules CD34+ infusées et la durée de la prise de greffe de polynucléaires de neutrophiles (PNN) et des plaquettes (pIQ).

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a colligé 304 pts atteints de MM ayant subi une auto-CSH entre 2009 et 2019 dans un seul établissement. La mobilisation de CSH a été faite par G-CSF seul (filgrastim ou lenograstim) à raison 15 ug/Kg chez 112 pts, et 10 ug/kg chez 192 pts. La cytophérèse a été réalisée par un séparateur de cellules type (Comthec Optia ® et fresenius ®). Tous les pts ont reçu un conditionnement à base Mel 200 mg/m<sup>3</sup>. La prise de greffe était définie par un taux de PNN >0.5 G/L deux jours consécutifs, et un taux de pIQ > 20 G/L sans transfusion pIQ pendant 7 jours consécutifs. Aucun pt n'a reçu de G-CSF pendant la phase d'aplasie. Les pts ont été divisés en 3 groupes (G) selon le seuil de cellules CD34+ réinjectées ; G1 (n°= 78) : CD34+ < 2,5 x 10<sup>6</sup>, G2 (n°= 174) : CD34+ ≥ 2,5 et < 5 x 10<sup>6</sup>, G3 (n°= 52): CD 34+ ≥ 5 x 10<sup>6</sup>. La date d'évaluation de l'étude était le 31/12/2019.

## RÉSULTATS

Au total 304 pts ont été inclus dans cette étude, dont 181 hommes et 123 femmes (sex-ratio H/F = 1.47). L'âge médian à la greffe était de 53 ans (27- 67 ans). Le nombre médian de cytophérèses était de 1 (1-3). Le nombre médian de cellules CD 34+/kg injectées était de 3.86 x 10<sup>6</sup> (1.22-13.62). Le nombre médian de jour pour que le taux de PNN >0.5 G/L : 10 jours (6-22 jours) et pour que les pIQ > 20 G/L= 12 (3-140 jours). La durée d'aplasie pour le G1, G2, G3 était de 9 jours (6-22), 10 jours (6-25) et 9 jours (6-19) (p=0.31) respectivement. La récupération de pIQ pour le G1, G2, G3 était de 12 jours (3-56), 11 jours (6-140) (0.15) et 11 jours (4-14) (p= 0.0023) respectivement. Le TRM à jour 100 était de 4% pour le G1, 0.5 % pour le G2 et 0% pour le G3 (P= 0.15).

## CONCLUSION

La durée de la récupération plaquettaire après auto-CSH non cryopréservées est plus courte avec un greffon de richesse cellulaire CD 34+  $\geq 5 \times 10^6$ /kg chez pts atteints de MM.

## P-31

# AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES CHEZ LES PATIENTS AGES DE PLUS DE 65 ANS ATTEINTS DE MYELOME MULTIPLE : EXPERIENCE DE L'EHU 1ER NOVEMBRE ORAN.

**YAFOUR Nabil**<sup>(1,2)</sup>, AMANI Kamila<sup>(1)</sup>, OSMANI Soufi<sup>(1)</sup>, BOUAMAMA Farah<sup>(1)</sup>, BOUCHAMA Samira<sup>(1)</sup>, CHAREF Leila<sup>(1)</sup>, SERRADJ Faiza<sup>(1,2)</sup>, ENTA SOLTANE Badra<sup>(1,2)</sup>, CHEKKAL Mohamed<sup>(2,3)</sup>, BOUHASS Rachid<sup>(1,2)</sup>, BRAHIMI Mohamed<sup>(1,2)</sup>, ARABI Abdessamad<sup>(1,2)</sup>, BEKADJA MOHAMED Amine<sup>(1,2)</sup>

(1) Service d'hématologie et de thérapie cellulaire,, Etablissement hospitalier et universitaire 1(er) Novembre 1954 d'Oran, ORAN, ALGERIE ; (2) Université d'Oran 1, Ahmed-Ben-Bella, Oran, Algérie, ORAN, ALGERIE ; (3) Service d'hémobiologie et de transfusion sanguine, Etablissement hospitalier et universitaire 1(er) Novembre 1954 d'Oran, Oran, ALGERIE

## INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne touchant les sujets au-delà de la 6ème décennie habituellement. L'un des progrès notables dans le traitement du MM est l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-CSH) mais dont l'obstacle majeur fut l'âge moins de 65 ans, en raison des risques de comorbidité liés à la procédure. Actuellement, les progrès de la réanimation hématologique a permis de reculer l'âge des patients (pts) pour l'éligibilité à l'auto-CSH.

Nous rapportons dans ce travail, nos résultats dans la prise en charge de patients (pts) âgés de 65 ans et plus et ayant subi une auto-CSH dans le service.

## PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, longitudinale, descriptive, portant chez les sujets âgés de de 65 ans et plus et éligibles à une auto-CSH. Les données relevées à partir des dossiers des patients, ont porté sur les caractères anthropologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et de survie. L'évaluation des survies sans progression et globale ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier. La date de point est le 30/08/2022.

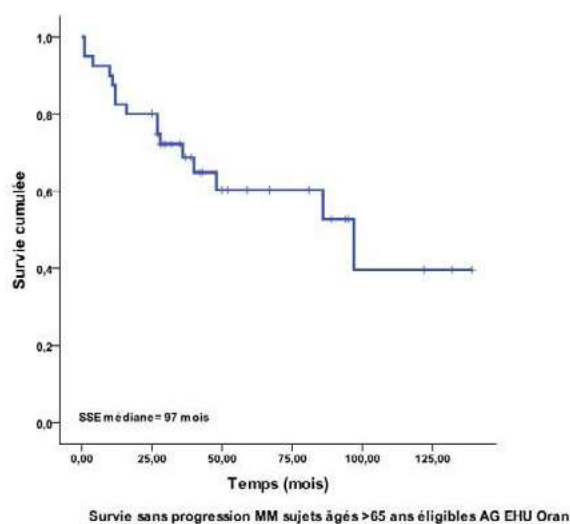
## RÉSULTATS

Sur une période allant de 2009 à 2020, nous avons colligés 475 pts ayant subi une auto-CSH dont 40 pts étaient âgés de 65 ans et plus. L'âge médian au diagnostic était de 66.2 ans (65-78 ans), dont H/F= 22/18 avec un sex- ratio=1.2. Le PS 0-1 au diagnostic était de 24 pts,  $\geq 2$  chez 13 pts et non évaluables chez 3 pts. En termes de comorbidités, le score de CIRS n'a pas été calculé, mais nous avons relevé : 6 cas de diabète, 13 cas d'HTA, 5 cas de diabète+HTA, et 15 pts n'ont pas présenté de comorbidités. Le stade pronostic Salmon-Durié était comme suit : IIA chez 2 pts et III chez 36 pts dont IIIB chez 6 pts, non évaluables chez 2 pts. Le score ISS était le suivant : ISS1=8pts, ISS2=9 pts et ISS3=7 pts, NE=16pts. Le taux de créatininémie $>20$  mg/l chez 6 pts avec une clearance moyenne=19.2ml/mn. Le taux d'Hb moyen=9.5g/dl (6-12 g/dl). Du point de vue thérapeutique, les protocoles utilisés en induction étaient les suivants : VCD chez 10pts, VTD chez 16pts, VD chez 5pts, VAD chez 4pts et autres chez 5pts. L'évaluation post induction a montré : Echecs=2, RP=9, TBRP=18, RC=2 et NE=2.

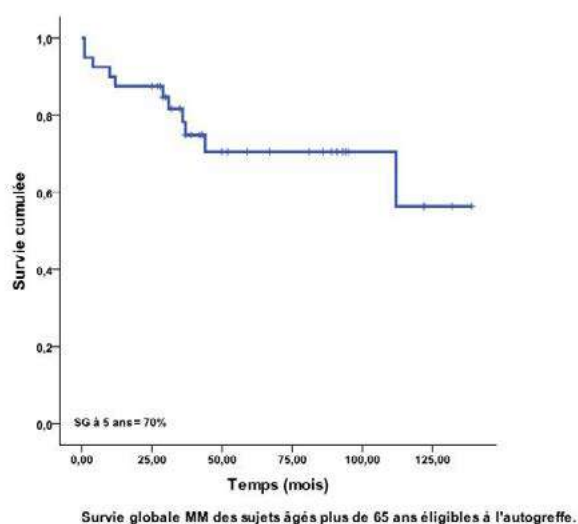
A l'auto-CSH : le nombre médian de cytophérèse=1 (1-3), le taux de CD34+=2.68 (1.33-9.10), le conditionnement a porté sur le Mel140 chez 16pts et Mel200 chez 24 pts. La toxicité hématologique était présente chez tous les pts avec une durée d'aplasie moyenne de 9 jours (6-26 jours). Le nombre moyen de CGR=2 (0-4) et le nombre moyen de CUP=2 (0-7). La mucite de grade 0-1 chez 26 pts et  $>2$  chez 14pts. A J100, l'évaluation a montré 28 RC, 10 TBRP et 2 décès (TRM ; choc septique) liés à la procédure. La consolidation post auto-CSH a été réalisée chez 23 pts et le traitement d'entretien post auto-CSH à base de thalidomide 50 mg/j pendant 21 jours tous les 28 jours chez 30 pts. A la date de point du 30/8/2022, 13 pts (34%) ont présenté une rechute post-AG. En termes de survies, la médiane de SSE était de 97 mois (Fig1) et la SG à 5 ans de 70% (Fig2).

## CONCLUSION

Sur une période de 12 ans, et parmi 475 auto-CSH, près de 9% (40 pts) étaient âgés de 65 ans et plus. Les résultats obtenus en termes de TRM (2pts), de toxicité (mucite 65% grade 0-1), de réponse (92% de réponse globale), de taux de rechute (34%) sont très satisfaisants ainsi que ceux des SSE et de SG. Ceci nous incite à poursuivre l'inclusion à l'auto-CSH des pts âgés de plus de 65 ans.



Survie sans progression MM sujets âgés > 65 ans éligibles à l'auto-CSH



Survie globale MM sujets âgés > 65 ans éligibles à l'auto-CSH

## P-32

# INTENSIFICATION THÉRAPEUTIQUE SUIVIE D'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES NON CRYOPRÉSERVÉES DANS LE MYÉLOME MULTIPLE

**OUKID SALIMA**<sup>(1)</sup>, GUEZLANE CHERIFA<sup>(1)</sup>, BOUCHETARA Zohor<sup>(1)</sup>, LAMRAOUI Fatima<sup>(1)</sup>, REKAB Nabila<sup>(1)</sup>, BENLABIOD Mounira Khadoudj<sup>(1)</sup>, TAOUSSI Souad<sup>(1)</sup>, BOUCHAKOR MOUSSA Yamina<sup>(1)</sup>, ABAD Mohand Tayeb<sup>(1)</sup>, BRADAI Mohamed<sup>(1)</sup>

(1) S. Oukid, C. Guezlane, Z. Bouchetara, F. Lamraoui, N. Rekab, MK. Benlabiod, S. Taoussi, YM. Bouchakor, H. Brahimi, C. Boucherit, M. Mezroud, AA. Ziani, MT. Abad, M. Bradai, BLIDA, ALGERIE

## INTRODUCTION

Dans notre service, depuis Janvier 2019, le traitement du Myélome Multiple (MM) chez le sujet jeune est basé sur une cure d'induction suivie d'une intensification thérapeutique puis une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) non cryopréservées. Nous avons colligés 73 ayant obtenus une réponse complète (RC), très bonne réponse partielle (VGPR) ou réponse partielle (RP) bénéficiant d'une ACSH non cryopréservées.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Etude rétrospective allant de Janvier 2019 à juillet 2022. Soixante triez patients ont bénéficié d'ACSH: 45 hommes et 28 femmes avec un sex ratio de 1.6 et un âge médian de 54.7ans (33-69). Les patients sont classés en stade IIIA : 66 cas (90.5%) et IIIB: 7 cas (9.5%)



selon la classification de Salmon et Durie. L'induction a été VTD: 55 cas, VCD: 16cas et VRD: 2cas, soldée par une RC: 19 cas (26%), VGPR: 35 cas (48%) et RP: 19 cas (26%) selon les critères IMWG. La mobilisation faite par le GCSF à la dose de 15ug/kg/j puis collecte du greffon sur une Spectra Optia®. Les greffons ont été conservés à 4°C dans un réfrigérateur. Le conditionnement est basé sur du Melphalan à 200mg/m<sup>2</sup> à J-1 en cas d'un bilan rénal normal et à 140 mg en cas d'insuffisance rénal. Le dénombrement des CSH CD34+ a été fait sur un cytomètre 04 couleurs BD Calibur. La consolidation à J60 et l'évaluation à J100 postautogreffe

## RÉSULTATS

La durée de mobilisation est de 4 jours : 60 cas (82.2%), et de 5 jours:13 cas (17.8%), donc 2 aphérèses. La richesse médiane du greffon en CSH est de 7.78x10<sup>6</sup> CD34+/kg (2.17-30). L'intervalle médian pour la récupération des neutrophiles=8.8 jours (6-14). Le nadir moyen des globules blancs est de 66 ets/ $\mu$ l (0-400). Soixante deuz patients ont présenté des besoins transfusionnels avec une médiane de 2.87 des CUP (1-17), par contre la transfusion des culots globulaires a été effectuée chez 23 patients avec une médiane de 2 de culots globulaires (1-7). La durée moyenne d'hospitalisation est de 18.3 jours (13-37). Dans notre étude, on n'a pas eu d'échec de greffe ni de décès. Aucun patient n'a présenté d'in-cident au cours de la réinjection.L'évaluation à J100 d'AG: les 19 RC sont toujours en RC, les 35 VGPR (RC: 13, VGPR:13 et en cours: 9 cas) et en RP : 19 cas (RC:8, VGPR:7 et RP:4). Devenir: 66 vivants, un PDV et 6 décèdes dans 3 par la covid19. Onze cas ont rechute (RC:6, RP:1 et VGPR:4) avec un délai médian de rechute: 27.9 mois (6-168)

## DISCUSSION

Nos données rejoignent les données de la littérature comme l'étude de l'Urueta qui a analysée 216 MM avec prédominance masculine et un âge médian de 54 ans (29-75). L'intervalle médian des neutrophiles est 14 jours. Il déplore 3 décès. Des études menées en Inde, en Maroc et en Algérie montrent des caractéris-tiques de patients et des résultats similaires à notre étude. Plusieurs études comme celle de Wanesson et de Jaime, soutiennent l'efficacité des ACSH non cryopréservées.

## CONCLUSION

L'Autogreffe Non Cryopréservées est une alternative pour assurer une prise en charge des patients jeunes atteints de MM. Cette technique est moins complexe et moins couteuse que la cryopréservation avec des résultats équivalents. La conservation des greffons à +4°C est parfaitement faisable afin de maintenir leur viabilité jusqu' à leur réinjection. Cependant, l'inconvénient est l'incapacité à conserver une partie du greffon pour une deuxième greffe

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

**P-33**

### COMMENT ANTICIPER L'HÉMODILUTION DU GREFFON LORS DU PRÉLÈVEMENT MÉDULLAIRE AU BLOC AVEC LA NUMÉRATION DES CELLULES NUCLÉÉES TOTALES ?

**GRIMAUD Yoann**<sup>(1)</sup>, **SICRE Flore**<sup>(2)</sup>, **MICHONNEAU David**<sup>(2)</sup>, **DESNOYER Aude**<sup>(2)</sup>, **LARGHERO Jerome**<sup>(2)</sup>, **NASONE Justine**<sup>(2)</sup>, **FAIVRE Lionel**<sup>(2)</sup>

(1) ICANS, Strasbourg, FRANCE ; (2) Hôpital Saint-Louis, Paris, FRANCE

## INTRODUCTION

La numération des cellules nucléées totales du greffon (ioTNC) lors du prélèvement de moelle est systématiquement réalisée même si l'obtention du résultat, son utilité et son interprétation sont complexes. Cette étape est cruciale dans la gestion du prélèvement, afin d'optimiser la quantité de cellules collectées tout en limitant le temps de prélèvement et les complications du donneur. L'objectif est de démontrer pour la première fois l'hémodilution progressive du prélèvement et de déchiffrer son interprétation.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

83 moelles osseuses de l'hôpital Saint-Louis depuis 2017 ont été analysées. Le prélèvement est fait avec un trocart multi-perforé, avec exploration médullaire progressive en épines iliaques postérieures et avec des volumes <5 ml. Les informations collectées sont l'âge, la taille et le poids du donneur, l'âge et le poids du receveur, la sortie d'aplasie, et les caractéristiques du greffon. Nous avons secondairement réalisé une étude prospective de 11 prélèvements avec une analyse séquentielle de la concentration médullaire tous les 500 ml.

## RÉSULTATS

L'analyse multivariée des facteurs collectés montre un impact du volume de prélèvement et de l'ioTNC (**Fig. 1A, B et D**). L'ioTNC est

corrélée à la concentration médullaire finale, mais elle est strictement inférieure (**Fig. 1C**). L'analyse des prélèvements à l'objectif montre un comportement linéaire avec le volume de prélèvement rapporté au donneur (**Fig. 2A**), selon la formule : Volume de prélèvement / poids du receveur = 35 - 0.55 ioTNC. La comparaison de ce prélèvement au prélèvement théorique (**Fig. 2B**) montre une différence importante, jusqu'à 8 ml/kg de receveur de différence. Cette différence vient de l'interprétation de la numération par le clinicien, anticipant l'hémodilution (**Fig. 3A**). L'hémodilution est proportionnelle au volume de prélèvement, et progressive au cours de celle-ci (**Fig. 3B, C**).

**DISCUSSION**

L'analyse multivariée confirme l'importance de l'ioTNC dans la prédiction du prélèvement médullaire, et son utilité malgré les contingences matérielles qui l'entourent. Le prélèvement et l'interprétation de l'ioTNC nécessitent une expérience clinique (Remberger et al., 2015). Elle ne devrait pas être directe, mais suivre un modèle anticipant l'hémodilution. Les modèles précédents (Batinic et al., 1990) proposent une hémodilution stable et dépendante de la méthode de prélèvement, alors que nous mettons en avant une hémodilution progressive, avec un impact mineur d'une 4e poche dans le résultat global.

Nos résultats remettent en cause l'apport cellulaire de cette 4e poche sur la sortie d'aplasie (**Fig. 3D**), et posent avec notre modèle de prélèvement la question d'une limite supérieure à 1500ml en intégrant l'objectif du volume / kg de receveur.

**CONCLUSION**

L'analyse de l'ioTNC confirme son importance et montre une interprétation anticipant l'hémodilution du prélèvement pour optimiser la quantité de cellules tout en limitant les complications donneurs.

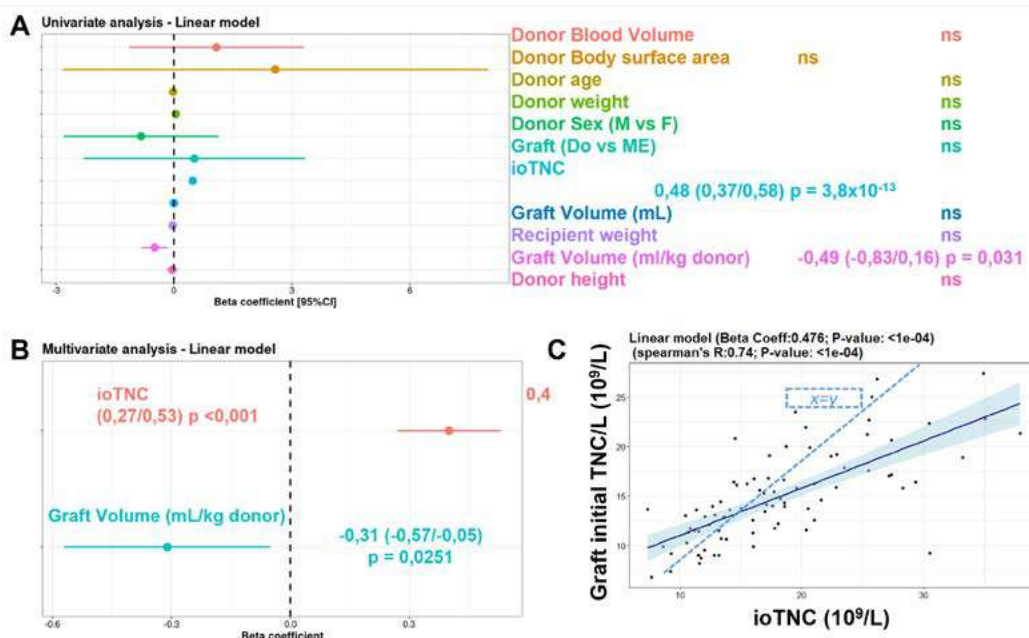


Figure 1: ioTNC is the main predictor of the graft concentration and the TNC collection. **A**) Multivariate analysis of CNT yield (CNT/L in initial product), with the Beta coefficient graph, the different data collected, and the respective adjusted p-value of the two statistically significant ones. **B**) Univariate analysis of CNT yield with the two statistically significant values in the multivariate analysis, and the respective p-values. **C**) Correlation graph between ioTNC (10<sup>9</sup>/L) and Graft initial CNT/L (10<sup>9</sup>/L)

Figure 1

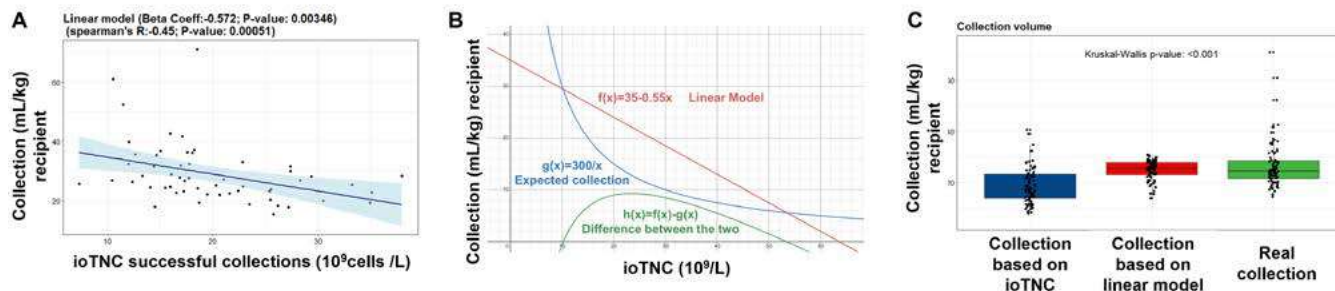
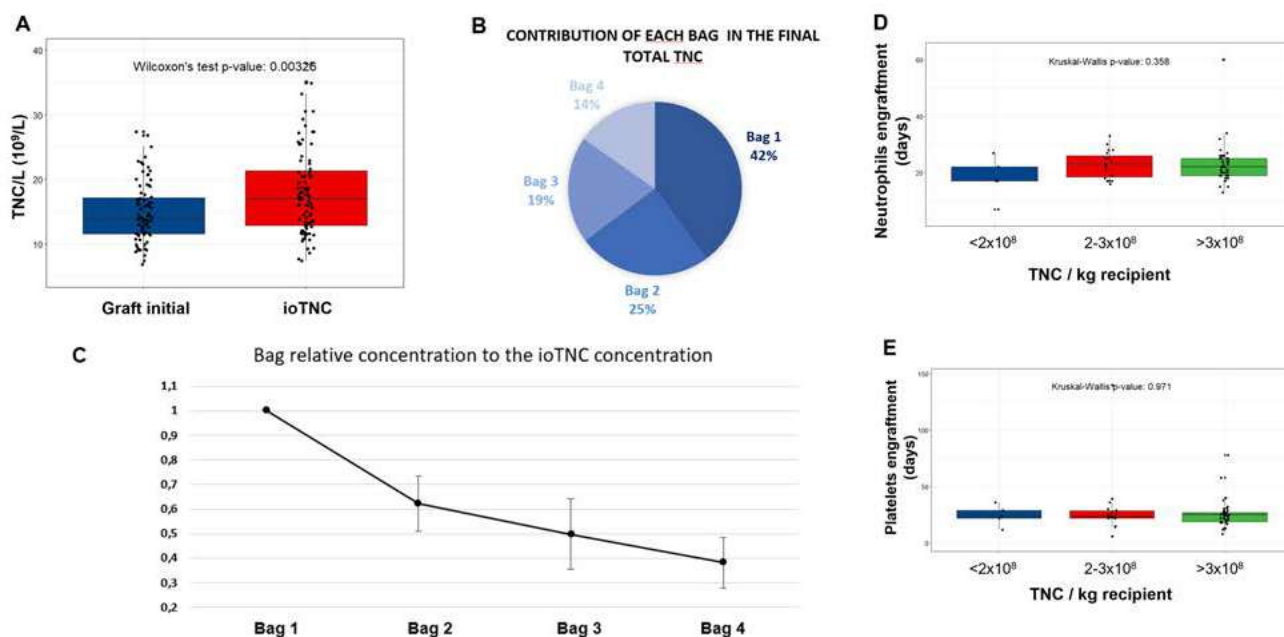


Figure 2: ioTNC is not used directly but is interpreted in a linear fashion based on clinical experience. **A**) Correlation between the collection (mL/kg recipient) and ioTNC successful collections. **B**) f(x) - Linear model extrapolated from A / g(x) - ioTNC theoretical model of the collection volume by recipient weight, depending on ioTNC and their difference (h(x)). **C**) Collection (mL/kg recipient weight) based on the ioTNC model, the linear model and the real collection.

Figure 2



**Figure 3: The graft collection is impeded by a progressive haemodilution throughout the procedure, explaining the limits of ioTNC interpretation. A)** ioTNC is more concentrated than the graft, indicating an evolution of concentration throughout the procedure. **B)** Proportion of each bag of 500mL in the final TNC total count. **C)** Bag relative concentration to the ioTNC concentration showing progressive haemodilution throughout the collection procedure. Each bag concentration is divided by the ioTNC (*id. Est.* the first bag concentration). Error bars show the standard deviation of the mean. **D)** Comparison of the days needed for Neutrophils engraftment depending of the graft richness, showing no significant difference. **E)** Comparison of the days needed for Platelets engraftment depending of the graft richness, showing no significant difference.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Remberger, M., Ringdén, O. & Mattsson, J. Bone marrow aspiration technique has deteriorated in recent years. *Bone Marrow Transplant.* 50, 1007–1009 (2015).
2. Batini?, D. et al. Relationship between differing volumes of bone marrow aspirates and their cellular composition. *Bone Marrow Transplant.* 6, 103–7 (1990).

## P-34

# MISE EN PLACE D'UN NOUVEAU PROCÉDE DE PREPARATION DES CELLULES SOUCHES PERIPHERIQUES POUR SELECTION POSITIVE CD34+

**LE GALLO Morgane**<sup>(1)</sup>, HUBERT Valérie<sup>(1)</sup>, FAIVRE Lionel<sup>(1)</sup>, MEBARKI Miryam<sup>(1)</sup>, CRAS Audrey<sup>(1)</sup>, LARGHERO Jérôme<sup>(1)</sup>, DESNOYER Aude<sup>(1)</sup>, NASONE Justine<sup>(1)</sup>

(1) Unité de Thérapie Cellulaire, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, FRANCE

## INTRODUCTION/OBJECTIFS

L'immunosélection CD34+ est utilisée pour le traitement des cytopénies sévères persistantes post-allogreffe. La sélection magnétique est communément réalisée sur CliniMACS Plus (Miltenyi Biotec). Toutefois, l'efficacité du procédé dépend aussi des étapes intermédiaires de préparation des cellules prélevées par aphérèse. L'objectif de ce travail a été de valider la réalisation des étapes de déplaquettisation, immunomarquage et lavages sur l'automate LOVO® (Fresenius) en remplacement de la méthode par centrifugation.

## MATÉRIELS & MÉTHODES

L'analyse porte sur 3 pools de cellules mononuclées périphériques issues de résidus d'aphérèse de patients mobilisés ou non. Chaque pool a été séparé en 2 : 1 poche LOVO® et 1 poche centrifugation.

Les contrôles de qualité ont été réalisés sur échantillon pré et post-manipulation. Les cellules nucléées totales (CNT) et les plaquettes ont été quantifiées sur compteur XN-350. Les rendements ont été calculés à partir des quantités de cellules CD34+ et CD45+ viables, mesurées par cytométrie en flux (Navios, Beckman Coulter) après immunomarquage CD34+/CD45+ et ajout du 7-AAD (marqueur de viabilité).

Un t-test (bilatéral, sur séries appariées) a été réalisé pour analyser les différences entre les 2 méthodes. Une comparaison entre le LOVO® et une cohorte historique (2021-2022) d'immunosélections de CSP allogéniques (n=13) a également été effectuée (t-test bilatéral, sur séries non appariées).

## RÉSULTATS

Lors de la comparaison des 2 méthodes à partir d'un même échantillon, les viabilités cellulaires obtenues ont été respectivement de 97,9% ±0,5 sur LOVO® et de 97,7% ± 1,4 après centrifugation pour les CD45+, et de 98,3% ±0,4 et 98,3% ±1,5 pour les CD34+. Les rendements en CNT ont été respectivement de 88,2% ±3,6 (LOVO®) et de 86,7% ±1,4 (centrifugation), et les rendements en cellules CD34+ ont été de 79,9% ±10,1 et de 73,2% ±31,6. La déplétion plaquettaire était de 95,2% ±2,3 (LOVO®) et de 55,7% ±10,3 (centrifugation). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 méthodes concernant la viabilité des cellules CD45+ (p=0,74) et CD34+ (p=0,99), les rendements en CNT (p=0,50) et en CD34+ (p=0,55). En revanche, une différence significative a été observée pour la déplétion plaquettaire (p=0,008).

Les résultats obtenus sur LOVO® ont ensuite été comparés aux données historiques. Dans cette cohorte, les viabilités cellulaires étaient de 98,8% ±0,5 pour les CD45+ et de 98,7% ±1,5 pour les CD34+. Le rendement des CNT était de 86,0% ±5,9 et celui des CD34+ de 86,8% ±9,5. La déplétion plaquettaire était de 42,9% ±27,7. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la viabilité des cellules CD34+ (p=0,30), les rendements en CNT (p=0,51) et en CD34+ (p=0,24). En revanche, une différence significative pour la viabilité des cellules CD45+ (p=0,02) a été observée, de même que pour la déplétion plaquettaire (p=0,004).

## DISCUSSION

Le LOVO® obtient une viabilité cellulaire et un rendement CD34+ au moins équivalent à la méthode par centrifugation pour le produit intermédiaire. Cette méthode automatisée semble améliorer la déplétion plaquettaire. L'impact de ces résultats sur l'ensemble du processus d'immunosélection et sur la pureté des cellules CD34+ est à évaluer.

## CONCLUSION

Le LOVO® permet la réalisation automatisée et en système clos des étapes de déplaquettisation et d'immunomarquage des produits d'aphérèse dans le cadre d'un procédé d'immunosélection CD34+.

## P-35

# CREST-UK: CPX-351 REAL-WORLD EFFECTIVENESS AND SAFETY STUDY FOR THE TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED THERAPY-RELATED AML AND AML WITH MYELODYSPLASIA-RELATED CHANGES IN THE UK

PRIYANKA Mehta<sup>(2)</sup>, KHAN Anjum<sup>(3)</sup>, MADDIX Jamie<sup>(4)</sup>, FLOISAND Yngvar<sup>(5)</sup>, CUADRAS Daniel<sup>(6)</sup>, LYNAM Mark<sup>(6)</sup>, **GUTIERREZ Deborah**<sup>(1)</sup>, PARK Saemi<sup>(7)</sup>, MEDALLA Greg<sup>(7)</sup>, LEGG Alex<sup>(7)</sup>, CAMPBELL Victoria<sup>(8)</sup>

(1) Jazz Pharmaceuticals, Lyon, FRANCE ; (2) University Hospitals Bristol and Weston, NHS Foundation Trust, Bristol, ROYAUME-UNI ; (3) Leeds Teaching Hospitals, NHS Foundation Trust, Leeds, ROYAUME-UNI ; (4) South Tees Hospitals, NHS Foundation Trust, Middlesbrough, ROYAUME-UNI ; (5) Clatterbridge Cancer Centre, NHS Foundation Trust, Liverpool, ROYAUME-UNI ; (6) IQVIA Real World Solutions, Barcelona, ESPAGNE ; (7) Jazz Pharmaceuticals, Oxford, ROYAUME-UNI ; (8) Western General Hospital, Edinburgh, ROYAUME-UNI

## INTRODUCTION/PURPOSE

In the UK, CPX-351 (Vyxeos® liposomal) has been licensed since 08/2018 for adults with newly diagnosed, therapy-related AML (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC) based on favourable outcomes for CPX-351 vs 7+3 chemotherapy in a phase 3 trial in adults 60–75 y with newly diagnosed, high-risk/secondary AML. However, the phase 3 trial did not reflect the full licensed population. CREST-UK was performed to assess the effectiveness and safety of CPX-351 in routine UK practice and observe the impact of COVID-19 infection in these patients (pts).

## MATERIAL & METHOD

CREST-UK is a retrospective, noninterventional, multicentre, observational study (NCT05169307) that collected pseudonymised data from the medical records of adults ≥18 y with newly diagnosed t-AML or AML-MRC (per WHO 2016 criteria) who received ≥1 CPX-351 infusion in routine practice.

## RESULTS

A total of 147 pts who received their first CPX-351 induction from 11/2018 to 03/2022 were included from 15 centres. Median age was 64 y (range: 18, 83), with 12% aged <45 y, 27% aged 45–59 y, 44% aged 60–69 y, and 18% aged ≥70 y. Overall, 24% had t-AML and 76% had AML-MRC ; 9% had received prior azacitidine. Most (90%) pts had an ECOG PS ≤1. Disease risk by European LeukemiaNet 2017 criteria was favourable for 9%, intermediate for 27%, adverse for 45%, and unknown for 20% due to limited mutation data. Complex karyotype, monosomal karyotype, and/or abn(17p) were reported for 25%. TP53 mutations were reported for 15/66 (23%) pts with evaluable data.

A best response of CR+CRi was achieved by 73/138 (53%) evaluable pts, and CR+CRi+MLFS+PR was achieved by 88/138 (64%) pts. Post induction, 19/37 (51%) pts in CR/CRi with a known measurable residual disease (MRD) status achieved MRD negativity ; 3



additional pts achieved MRD negativity at a later time point. With a median follow-up of 10.6 mo (interquartile range [IQR]: 4.5, 18.4), Kaplan-Meier median OS was 12.85 mo (95% CI: 9.2, 15.4 ; Fig 1) ; 2- and 3-y OS estimates were 36% and 34%. Fifty (34%) pts underwent haematopoietic cell transplantation (HCT) ; median OS landmarked from HCT date was not reached (Fig 2), with a 2-y OS estimate of 71%.

Among pts in CR/CRi, median recovery (IQR) to neutrophils  $\geq 500/\mu\text{L}$  was 33 d (28, 43) and to platelets  $\geq 50,000/\mu\text{L}$  was 34 d (27, 48) during the 1st induction. Grade  $\geq 3$  treatment-related AEs (TRAEs) of interest included febrile neutropenia (36% ; n=1 grade 5), infections (29% ; n=6 grade 5), bleeding (4% ; n=1 grade 5), and gastrointestinal events (3%). Cardiac TRAEs of any grade were reported for 5% (3% grade  $\geq 3$  ; n=1 grade 5). Estimated all-cause mortality was 7% at 30 d and 14% at 60 d.

A total of 26 COVID-19 infections happened at variable time intervals pre- or post-AML treatment ; 2 deaths were directly linked to COVID-19, both assessed by the investigator as unrelated to CPX-351.

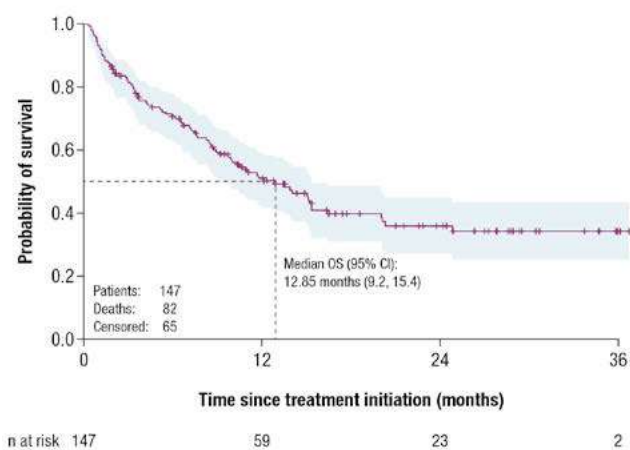
## DISCUSSION

CREST-UK, a real-world study in the context of the COVID-19 pandemic, confirmed the efficacy and safety of CPX-351 in a broad population that included substantial proportions who were aged  $<60$  y or  $\geq 70$  y and/or had adverse-risk disease. Survival outcomes and proportions achieving CR/CRi with MRD negativity and/or proceeding to HCT were consistent with other real-world studies. No new safety concerns were identified.

## CONCLUSION

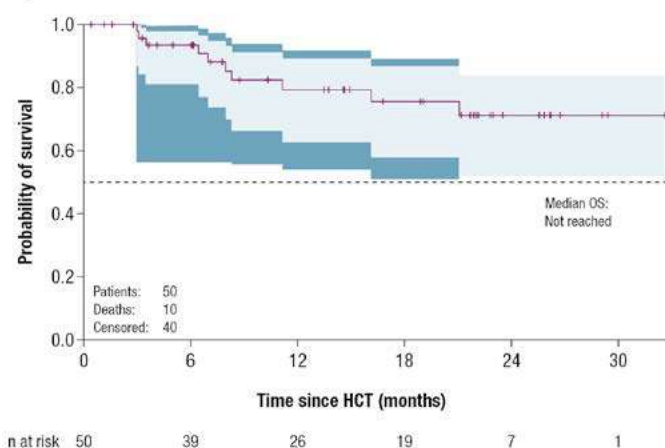
These data provide new insights into the use of CPX-351 in routine UK practice and support its continued use in adults with newly diagnosed t-AML and AML-MRC.

Figure 1. OS



OS, overall survival; CI, confidence interval.  
Median OS (line) is shown with its 95% CIs (light blue shaded area).

Figure 2. OS Landmarked from the HCT Date



OS, overall survival; HCT, haematopoietic cell transplantation.  
Median OS (line) is shown with its 95% CIs (light blue shaded area) and 95% Hall-Woliner Band (dark blue shaded area).

P-36

## VALIDATION D'UN KIT DE PRELEVEMENT DE MOELLE OSSEUSE SUITE A L'ARRET DE COMMERCIALISATION DE LA POCHE RÉF MSE0100Q DE MACOPHARMA

**ROUSSELET-AUBERY Mathilde**<sup>(1)</sup>, CARENA Christine<sup>(1)</sup>, GOMEZ Marilyn<sup>(1)</sup>, ROUGIER Stéphanie<sup>(1)</sup>, SAPY Marianne<sup>(1)</sup>, FLEURY-CAPPELLESO Sandrine<sup>(1)</sup>

(1) EFS, Toulouse, FRANCE

### INTRODUCTION/OBJECTIF

Jusqu'en juillet 2019, le prélèvement de moelle osseuse (PMO) à l'IUCT de Toulouse s'est effectué à l'aide d'une poche de recueil de moelle de 500ml contenant 50ml d'ACDA (MSE0100Q ; MACOPHARMA). En raison d'un arrêt de commercialisation de ce dispositif par le fabricant, le laboratoire de thérapie cellulaire a initié un changement et prospecté différentes solutions d'approvisionnement. Une analyse d'impact a mis en exergue des risques aseptiques pour les références en système ouvert (malgré le marquage CE à cet usage) ou des risques d'erreur humaine et de désorganisation au bloc opératoire pour le personnel en charge du prélèvement. Pour minimiser l'impact, la solution retenue a été de préparer le kit PMO en thérapie cellulaire en ajoutant l'ACD dans une poche de recueil sèche de 600ml en PVC-DEHP (R6R2024 ; FRESSENIUS) complétée d'un prolongateur 7cm avec robinet 3 voies fermé sur l'embout luer lock (394945 ; BD) en salle blanche Classe D et sous PSM. La poche ainsi préparée, est ensuite reconditionnée en double emballage stérile (accompagné de clamps stériles) pour pouvoir être acheminée au bloc opératoire.

Le but de ce travail est de présenter les étapes de validation de la préparation de ce kit PMO et l'impact sur la qualité des produits prélevés depuis sa mise en place en Août 2019.

### MATÉRIEL & MÉTHODE

Plusieurs préparations ont été mises en œuvre pour valider chacune des étapes suivantes :

- Autoclavage et stockage du matériel nécessaire à la préparation (sachets de reconditionnement, clamps).
- Intégrité, stérilité intérieure et extérieure de la poche lors de l'injection de l'ACD et du reconditionnement, via des hémocultures et des contrôles microbiologiques de surface du kit après préparation.
- Stockage du kit après préparation.

Depuis la mise en place du kit jusqu'en juin 2022, 13 produits ont été prélevés. Les données de contrôle qualité de ces produits (viabilité, numération et dosage CD34+) sont comparées à celles des 15 produits précédemment prélevés de 2018 à juillet 2019 avec l'ancienne méthode.

### RÉSULTATS

Les contrôles microbiologiques des kits préparés étaient tous conformes même 4 jours après la préparation permettant ainsi de définir une péremption.

Aucun impact négatif n'a été détecté: les viabilités après filtration sont en moyenne supérieures (96.12% vs 93,66% avec une différence significative), les rendements en GB et CD34 après concentration vs réception sont équivalents (Rdt GB : 91.5% vs 91.6%, Rdt CD34+ 97,87% vs 95,74%, avec une différence non significative), les contaminations ont diminué (8% avec n=1 vs 33% avec n=5) et sont de même nature (Cutibacterium acnes, flore anaérobie dans 100% des cas). Enfin, aucune matériovigilance n'a été enregistrée.

### DISCUSSION/CONCLUSION

La préparation d'un kit PMO a été mise en place par l'utilisation d'une poche de transfert 600 ml (sèche) avec marquage CE pour le sang ou composants sanguins. La préparation a été procédurée et validée. Les résultats obtenus depuis 2019 montrent l'absence de dégradation de la qualité du prélèvement par rapport à l'ancienne référence ainsi qu'une bonne maîtrise des risques.

Cette mise en œuvre est toutefois limitée par l'utilisation d'une référence qui contient du DEHP. Considérant la mise en conformité obligatoire avec la réglementation DMDIV, des démarches sont en cours par le fabricant d'ici à Mai 2024 pour modifier les composants de cette référence, ce qui remettra en question la méthode et nécessitera une nouvelle validation.

P-37

## TREATMENT DURATION, SYMPTOM RESOLUTION, AND SURVIVAL IN DEFIBROTIDE-TREATED PATIENTS WITH VENO-OCCLUSIVE DISEASE/SINUSOIDAL OBSTRUCTION SYNDROME AFTER HAEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION: POOLED ANALYSIS OF DEFIFRANCE AND EBMT PASS REGISTRIES

**MOHTY Mohamad**<sup>(1)</sup>, LOCATELLI Franco<sup>(2)</sup>, BLAISE Didier<sup>(3)</sup>, PEFFAULT DE LATOUR Régis<sup>(4)</sup>, LABOPIN Myriam<sup>(1)</sup>, LABUSSIÈRE-WALLET Hélène<sup>(5)</sup>, AMBER Vian<sup>(6)</sup>, GANDEMER Virginie<sup>(7)</sup>, GUTIERREZ Deborah<sup>(8)</sup>, DRONAMRAJU Nalina<sup>(9)</sup>, DALLE Jean-Hugues<sup>(10)</sup>, YAKOUB-AGHA Ibrahim<sup>(11)</sup>

(1) Hôpital St Antoine, Université Sorbonne, INSERM UMRs 938, Paris, FRANCE ; (2) IRCCS, Bambino Gesù Children's Hospital, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, ITALIE ; (3) Institut Paoli-Calmettes, Aix Marseille Université, Management Sport Cancer Laboratoire (MSC), Marseille, FRANCE ; (4) Hôpital Saint-Louis, Université Paris Cité, Paris, FRANCE ; (5) Hôpital Lyon Sud, Pierre Bénite, FRANCE ; (6) Jazz Pharmaceuticals, Oxford, ROYAUME-UNI ; (7) University Hospital of Rennes, Rennes, FRANCE ; (8) Jazz Pharmaceuticals, Lyon, FRANCE ; (9) Jazz Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, ETATS-UNIS ; (10) Hôpital Robert-Debré, GHU APHP Nord et Université de Paris Cité, Paris, FRANCE ; (11) CHU de Lille, Université de Lille, INSERM U1286, Infinite, Lille, FRANCE

### INTRODUCTION

Veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS) is a potentially fatal complication of haematopoietic cell transplantation (HCT). Defibrotide is approved for the treatment of severe hepatic VOD/SOS post-HCT in patients (pts) aged >1 month in the EU. Outcomes from 2 real-world observational studies were pooled for analysis of time to diagnosis, treatment duration, and VOD/SOS resolution in pts treated with defibrotide for severe/non-severe VOD/SOS post-HCT.

### METHODS

The DEFIFrance study collected retrospective/prospective data on pts receiving defibrotide at 53 French HCT centres from July 2014 to March 2020. VOD/SOS severity was categorised retrospectively/prospectively using adult EBMT criteria in pts aged ≥18 years, and in pts aged <18 years using paediatric EBMT criteria. EBMT PASS was a multinational, prospective study that enrolled defibrotide-treated pts from April 2015 to July 2018 ; investigators graded VOD/SOS severity based on clinical expertise. Investigators in both registries diagnosed VOD/SOS using classical/standard criteria. Since VOD/SOS grading was performed differently in the 2 registries, for this pooled analysis, mild/moderate and severe/very severe cases in DEFIFrance were combined with non-severe and severe cases in EBMT PASS, respectively.

### RESULTS

Overall, 414 defibrotide-treated pts with VOD/SOS post-HCT were included (336 from DEFIFrance and 78 from EBMT PASS). The median (range) time from HCT to VOD/SOS diagnosis was 13 (IQR: 8, 21) and 14 (IQR: 8, 22) days in pts with severe and non-severe VOD/SOS, respectively. 301/414 (73%) pts had resolution of VOD/SOS. Among pts with severe and non-severe VOD/SOS, respectively, 208/302 (69%) and 91/108 (84%) had VOD/SOS resolution ; 2 pts in each category had missing severity data. Median time from start of defibrotide to VOD/SOS resolution was 20 days (range: 3, 110) in pts with severe VOD/SOS and 15 days (range: 1, 147) in pts with non-severe VOD/SOS. Median treatment duration among pts with severe and non-severe VOD/SOS was 16.5 days (range: 1, 258) and 16 days (range: 3, 73), respectively. Among pts with VOD/SOS resolution, symptoms resolved after Day 21 in 36% of pts with severe VOD/SOS and 23% of pts with non-severe VOD/SOS. KM-estimated survival at Day 100 post-HCT among pts with severe VOD/SOS was 84% (95% CI: 78%, 88%) in those with VOD/SOS resolution and 14% (95% CI: 8%, 22%) in those without ; among pts with non-severe VOD/SOS, this was 94% (95% CI: 87%, 98%) and 35% (95% CI: 15%, 57%), respectively.

Serious treatment-emergent adverse events (TEAEs) of interest occurred in 25% of pts with VOD/SOS resolution. In pts treated for ≤21 days and >21 days, respectively, the most common serious TEAEs of interest by category were infection (14% and 15%) and haemorrhage (12% and 13%). Among pts with VOD/SOS resolution, the most common causes of death were infection (severe: 11% ; non-severe: 2%) and GvHD (severe: 6% ; non-severe: 2%).

### CONCLUSION

Time to VOD/SOS resolution tended to be longer in pts with severe vs non-severe disease, with a substantial proportion requiring >21 days of therapy to achieve resolution. Day 100 survival was higher in pts with VOD/SOS resolution vs without, regardless of severity, highlighting the importance of obtaining resolution of VOD/SOS symptoms. Defibrotide safety in the real-world setting was consistent with reports from previous studies, supporting the utility of defibrotide in VOD/SOS treatment.

P-38

## ARRET DE LA COMMERCIALISATION DES POCHEES CE POUR LE RECUEIL DE LA MOELLE OSSEUSE : PROPOSITION DE PROTOCOLE ALTERNATIF DE PRELEVEMENT UTILISANT DES POCHEES DE TRANSFERT

GARGALLO Guillaume<sup>(2)</sup>, LABAT Marie-Laure<sup>(3)</sup>, VIGNAU Mélanie<sup>(2)</sup>, ADIKO Fabienne<sup>(2)</sup>, ANGOSO Marie<sup>(3)</sup>, BOTELLA-GARCIA Carmen<sup>(2)</sup>, CLEMENT Laurence<sup>(2)</sup>, COTTO Emmanuelle<sup>(1)</sup>, JOLY Caroline<sup>(3)</sup>, JUBERT Charlotte<sup>(3)</sup>, LETELLIER Catherine<sup>(1)</sup>, MEDIAVILLA Clémence<sup>(2)</sup>, ROUGER Emmanuel<sup>(1)</sup>, FORCADE Edouard<sup>(2)</sup>, **LAFARGE Xavier**<sup>(1)</sup>

(1) Etablissement Français du Sang Nouvelle-Aquitaine, Bordeaux, FRANCE ; (2) Hôpital Haut-Lévêque, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Pessac, FRANCE ; (3) Hôpital pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, FRANCE

### INTRODUCTION

Les commercialisations de toutes les poches disposant d'un marquage CE pour le recueil de la moelle osseuse ont successivement été interrompues en 2021. Au CHU de Bordeaux, le stock de ces poches étant épuisé au 30 juin 2022, une solution devait être proposée pour pallier l'absence d'alternative de dispositif médical à usage unique marqué pour cette activité.

### MATÉRIEL ET MÉTHODE

Le laboratoire d'ingénierie tissulaire et cellulaire (ITC) a proposé de tester les poches de transfert Macopharma de 600mL (ref VSE 4001XA), ayant un marquage CE pour le recueil et la conservation de sang ou de ses composants, et déjà utilisées pour la préparation des produits cellulaires. Elles présentent deux sites d'échantillonnage et une longue tubulure munie d'un spike. Après discussion avec les infirmier(es) coordinateur/trices des équipes adultes et pédiatriques de greffe de cellules souches hématopoïétiques, un protocole est défini : les injections et prélèvements dans la poche se font à la seringue sans aiguille via l'un des sites, auquel on adapte un spike (B/Braun 413501) muni d'une valve à deux voies SAFSITE® et qui peut être fermée à l'aide d'un connecteur de type Luer Lock (bouchon vissant). L'injection directe du produit cellulaire dans la poche évite a priori la coagulation, la perte de volume et de viabilité cellulaire qui pourraient être observés avec une injection faite via une longue tubulure. La valve assure la stérilité et l'absence d'écoulement vers l'extérieur.

Les opérations sont les suivantes :

Au bloc :

Obturation distale de la tubulure (près de son spike) à l'aide d'un clamp de Bahr

Insertion dans un site d'échantillonnage du spike B/Braun anti retour

Anticoagulation de la poche par injection à la seringue du mélange d'ACD-A/héparine sodique

Prélèvement de la moelle sur le donneur

Injection de la moelle dans la poche

Échantillonnage de la poche à la seringue en cours de procédure pour contrôle de la richesse cellulaire in process.

En fin de prélèvement, rajout du bouchon vissant

Transport à plat en valise dans une surpoche vers l'ITC

Au laboratoire d'ITC :

Soudure proximale de la tubulure

Insertion du dispositif de filtration de la moelle via son spike dans le deuxième site

Filtration de chaque poche, pooling dans une poche de transfert

Échantillonnage du pool, etc...

### RÉSULTATS

Deux prélèvements (dont un en pédiatrie) ont pu être réalisés. Aucun incident n'a été observé durant le prélèvement ni en cours de manipulation en ITC.

### DISCUSSION

Le volume relativement faible de ces poches au regard de celui des prélèvements médullaires ne semble pas être un frein pour les préleveurs. Au contraire les premiers volumes d'échantillon injectés seront dilués dans un volume d'anticoagulant plus faible, impactant a priori moins la viabilité.

En cas d'impossibilité d'utiliser le site d'échantillonnage muni du spike anti retour (par coagulation par exemple), on peut continuer l'injection de moelle via le deuxième site. Dans ce cas, la filtration peut toujours s'effectuer par connexion stérile via la tubulure clampée distalement qui sera alors non soudée à réception.

### CONCLUSION

Le retour d'expérience positif de ces prélèvements va participer à la validation de la procédure de prélèvement de moelle qui sera soumise aux autorités sanitaires.

P-39

## ETUDE IDALLO : ETUDE RÉTROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DE LA SFGM-TC ÉVALUANT L'EFFICACITÉ ET LA SÉCURITÉ DE L'IVOSIDENIB, THÉRAPIE CIBLÉE ANTI-IDH1, DANS LA RECHUTE POST-ALLOGREFFE D'HÉMOPATHIES MYÉLOÏDES IDH1 MUTÉES

**CAILLET Adrien**<sup>(1)</sup>, SIMONET-BOISSARD Marion<sup>(1)</sup>, FORCADE Edouard<sup>(2)</sup>, ROBIN Marie<sup>(3)</sup>, RUBIO Marie-Thérèse<sup>(4)</sup>, YAKOUBAGHA Ibrahim<sup>(5)</sup>, MAILLARD Natacha<sup>(6)</sup>, DEVILLIER Raynier<sup>(7)</sup>, COUTURIER Marie-Anne<sup>(8)</sup>, HUYNH Anne<sup>(9)</sup>, BOURHIS JEAN-HENRI<sup>(10)</sup>, SIMAND Célestine<sup>(12)</sup>, CHANTEPIE Sylvain<sup>(11)</sup>, BERCEANU Ana<sup>(1)</sup>

(1) CHU, Besançon, FRANCE ; (2) Hôpital Haut Lévêque, Pessac, FRANCE ; (3) Hôpital Saint Louis, Paris, FRANCE ; (4) CHRU, Nancy, FRANCE ; (5) CHRU, Lille, FRANCE ; (6) CHU, Poitiers, FRANCE ; (7) IPC, Marseille, FRANCE ; (8) CHU, Brest, FRANCE ; (9) IUCT ONCOPOLE, Toulouse, FRANCE ; (10) IGR, Villejuif, FRANCE ; (11) CHU, Caen, FRANCE ; (12) ICANS, Strasbourg, FRANCE

### INTRODUCTION/ OBJECTIF

Les LAM en rechutes post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont marquées par un pronostic sombre et justifient le développement de nouveaux traitements.

L'isocitrate deshydrogenase de type 1 (IDH1) est une enzyme, dont les mutations sont retrouvées dans environ 6-10% des LAM, et est la cible du traitement par ivosidenib. En France, l'ivosidenib bénéficie d'une demande d'autorisation d'accès compassionnel.

Dans les LAM R/R, l'ivosidenib a montré des taux de réponse globale de l'ordre de 41,6%.

L'intérêt de cibler la protéine IDH1 dans les rechutes de LAM post-allogreffe n'a jamais été évalué dans la littérature scientifique.

### MATÉRIEL & MÉTHODE

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique, en collaboration avec la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), ayant concerné 22 patients de 13 centres français et nous nous sommes intéressés à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ivosidenib dans les rechutes d'hémopathies myéloïdes IDH1+ post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Nous avons évalué le taux de réponse complète, le taux de réponse complète avec récupération hématopoïétique incomplète (RCi) ainsi qu'à la survie globale, la survie sans événement (défini comme l'arrêt de l'ivosidenib pour toxicité, échec ou décès) des patients.

### RÉSULTATS

Les caractéristiques des 22 patients sont : âge médian 47 ans, 15 hommes et 7 femmes ; 15 patients étaient en première rémission complète ; 16 patients présentaient un caryotype normal ; l'anomalie moléculaire la plus fréquemment associée était la mutation NPM1. La source du greffon étaient les cellules souches périphériques pour 19 patients ; 50% de patients ont reçu une greffe phéno-identique ; le conditionnement était non myélo-ablatif pour 64% des patients ; 68% de patients n'ont pas manifesté de GVH.

Le délai médian d'introduction de l'ivosidenib est de 4,9 mois ; 14 patients ont reçu l'ivosidenib dans les 3 mois suivant leur rechute et 7 patients au-delà de 3 mois ; l'association à d'autres traitements à visé hématologique n'était renseignée que pour 3 patients, elle ne peut donc pas être analysée.

Le taux de réponse globale est de 40,6% avec 36% de réponses complètes. Le délai médian de réponse de 42 jours et la durée médiane de la réponse de 17,6 mois. La médiane de survie globale est de 18 mois avec un taux de survie globale, à 19 mois de suivi, à 100% chez les patients repondeurs, contre environ 20% chez les patients n'ayant pas répondu à l'ivosidenib ( $p < 0,001$ ) (**Figure 1**).

La médiane survie sans événement est de 3,5 mois ; la principale cause d'arrêt du traitement était la progression.

L'ivosidenib n'a été arrêté pour cause de toxicité que chez un patient. 3 patients ont présenté une infection fongique.

### DISCUSSION

L'ivosidenib permet d'obtenir des taux de réponse très encourageants, similaire à ceux retrouvés dans l'étude de DiNardo.

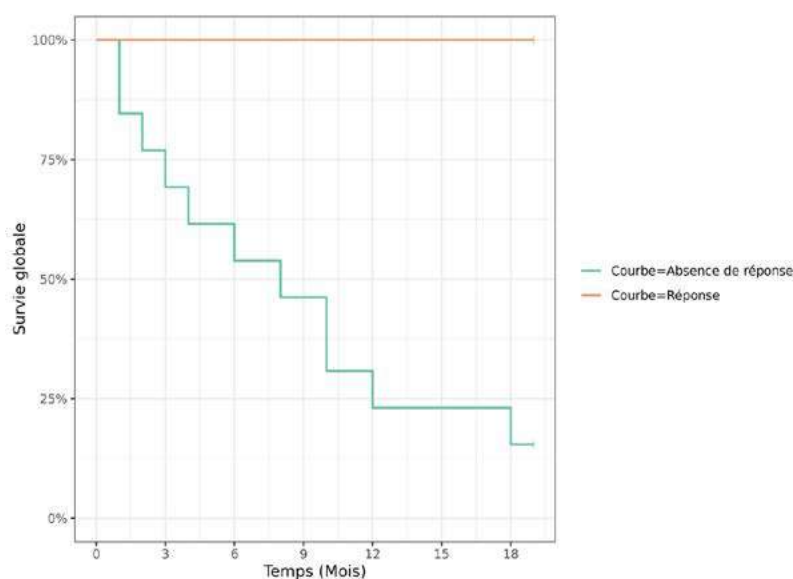
N'ayant pris en compte que les patients déclarés par les centres, notre recueil n'est probablement pas suffisamment exhaustif.

De nombreuses questions restent d'actualité, notamment comment sélectionner les patients les plus susceptibles de répondre à l'ivosidenib et la pertinence d'associer l'ivosidenib à d'autres traitements.

### CONCLUSION

L'ivosidenib montre des résultats encourageants dans les rechutes de LAM IDH1+ post-allogreffe avec une survie globale prolongée chez les patients repondeurs. Le profil de tolérance était également satisfaisant chez ces patients fragiles.





Survie globale à partir de la rechute selon le niveau de réponse à l'ivosidenib. Réponse à l'ivosidenib (CR et CRi) (courbe orange). Absence de réponse à l'ivosidenib (courbe verte)

## P-40

# IMPACT DES CONDITIONS DE TRANSPORT ET DE CONSERVATION DU PRELEVEMENT SUR LA CRYOCONSERVATION DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

**NASONE Justine**<sup>(1)</sup>, **DESNOYER Aude**<sup>(1)</sup>, **XHAARD Aliénor**<sup>(1)</sup>, **FAIVRE Lionel**<sup>(1)</sup>, **MEBARKI Miryam**<sup>(1)</sup>, **LARGHERO Jérôme**<sup>(1)</sup>, **CRAS Audrey**<sup>(1)</sup>

(1) Hôpital Saint-Louis - AP-HP, Paris, FRANCE

## INTRODUCTION

Le contexte sanitaire de la COVID-19 a conduit à la congélation systématique des cellules souches hématopoïétiques issues d'aphérèse (CSH-A) pour les prélèvements allogéniques afin de sécuriser l'injection des greffons. Le procédé de cryoconservation est identique à celui des CSH-A autologues. Toutefois, les temps de transport plus longs, nécessaires pour l'acheminement des prélèvements issus de donneurs non apparentés, ont conduit à cryoconserver des CSH après un délai de plus de 24 heures. Les conditions de transport ont ainsi remplacé les conditions de conservation. Le cas d'une patiente, dont le rendement CD34+ du greffon n'a été que de 5% à décongélation, nous a conduit à analyser les conditions de transport pouvant impacter la qualité de la cryoconservation.

## MATÉRIEL & MÉTHODE

La première étape a été de réaliser une analyse de causes de la non-conformité. Puis une étude rétrospective a évalué l'impact du délai avant cryoconservation (entre la fin du prélèvement et le début de la descente en température) et de la concentration cellulaire du prélèvement sur le rendement CD34+ des CSH-A allogéniques cryoconservées. Les contrôles de qualité du prélèvement à réception et du produit fini après décongélation et lavage ont été analysés. La corrélation a été évaluée par le test de Spearman, avec un risque alpha de 5%.

## RÉSULTATS

L'analyse de cause a mis en évidence 4 paramètres hors spécifications liés au prélèvement : viabilités CD45+ et CD34+ < 95%, concentration cellulaire > 300.10<sup>6</sup> CNT/mL et délai avant cryoconservation > 24h. Les étapes de cryoconservation et de décongélation étaient conformes. Sur la période 2020/2021, 174 CSH-A allogéniques ont été analysées, dont 82 issues de donneur apparenté (DA) et 92 issues de donneur volontaire (DV). Les rendements CD34+ étaient respectivement de 82,6 ± 20,0% (DV) et de 87,3 ± 12,9% (DA). Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le rendement CD34+ et le délai avant cryoconservation (p=0,41). Cependant une corrélation statistiquement significative est mise en évidence entre le rendement CD34+ et la concentration cellulaire avant congélation (p=0,0314).

## DISCUSSION

Dès réception, les viabilités CD34+ et CD45+ non conformes ont permis d'alerter sur la qualité du prélèvement. L'évaluation a posteriori des conditions de transport ont ensuite permis d'identifier la concentration cellulaire comme facteur de risque pouvant impacter la qualité du greffon après cryoconservation. Le temps de transport n'impacte pas, quant à lui, la qualité du greffon. Après discussion

avec l'équipe médicale et de coordination, cette analyse a conduit à l'ajout d'une consigne de prélèvement auprès des centres donneurs étrangers pour lesquels le temps de transport attendu est supérieur à 36 heures. Il est désormais demandé que le prélèvement ait une concentration maximale de  $300.10^6$  CNT/mL avant envoi (dilution possible du prélèvement dans du plasma autologue ou du NaCl). Ce seuil correspond aux conditions de conservation en vigueur à l'Unité de Thérapie Cellulaire.

## CONCLUSION

La concentration cellulaire lors de la conservation des CSH est un facteur déterminant pour la cryoconservation. Il est donc nécessaire de la prendre en compte dans les conditions de transport pour les longs trajets.

**P-41**

## VALIDATION DU LOVO® (FRESENIUS) POUR LE LAVAGE POST-DECONGELATION DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

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

(1) Hôpital Saint-Louis - AP-HP, Paris, FRANCE

### INTRODUCTION/OBJECTIF

La cryoconservation permet d'assurer une conservation de longue durée pour les cellules souches hématopoïétiques (CSH) et les cellules mononuclées (CMN). A décongélation, la réalisation d'un lavage du produit cellulaire permet d'éliminer les débris cellulaires et le cryoprotecteur, potentiellement responsables d'effets indésirables chez le patient. L'objectif de ce travail a été de valider le procédé de lavage sur l'automate LOVO® en remplacement de la méthode semi-manuelle sur COBE 2991®.

### MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les tests de validation ont été réalisés à partir de prélèvements cryoconservés destinés à être détruits : cellules souches hématopoïétiques issues d'aphérèse (CSP, n=17) et cellules mononuclées (CMN, n=3). Lorsque le nombre de poches cryoconservées pour un même patient était compris entre 2 et 8, la moitié des poches a été lavée sur LOVO et l'autre moitié sur COBE. Dans les autres cas, seul le lavage sur LOVO a été réalisé. La solution de lavage utilisée était le Voluven® (Hydroxyéthylamidon) pour les 2 méthodes. La solution de suspension avant administration du produit était le NaCl 0,9% dans la méthode LOVO et le Glucose 5% dans la méthode COBE. Quelle que soit la méthode, la poche a été filtrée après lavage. Les contrôles de qualité ont été réalisés sur un échantillon du produit fini. Les cellules nucléées totales (CNT) ont été quantifiées sur compteur XN-350. Les viabilités cellulaires et la quantification des cellules CD34+ ont été mesurées par cytométrie en flux (Navios). Les rendements ont ensuite été calculés. Un t-test bilatéral sur séries appariées a été réalisé pour comparer les 2 méthodes (test de Mann-Whitney).

### RÉSULTATS

Une analyse des données historiques a d'abord permis d'optimiser le programme du LOVO. Les critères étaient : 1/établir un programme sans paramétrage manuel, 2/être fonctionnel quel que soit le type de cellules décongelées, 3/utiliser les poches d'origine du kit LOVO. Trois programmes ont été retenus en fonction du nombre de poches décongelées. En comparant les méthodes LOVO vs COBE (n=11 CSP), les viabilités cellulaires obtenues ont été respectivement de  $56,5\% \pm 0,3$  vs  $57,9\% \pm 1,4$  pour les CD45+ (p=0,36), et de  $81,9\% \pm 0,2$  vs  $82,3\% \pm 0,1$  pour les CD34+ (p=0,72). Les rendements en CNT ont été de  $46,2\% \pm 0,3$  (LOVO) vs  $48,7\% \pm 0,3$  (COBE) (p=0,32), et les rendements en cellules CD34+ de  $58,3\% \pm 0,2$  vs  $60,8\% \pm 0,2$  (p=0,57). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 méthodes concernant les viabilités et rendements cellulaires. Parmi les produits décongelés et lavés uniquement sur LOVO (n=6 CSP et n=3 CMN), 8 étaient conformes aux spécifications en vigueur. Seul 1 échantillon présentait un rendement en CD34+ de 44% (< 60%), mais avec une dose de CD34+/kg du poids du receveur qui aurait été conforme ( $> 3.10^6$  CD34+/kg).

### DISCUSSION/CONCLUSION

La méthode de lavage sur LOVO présente l'avantage d'être automatisée, avec plus ou moins de flexibilité sur la gestion des paramètres par l'opérateur. Au sein de l'Unité de Thérapie Cellulaire, le choix s'est porté sur l'élaboration de 3 programmes verrouillés afin de faciliter la programmation et limiter les variabilités inter-opérateurs. Le choix du programmes dépend uniquement du nombre de poches à traiter. Pour ces programmes, le LOVO permet d'obtenir des viabilités et des rendements cellulaires au moins équivalents à la méthode sur COBE. Après autorisation de l'ANSM, ce procédé a pu être mis en place en routine. Un suivi des données de vie réelle est en cours.

P-42

## PREPARATION D'UN PRODUIT CELLULAIRE DE SUBSTITUTION ANALOGUE A UN PRELEVEMENT MEDULLAIRE POUR VALIDATION DES PROCEDES ET FORMATION DU PERSONNEL

LAFARGE Xavier<sup>(1)</sup>, SIMOES Jean-François<sup>(1)</sup>, COUTELIER Lydie<sup>(1)</sup>, HAMSANY Corinne<sup>(1)</sup>, COUCHOURON Anne<sup>(1)</sup>

(1) Etablissement Français du Sang Nouvelle-Aquitaine, Bordeaux, FRANCE

### INTRODUCTION/OBJECTIF

La validation des procédés et la formation/habilitation du personnel pour les transformations concernant les moelles osseuses sont difficiles à mettre en œuvre du fait de l'absence de prélèvements médullaires (PM) disponibles qui devraient être consacrés aux manipulations nécessaires, en raison de considérations éthiques et techniques. Dans la mesure où le volume, l'hématocrite et la cellularité sont susceptibles d'impacter la réalisation des transformations et leurs résultats, il est souhaitable de disposer d'un produit cellulaire de substitution facilement disponible et ayant des caractéristiques proches de celles des produits issus d'un PM.

### MATÉRIEL ET MÉTHODE

Des valeurs cibles sont établies pour ces paramètres par la détermination rétrospective des statistiques descriptives des 25 PM (pédiatriques et adultes) reçus en 2020-2021 au laboratoire.

Ces paramètres sont également établis pour des produits de laboratoire, d'enseignement et de recherche (PLER) mis à disposition par l'EFS, à savoir sang total (ST) et plasma frais congelé (PFC) issus de dons rejetés pour non-conformité par le processus transfusionnel, et culots cellulaires (CC) obtenus en tant que déchets lors de la préparation des mélanges de concentrés plaquettaires (MCP) (8 couches leuco-plaquettaires issues de dons de ST prélevés sur kit Top and Bottom de Macopharma°, et poolées pour préparer les MCP avec le kit TACSI° de chez Terumo°).

Un don de ST, dont le volume et la cellularité sont beaucoup plus faibles que ceux d'un PM moyen, peut difficilement être considéré comme représentatif d'un PM et donc pertinent. De plus, un don de ST non-conforme n'est pas toujours disponible quotidiennement à l'EFS. Des mélanges possibles de PLER susceptibles de se rapprocher théoriquement d'un PM pour tous les paramètres sont donc recherchés par le calcul.

### RÉSULTATS

Les médianes obtenues pour les PM sont de 1105 ml, 33,5% et 16130 cellules/mm<sup>3</sup>. On définit qu'un mélange de 3CC, + 2 PFC + 1 ST doit théoriquement se rapprocher le plus de ces valeurs. L'absence dans ce mélange du ST l'en éloigne de manière mineure en donnant un produit avec une cellularité plus élevée et un hématocrite plus faible, mais d'approvisionnement plus certain.

Des mélanges sont préparés à l'aveugle selon ces deux procédures (avec et sans ST) sans déterminer en amont la cellularité des PLER unitaires initiaux. La totalité présente des valeurs très proches des médianes déterminées rétrospectivement sur les PM pour les paramètres considérés.

Les modalités du mélange assurent également la stérilité de ce produit de substitution.

### DISCUSSION

Les différences notables entre un PM et ces mélanges concernent la formule leucocytaire et la richesse en cellules souches et progénitrices. Il est toujours possible de rajouter un volume faible d'une source de cellules CD34+ (par exemple poches de cellules souches autologues à détruire) si l'exploration de ces cellules est nécessaire, avec l'aléa lié à la décongélation.

### CONCLUSION

Les mélanges obtenus selon ces protocoles sont très similaires à un PM et peuvent donc servir à la validation des procédés ou à la formation du personnel. La charge de travail nécessaire à l'obtention de ce mélange est raisonnable et compatible avec l'activité PLER de l'EFS.

P-43

## ADMINISTRATION DE CELLULES STROMALES MÉSENCHYMATEUSES DE GELÉE DE WHARTON DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE

REPEL Loïc<sup>(1,2)</sup>, LAROYE Caroline<sup>(1,2)</sup>, COUTURIER Marie-Anne<sup>(3)</sup>, STERIN Arthur<sup>(4)</sup>, POCHON Cécile<sup>(2,5)</sup>, D'AVENI Maud<sup>(2,5)</sup>, BENSOUSSAN Danièle<sup>(1,2)</sup>

(1) CHRU Nancy, Unité de Thérapie Cellulaire et Banque de Tissus, Vandœuvre-lès-Nancy, FRANCE ; (2) UMR 7365 CNRS-Université de Lorraine, Ingénierie Moléculaire et Physiopathologie Articulaire (IMoPA), Vandœuvre-lès-Nancy, FRANCE ; (3) CHRU de Brest, Hématologie stérile, Institut Cancérologie-Hématologie, Brest, FRANCE ; (4) AP-HM, Hôpital de la Timone, Pédiatrie et oncologie pédiatrique, Marseille, FRANCE ; (5) CHRU de Nancy, Département d'Hématologie, Vandœuvre-lès-Nancy, FRANCE

### INTRODUCTION

La gelée de Wharton du cordon ombilical est une source attractive de cellules stromales mésenchymateuses allogéniques dont les propriétés immunomodulatrices en font une stratégie thérapeutique prometteuse dans le traitement de maladies inflammatoires. Différentes études ont rapporté l'efficacité de l'administration répétée de ces cellules dans la prise en charge de la GvH aiguë et chronique.

### MATÉRIEL & MÉTHODE

Après un avis favorable du groupe d'expert de la SFGM-TC et un avis de « non-opposition » de l'ANSM à l'injection de ces cellules à titre compassionnel, trois patients, en impasse thérapeutique, atteints de GvH chronique (2) ou aiguë (1) ont reçu des cellules stromales mésenchymateuses de gelée de Wharton (CSM-GW) entre janvier et juillet 2022. Cette administration a été réalisée par 4 injections hebdomadaires ou mensuelles à une posologie comprise entre 1 et 2 x 10<sup>6</sup> CSM/kg/injection. Les CSM-GW ont été produites par le département de Médicaments de Thérapie Innovante du CHRU de Nancy dans des conditions évaluées et validées par l'ANSM dans le cadre d'essais cliniques référencés 2020-002772-12 et 2017-004123-67. Les cellules ont été cultivées dans des conditions de grade clinique, répondant aux critères de qualité exigés, jusqu'au passage 3 avant d'être congelées puis décongelées avant administration.

### RÉSULTATS

En terme de production, la décongélation des cellules a été très satisfaisante avec un rendement moyen de 79,6%±14,7% et une viabilité cellulaire moyenne de 84,3%±7,5%. Nous avons administré en moyenne 1,46±0,47 x 10<sup>6</sup> CSM/kg/injection. L'injection des cellules a été bien tolérée par les 3 patients traités sans survenue d'effets indésirables notables. Malheureusement, une patiente atteinte de GvH chronique n'a reçu que 3 injections suite à une évolution défavorable de la maladie qui a conduit à son décès. Les deux autres patients ont présenté une réponse au moins partielle. Des résultats cliniques et biologiques actualisés et plus complets seront présentés lors du congrès de la SFGM-TC 2022.

### CONCLUSION

L'injection répétée de CSM-GW dans le cadre de la prise en charge de la GvH aiguë ou chronique chez des patients en impasse thérapeutique a montré des résultats encourageants qui nécessitent d'être confirmés sur un plus grand nombre de patients et sur le plus long terme. Des données biologiques viendront également alimenter cette étude pour essayer de mieux comprendre les mécanismes d'action des CSM-GW.

## CAR-T CELLS

P-44

## ALL RELAPSE AFTER ANTI-CD19 CAR-T CELLS THERAPY IN A YOUNG ADULT: WHICH THERAPEUTIC OPTIONS?

GRAIN Audrey<sup>(1,2)</sup>, OLLIER Jocelyn<sup>(2)</sup>, GUILLAUME Thierry<sup>(1)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(1)</sup>, LE CALVEZ Baptiste<sup>(1)</sup>, EVEILLARD Marion<sup>(1)</sup>, CLÉMENCEAU Béatrice<sup>(2)</sup>

(1) CHU, Nantes, FRANCE ; (2) CRCI2NA Nantes Université, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, Nantes, FRANCE

## INTRODUCTION

After anti-CD19 CAR-T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL), 1.5 year-relapse rates are from 35% to 44% (1,2). Leukemic cell resistance mechanisms leading to tumoral escape after targeted therapy comprise loss of targeted antigen expression (2–6), expression of molecules inhibiting cytotoxic T-lymphocytes effectors (7–9), and loss of co-stimulatory molecules (10,11). Here we present the case of a 21-year-old patient who presented successive relapses of an intragenic deleted IKAROS and overexpressed CRLF2 B-ALL. This highly treated patient received a chemotherapy combined with rituximab, an hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and anti-CD19 CAR-T cells therapy (Tisagenlecleucel). All followed by disease recurrences. The patient's clinical history is summarized in **Fig 1**.

An extended immunophenotype of the B-ALL and sensitivity to anti-CD19 CAR-T cells mediated lysis are analysed. Mechanisms of tumoral escape and potential therapeutic options are discussed.

## METHOD

Peripheral blood samples were collected at diagnosis (Dg), at the relapse after HSCT (R2) and at the relapse after anti-CD19 CAR-T cells (R3). We also collected residual viable cells in the bag after Tisagenlecleucel infusion. An extended surface immunophenotype of all the 3 ALL were performed by flow cytometry using a "human cell surface marker screening kit" from Biolegend®. Sensitivity to anti-CD19 CAR-T cells-induced lysis was analysed by standard <sup>51</sup>Cr cytotoxicity assay.

## RESULTS

We first noted a significant decrease of previously targeted CD20 and CD19 antigens expression between Dg and the relapses even if CD19 remained expressed in all the ALL samples. Regarding resistance mechanisms, molecules involved in immunological synapse (class I and II HLA or CD50, CD58, CD74) and co-stimulatory ligands as CD80 (B7.1), CD86 (B7.2) and CD54 (ICAM-1) expression remain stable among successive relapses. Likewise, expression of checkpoint inhibitors as KLRG1, Podoplanin, CD160, CD274, CD366, CD276 and CD223 was very low in all ALL.

The <sup>51</sup>Cr cytotoxicity assay revealed that all the three ALL, even R3, were similarly lysed by autologous anti-CD19 CAR-T cells. A second anti-CD19 CAR-T cells injection could therefore have been discussed for this young patient.

Interestingly, immunophenotype analyses revealed that some targetable antigens, which are not routinely tested, appeared among relapses as CD135 (FLT3), CD25, BAFF-R providing other therapeutic options.

In addition, seven days after the CAR T-cells injection, blood immunophenotype revealed the appearance of monocytic cells CD14+, HLA-DR neg, CD33+, CD11b high. These monocytic myeloid derived cells CD14+/HLA-DRlo/neg were recently described as tumor-induced immunosuppression mediators and associated with poorer anti-CD19 CAR-T expansion during manufacturing from samples of children with ALL (12,13). **Fig.2** summarize all these results.

## CONCLUSION

For this patient, we did not show any appearance of resistance to anti-CD19 CAR T-cells mediated lysis. Immunophenotyping analyses revealed new targetable antigens, which could have led to unexpected therapeutic options. Moreover, microenvironment should also be considered in the immunotherapy setting as the CD14+/HLA-DRlo/neg monocytes which could have, here, impaired CAR-T efficacy.

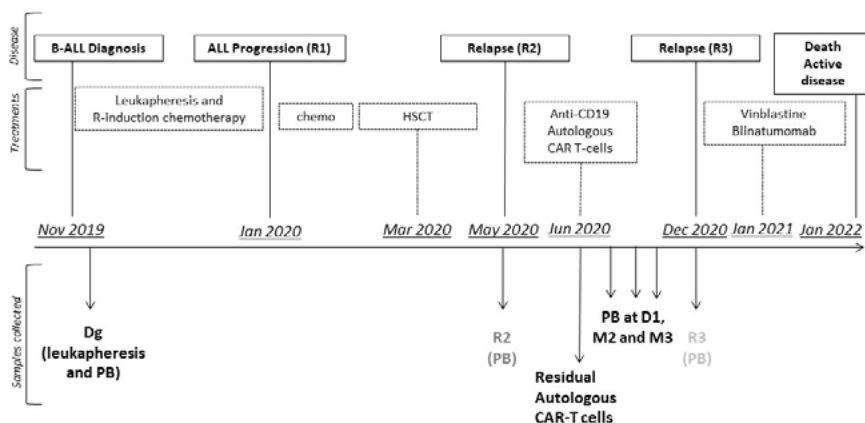


Fig 1: Patient medical history and samples collected



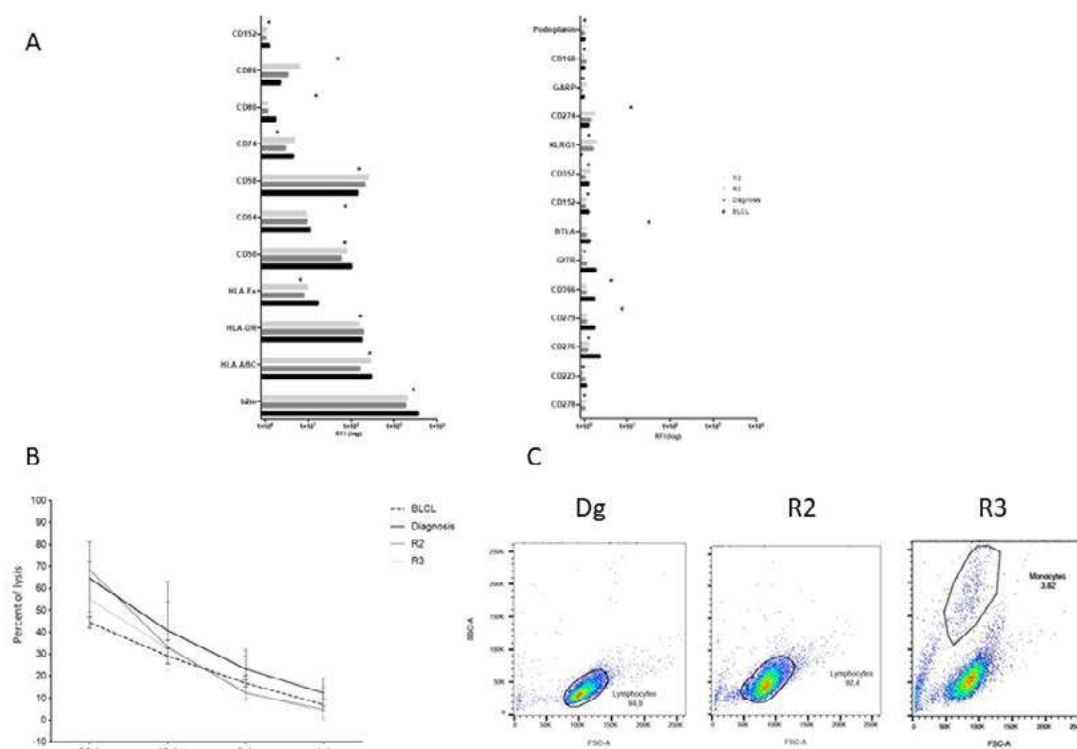


Fig 2: A: Immunophenotyping results for the 3 ALL: at diagnosis (Dg), post-HSCT relapse (R2) and post-CAR-T relapse (R3). Immunophenotype of a B-EBV induced cell line was presented as control. B:  $^{51}\text{Cr}$  cytotoxic assays over 4h. Analyse of sensitivity of AL

## BIBLIOGRAPHIE

- Grupp SA, Maude SL, Rives S, Baruchel A, Boyer MW, Bittencourt H, et al. Updated Analysis of the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):895–895.
- Dourthe ME, Rabian F, Yakouben K, Chevillon F, Cabannes-Hamy A, Méchinaud F, et al. Determinants of CD19-positive vs CD19-negative relapse after tisagenlecleucel for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2021 Dec;35(12):3383–93.
- Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, et al. Effect of Postinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):833–42.
- Bhojwani D, Sposto R, Shah NN, Rodriguez V, Yuan C, Stetler-Stevenson M, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2019;33(4):884–92.
- Lee D, Stetler-Stevenson M, Yuan C, Shah N, Delbrook C, Yates B, et al. Long-Term Outcomes Following CD19 CAR T Cell Therapy for B-ALL Are Superior in Patients Receiving a Fludarabine/Cyclophosphamide Preparative Regimen and Post-CAR Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood*. 2016 Dec 2;128:218–218.
- Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 01;378(5):449–59.
- Bladergroen BA, Strik MC, Bovenschen N, van Berkum O, Scheffer GL, Meijer CJ, et al. The granzyme B inhibitor, protease inhibitor 9, is mainly expressed by dendritic cells and at immune-privileged sites. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2001 Mar 1;166(5):3218–25.
- Grülllich C, Friske V, Finke J. Ex vivo detection of primary leukemia cells resistant to granule cytotoxin-induced cell death: a rapid isolation method to study granzyme-B-mediated cell death. *Ann Hematol*. 2008 Sep 1;87(9):701–8.
- Zhang J, Li Y, Shen B. Up-regulation of XIAP by M-CSF is associated with resistance of myeloid leukemia cells to apoptosis. *Leukemia*. 2002 Oct;16(10):2163–5.
- Kebelmann-Betzing C, Körner G, Badiali L, Buchwald D, Mörcke A, Korte A, et al. Characterization of cytokine, growth factor receptor, costimulatory and adhesion molecule expression patterns of bone marrow blasts in relapsed childhood B cell precursor all. *Cytokine*. 2001 Jan 7;13(1):39–50.
- Luczyński W, Stasiak-Barmuta A, I?endo E, Kovalchuk O, Krawczuk-Rybak M, Malinowska I, et al. Low expression of costimulatory molecules and mRNA for cytokines are important mechanisms of immunosuppression in acute lymphoblastic leukemia in children? *Neoplasma*. 2006;53(4):301–4.
- Mengos AE, Gastineau DA, Gustafson MP. The CD14+HLA-DRlo/neg Monocyte: An Immunosuppressive Phenotype That Restrains Responses to Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:1147.
- Stroncek DF, Ren J, Lee DW, Tran M, Frodigh SE, Sabatino M, et al. Myeloid cells in peripheral blood mononuclear cell concentrates inhibit the expansion of chimeric antigen receptor T cells. *Cytotherapy*. 2016 Jul;18(7):893–901.

## ETUDES TRANSLATIONNELLES ET EXPÉRIMENTALES

P-46

**INTÉRÊT DE LA CONSTITUTION D'UN POOL CELLULAIRE POUR LIMITER LA VARIABILITÉ INTER-DONNEURS DES PROPRIÉTÉS IMMUNOMODULATRICES DES CELLULES STROMALES MÉSENCHYMATEUSES DE CORDON OMBILICAL**MEBARKI Miryam<sup>(1,2)</sup>, FEYANTS Valentine<sup>(1,2)</sup>, IGLICKI Nathan<sup>(2)</sup>, FAIVRE Lionel<sup>(1,2)</sup>, LARGHERO Jérôme<sup>(1,2)</sup>, CRAS Audrey<sup>(1,2)</sup>

(1) CHU Saint-Louis, AP-HP, Paris, FRANCE ; (2) Université Paris Cité, Paris, FRANCE

**INTRODUCTION / OBJECTIF**

Les propriétés d'immunomodulation des cellules stromales mésenchymateuses issues de cordon ombilical (CSM-CO) humain offrent une perspective thérapeutique dans le traitement des maladies à composante immunitaire et/ou inflammatoire. Cependant, la variabilité des résultats cliniques demeure un vrai challenge. Notre équipe a développé un médicament de thérapie innovante expérimental composé de CSM-CO issues d'un donneur unique, autorisé pour un usage clinique. L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'hétérogénéité inter-donneurs des propriétés immunomodulatrices des CSM-CO, puis de les comparer aux propriétés des CSM-CO d'un pool de plusieurs donneurs.

**MATÉRIEL & MÉTHODE**

Les CSM-CO ont été isolés à partir de 10 cordons ombilicaux. Le pool de CSM-CO a été constitué à partir de 3 cordons. Nous avons évalué leurs phénotypes mésenchymateux et immunogène ainsi que leurs fonctions immunomodulatrices par l'expression de l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) et des marqueurs d'activation (ICAM, VCAM et PD-L1) par cytométrie en flux. Leurs propriétés biologiques ont été caractérisées à l'état basal et après traitement par l'interféron  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) 10ng/ml seul ou associé au Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 10ng/ml pendant 48h afin de mimer l'environnement inflammatoire. Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type.

**RÉSULTATS**

L'expression de l'IDO est induite après traitement inflammatoire mais a présenté une forte hétérogénéité entre les 10 donneurs: de 9.3 à 80.7% après IFN $\gamma$  et de 13.0 à 84.4% après IFN $\gamma$ +TNF $\alpha$ . Ceci a permis de distinguer 3 profils de réponse: high, medium, low. Nous avons évalué les CSM issues d'un cordon de chaque profil puis celles d'un pool de ces 3 cordons. Les CSM de chaque donneur ainsi que du pool ont exprimé positivement les marqueurs CD90, CD105, CD73, CD44, CD29 mais pas les marqueurs CD14, CD45, CD31 à l'état basal ni après traitement inflammatoire. Une variabilité d'expression du HLA-DR et du CD86 est observée entre les 3 donneurs. De façon intéressante, cette expression n'est pas augmentée dans le pool. L'expression de l'IDO est induite après traitement par IFN $\gamma$  et IFN $\gamma$ +TNF $\alpha$  et est significativement supérieure pour le donneur high (78.5 $\pm$ 11.9% et 83.5 $\pm$ 9.0%) comparé au medium (18.5 $\pm$ 13.4% ; p<0.0001 et 39.8 $\pm$ 26.4% ; p<0.001) et low (9.3 $\pm$ 7.3% ; p<0.0001 et 13.0 $\pm$ 9.7% ; p<0.0001). L'expression de l'IDO dans le pool est similaire à la moyenne de son expression par les 3 donneurs individuels (NT: 1.0  $\pm$  1.1% vs 1.4  $\pm$  1.1% ; IFN $\gamma$ : 36.3  $\pm$  36.7% vs 33.1  $\pm$  0.9% ; IFN $\gamma$ +TNF $\alpha$ : 45.4  $\pm$  35.6 vs 49.8  $\pm$  4.9%). L'expression des marqueurs ICAM, VCAM et PD-L1 a présenté une variabilité entre les cordons mais n'a pas permis d'isoler les 3 profils. Le pool cellulaire a montré une tendance vers une diminution de cette hétérogénéité.

**DISCUSSION/CONCLUSION**

Nos résultats ont montré l'existence d'une hétérogénéité inter-donneurs des propriétés immunomodulatrices des CSM-CO avec la distinction de 3 profils de réponse: high, medium et low. La constitution d'un pool de CSM issues de plusieurs donneurs pourrait réduire cette variabilité.

P-47

**SARS-COV-2 T-CELL RESPONSES AFTER ONE OR TWO COVID-19 VACCINE BOOSTERS IN ALLOGENEIC TRANSPLANT RECIPIENTS.**CLEMENCEAU Béatrice<sup>(1)</sup>, LE BOURGEOIS Amandine<sup>(1)</sup>, GUILLAUME Thierry<sup>(1)</sup>, COSTE-BUREL Marianne<sup>(1)</sup>, PETERLIN Pierre<sup>(1)</sup>, GARNIER Alice<sup>(1)</sup>, JULLIEN Maxime<sup>(1)</sup>, OLLIER Jocelyn<sup>(1)</sup>, GRAIN Audrey<sup>(1)</sup>, BÉNÉ Marie-Christine<sup>(1)</sup>, CHEVALLIER Patrice<sup>(1)</sup>

(1) CHU, Nantes, FRANCE

## INTRODUCTION

A full exploration of immune responses is deserved after anti-SARS-CoV-2 vaccination and boosters, especially in the context of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (Allo-HSCT). Although several reports indicate successful humoral responses in such patients, the literature is scarce on cellular specific immunity. We recently reported a strong response of specific anti-SARS-CoV-2-CD4+ T-cells, with a IFN $\gamma$ -/TNF $\alpha$ + cytokine profile, in 89% of humoral responders and 40% of non-humoral responders (Clemenceau, 2022). In this study, we have evaluated humoral and T-cell responses after one (V3 group n=40) or two (V4 group n=12) BNT162b2 mRNA vaccine boosters in 52 Allo-HSCT patients and in 12 healthy donors.

## METHODS

Blood samples were collected between January 18th and March 3rd 2022 during the Omicron wave in France. Anti-spike antibodies were tested using anti-SARS-CoV-2 immunoassay Elecsys® (Roche, Rotkreuz, Switzerland). Anti-SARS-CoV-2 Spike and anti-EBV (as positive control) specific CD3+ T-cell responses were evaluated using Human INF $\gamma$  ELISpot (Mabtech, Nacka Strand, Sweden) and intracellular cytokine staining after peptide stimulation (PepTivator Prot\_S Complete, Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany).

## RESULTS

All controls (100%) and 81% of the whole patient cohort have developed a protective anti-S antibody level (>250 BAU/mL) after the boost vaccinations. The rate of subject reaching the highest antibody concentration (>2500 BAU/mL) was significantly higher in controls than the whole patient cohort (100% vs 52%, p=0.005) (**Table 1**).

After the booster vaccination, 85% of patients and 100% of controls developed a specific-T cell response. Median frequency of anti-Spike T-cells was significantly lower for V3 patients than in controls but not significantly different between V4 patients and V3 controls (Table 1 and Figure 1.A). We did not find a significant difference in the anti-SARS-CoV-2 T-cell frequency between patients whose analysis was done before 6 months after the last vaccination or those for whom the analysis was done after 6 months (Figure 1B). For 14 individuals with the highest frequencies of anti-Spike CD3+ T cells (? 0.180 SFU/100 CD3+ T-cells), a predominance of anti-spike CD4+ T-cell response was observed and, interestingly, a polyfunctional cytokine profile was observed in both controls (n=3), and patients (Figure 1 C and D). Importantly, considering the patients with no antibody response (n=5) or not reaching a protective antibody level after boosts (n=5), 8/10 (80%) had a measurable T-cell response.

At time of last follow-up (June 1st 2022), two V3 patients have presented a non-severe COVID 19 infections (one with a negative serology and 0.039 SFU/100 CD3+ T-cells and the second with a serology >2500 BAU/mL and 0.040 SFU/100 CD3+ T-cells). One V3 patient with negative serology and 0.367 SFU/100 CD3+ T-cells at time of analysis have died of COVID-19 infection.

## CONCLUSION

In this cohort after one or two booster vaccination, 81% of patient achieved a protective humoral response while 85% achieved a T-cell response. The median frequency of anti-Spike T-cells did not differ either between controls and the whole cohort of patients. COVID-19 infections were solely observed in individuals having received only one booster. These results indicate that four vaccine injections help to achieve a satisfactory level of both humoral and cellular immune protection in Allo-HSCT patients.

Table 1: Characteristics of Patients and Controls

	Patients			Controls
	Whole Cohort N=52	One booster (V3) N=40	Two boosters (V4) N=12	One booster (V3) N=12
Period of analysis	From January 18 <sup>th</sup> to March 3 <sup>rd</sup> 2022	From January 18 <sup>th</sup> to March 3 <sup>rd</sup> 2022	From January 20 <sup>th</sup> to March 1 <sup>st</sup> 2022	From January 26 <sup>th</sup> to February 4 <sup>th</sup> 2022
Gender: Male/Female	33/19	26/14	7/5	3/9
Median age: years (range)	54 (20-74)	54 (20-74)	55 (25-69)	54 (39-63)
Underlying disease: AML/MDS/MPS (myeloid) ALL/NHL/HL/MM (lymphoid)	20/10/6 (36) 8/4/3/1 (16)	11/7/6 (24) 8/4/3/1 (16)	9/3/0 (12) 0/0/0 (0)	NA
Donor type: Geno-identical/MUD/Haplo/9/10 mis-MUD	15/22/13/2	12/18/8/2	3/4/5/0	NA
Conditioning: Myeloablative/Reduced-intensity/Sequential	8/4/3	8/30/2	0/11/1	NA
GVHD prophylaxis: CsA+ ATG (+MMF or methotrexate) CsA+MMF+PTCY PTCY only	28 13 11	26 7 7	2 6 4	NA
Previous GVHD: No/Yes Ongoing treatment: No/Yes*	20/32 41/11	15/25 32/8	5/7 9/3	NA
Type of vaccine BNT162b1/ mRNA-1273	52/0	40/0	12/0	6/6
Median time from transplant to V1: days (range)	389 (86-4939)	692 (91-4939)	126.5 (86-1000) p=0.001	NA
Median time from transplant to V3: days (range) V4: days (range)	487 (143-5160)	889 (167-5160)	267 (143-1090) p=0.001 459 (239-1306)	NA
Median time from transplant to humoral and T cells responses analyses: days (range) < 1 year 1-2 years >2 years	755 (189-5293) 9 18 25	1045 (189-5293) 5 11 24	517 (265-1376) p=0.008 4 7 1	NA
Median time from V1 to humoral and T cells responses analyses: days (range)	330 (84-404)	324 (84-398)	367 (175-404) p=0.44	381 (358-391) p=0.004
Median time from V3 to humoral and T cells responses analyses: days (range)	229 (12-298)	224 (12-298)	255 (113-296) P=0.19	55 (18-74)
Median time from last vaccine to humoral and T cells responses analyses: days (range)	125 (12-298)	224 (12-298)	60 (16-117) p=0.0006	55 (18-74) p=0.002
Humoral response after V3/V4: Antibodies <0.8 BAU/mL Antibodies 0.8-250 BAU/mL Antibodies >250 BAU/mL Antibodies >2500 BAU/mL	5 (9.5%) 5 (9.5%) 42 (81%) 27 (52%)	4 (10%) 3 (7.5%) 33 (82.5%) 20 (50%)	1 (8%) 2 (17%) 9 (75%) p=0.63 7 (58%) p=0.85	0 0 12 (100%) p=0.25 12 (100%) p=0.005
T-cell response after V3/V4: Median % of anti-spike T cells (range)**	44 (85%) 0.034 (0-1.143)	34 (85%) 0.028 (0-0.771)	10 (83%) p=1 0.063 (0-1.143) p=0.21	12 (100%) p=0.33 0.127 (0.006-0.235) p=0.08

**Table Abbreviations:** AML: acute myeloid leukemia; MDS: myelodysplastic syndrome, MPS: myeloproliferative syndrome; ALL: acute lymphoblastic leukemia; NHL: non-Hodgkin lymphoma; HL: Hodgkin lymphoma; MM: multiple myeloma; MUD: matched unrelated donor; GVHD: graft-versus-host disease; CsA: cyclosporine A; ATG: antithymoglobuline; MMF: mycophenolate mofetil; PT CY: post-transplant cyclophosphamide; V1: first vaccine; V3: third vaccine=first booster; V4: fourth vaccine=second booster.

\*: immunosuppressive drugs for active GVHD: CsA (+ corticosteroid) n=4 (2); corticosteroid alone n=1; ruxolitinib (+ corticosteroid) n=4 (1); or chemotherapy: ponatinib as relapse prophylaxis n=1; vincristine+ corticosteroid for relapse n=1.

\*\* : or SFU/100 CD3+T-cells

P in the column "two boosters"=comparison between patients receiving one or 2 boosters.

P in the column "controls": comparison between whole cohort and controls



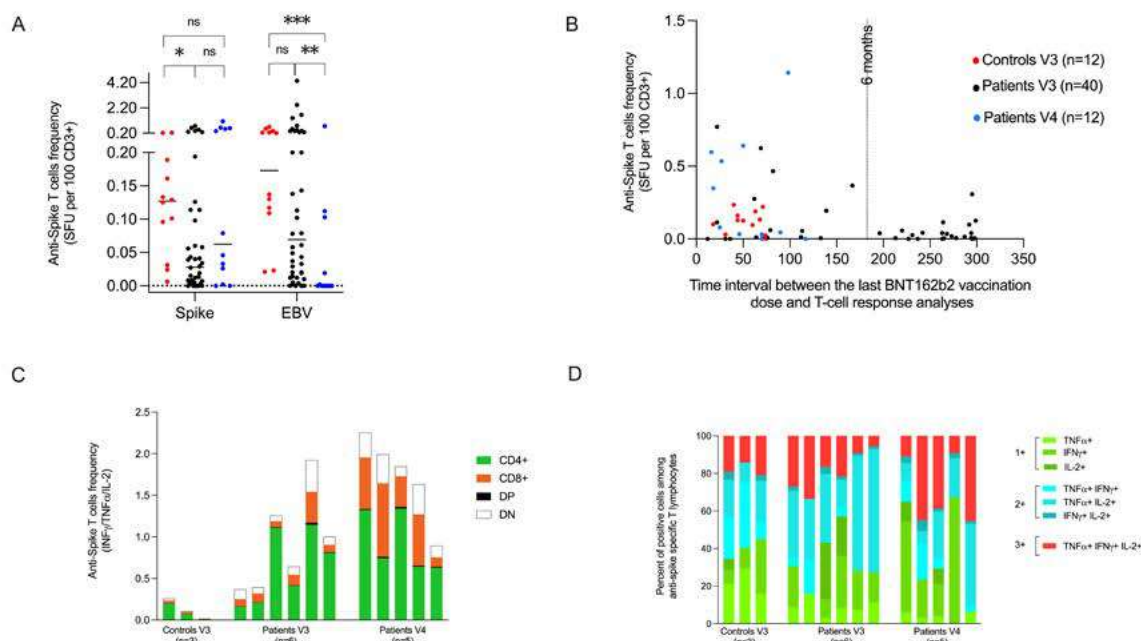


Figure 1: (A) Anti-SARS-CoV-2 Spike and EBV T-cells analysis in 52 Allo-HSCT recipients after one (V3, n=40) or two (V4, n=12) mRNA COVID-19 vaccine boosters and comparison with 12 healthy controls (only one booster). IFN $\gamma$  ELISpot tests were performed with 200 000 PBMC stimulated with Spike and EBV-consensus peptides (Miltényi). Numbers of spot forming units (SFU) per 100 CD3 $^{+}$  T cells are shown. Bars represent medians. (B) Anti-SARS-CoV-2 Spike T-cell frequencies as a function of the time interval between the last boosters (V3 or V4) and T-cell response analyses. The vertical bar separates subjects for whom the analysis was performed before 6 months after vaccination from those analyzed after 6 months. (C) T-cell reactivity to SARS-CoV-2 Spike T cell frequency superior to 0.180 % (SFU per 100 CD3 $^{+}$ ) with ELISpot assays. Reactivity was determined by intracellular IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and IL-2 staining and surface expression of CD3, CD8 and CD4 by FACS after stimulation of PBMC with Spike peptides (see "Methods"). Bars represent the frequencies of specific CD4 $^{+}$  and CD8 $^{+}$  T-cells producing (DP: double (CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ ) positive cells and DN : double negative T-cells). (D) CD3 $^{+}$  T-cell poly-functionality analysis. Bar charts represent the proportion of anti-Spike-specific CD3 $^{+}$  T-cells displaying each particular cytokine profiles (8 possible combinations of positive responses). Colors depict the distribution of mono-(green), bi-(blue) and tri-(red) cytokines positives CD3 $^{+}$  T cells. Unpaired Student t test or Mann-Whitney U test was used, with statistical significance in difference of means represented as \* $p \leq 0.05$ , \*\* $p \leq 0.01$ , \*\*\* $p \leq 0.001$ .

## P-48

# CEVI\_CAR-T : UNE COLLECTION BIOLOGIQUE UNIQUE POUR SOUTENIR ET ACCÉLÉRER LA RECHERCHE DANS LE DOMAINE DE LA THÉRAPIE PAR CELLULES CAR-T POUR LES LYMPHOMES

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

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

Les médicaments CAR-T révolutionnent les stratégies thérapeutiques pour les lymphomes agressifs récidivants ou réfractaires. Yescarta et Kymriah sont indiqués pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B en rechute/réfractaire après minimum 2 lignes de traitement. Yescarta et Tecartus sont autorisés pour les traitements du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B et du lymphome à cellules du manteau. Les mécanismes d'efficacité et de résistance des CAR-T restent à explorer afin d'optimiser les stratégies de mise en place de ces thérapies. Il est essentiel de disposer d'une collection d'échantillons biologiques parfaitement annotés provenant de patients traités avec des cellules CAR-T, dans le cadre de l'AMM ou l'ATU. Ce matériel, associé à des données épidémiologiques, cliniques et biologiques, permettra l'élaboration de programmes de recherche ambitieux et cohérents avec l'état de l'art, pour optimiser des stratégies post-CAR-T.

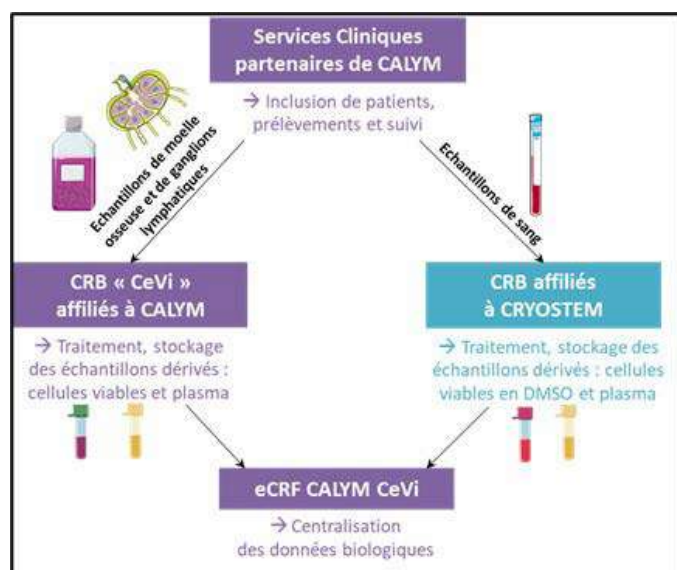
Depuis 2020, l'Institut Carnot CALYM et le réseau CRYOSTEM collaborent à la mise en place de CeVi\_CAR-T, première collection française harmonisée de patients atteints de lymphomes traités par cellules CAR-T. La collecte de ganglions lymphatiques et de sang périphérique est déployée sur 6 sites, réunissant des services d'hématologie et des centres de ressources biologiques, certifiés NFS96-900 pour le traitement et stockage d'échantillons. La coordination du réseau bénéficie de la certification ISO9001 de CALYM et de CRYOSTEM. Les données cliniques associées sont issues du registre LYSARC DESCAR-T et liées à l'identifiant patient du registre EBMT ProMiSe mis à jour par les centres membres de la SFGM-TC.

Au 1er septembre 2022, 181 patients ont été inclus, correspondant au prélèvement de 928 échantillons de sang, dérivés en 4701 aliquots de plasma et en 1748 aliquots de cellules viables en DMSO. Les critères d'inclusion sont révisés de manière dynamique en

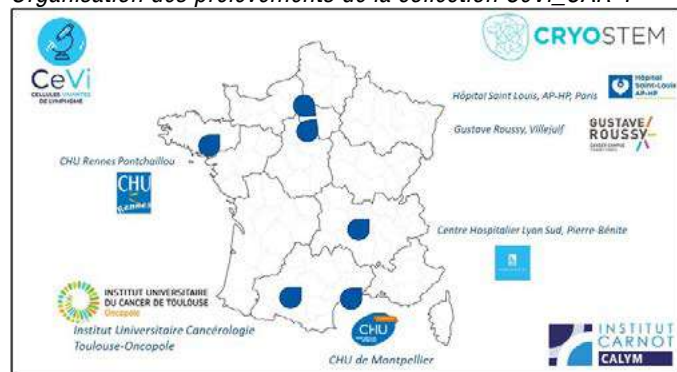
fonction des autorisations en cours pour les thérapies CAR-T dans les hôpitaux français. Au total, 140 patients à lymphomes diffus à grandes cellules B, 31 à lymphomes à cellules du manteau et 6 à lymphomes folliculaires ont été inclus. De plus, pour 28 patients de la collection CeVi\_CAR-T, un appariement a été réalisé entre les prélèvements de sang, de moelle osseuse et de ganglions lymphatiques, dérivés en aliquots de cellules viables. Un premier projet utilisant des échantillons de plasma a mis en évidence une qualité appropriée pour les analyses métaboliques et a conforté une synergie entre les registres CeVi et DESCAR-T.

Dans les lymphomes, le ganglion est le siège d'une importante activité antitumorale et de résistance aux CAR-T. Il s'agit d'échantillons clés, difficiles à collecter. Si la requalification biologique d'échantillons sanguins est réalisable en routine, l'enjeu de la collection réside dans l'appariement avec un échantillon de ganglion. Des approches type CryoStor® permettent l'inclusion efficiente de microbiopsies pour poursuivre les efforts de collecte de matériel tumoral. L'inclusion d'échantillons de selles et d'urine, d'intérêt dans le contexte des CAR-T, est envisagée.

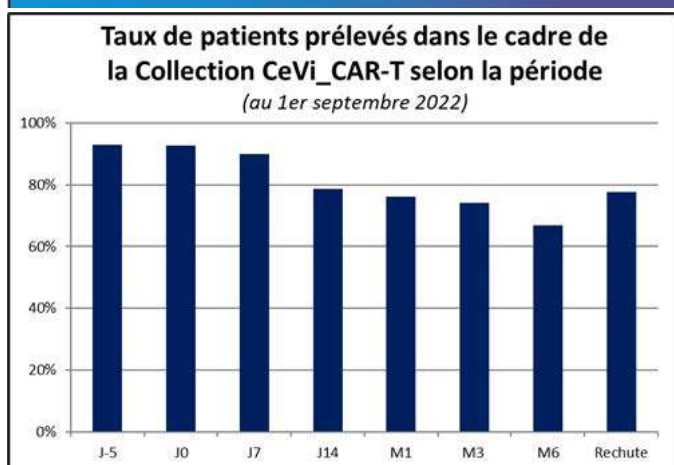
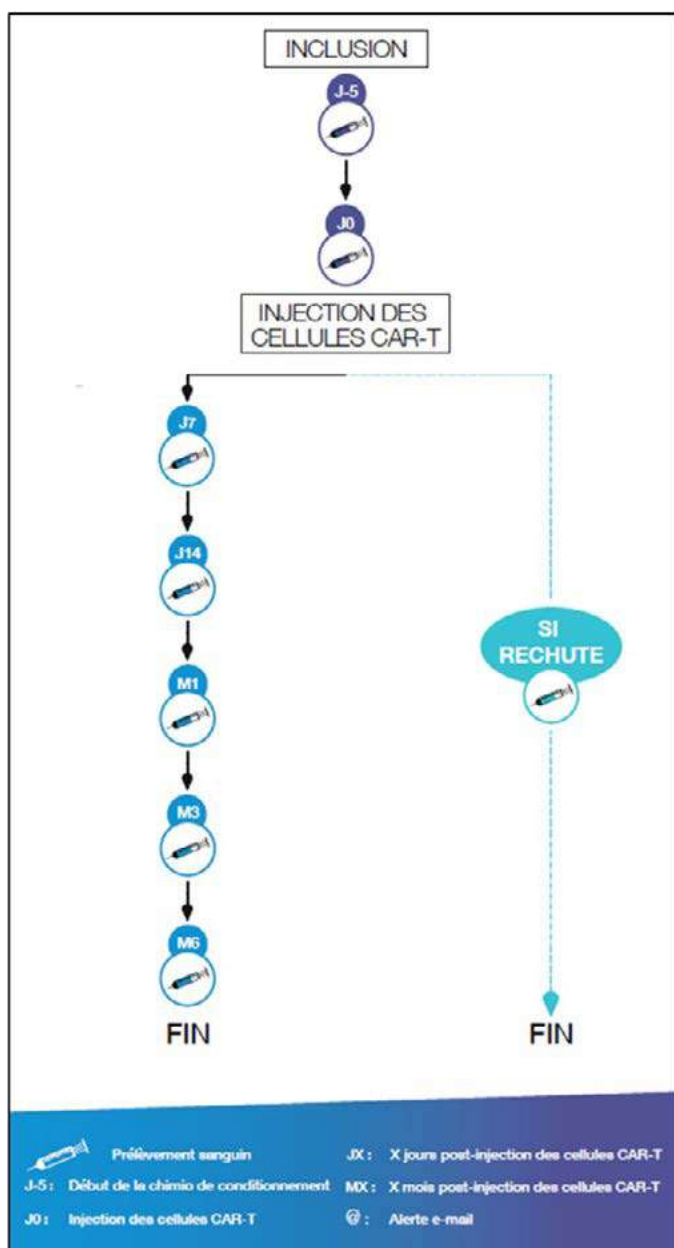
Avec la création de la première collection centrée sur les patients atteints de lymphomes traités par cellules CAR-T, la collaboration CALYM-CRYOSTEM ouvre des perspectives de recherche en donnant accès à une matière première de qualité. Les recherches menées permettront de consolider les connaissances sur cette approche thérapeutique cellulaire récente.



#### Organisation des prélèvements de la collection CeVi\_CAR-T



#### Réseau de la Collection CeVi\_CAR-T



Taux de patients prélevés dans le cadre de la Colelction CeVi\_CAR-T selon la période

P-49

## INDUCTION PHARMACOLOGIQUE DE LA PROTECTION CONTRE LE STRESSE HYPOTHERMIQUE DES CELLULES HÉMATOPOÏÉTIQUES PAR LE SULFURE D'HYDROGÈNE

SARSAM Yassir<sup>(1)</sup>, **LABAT Véronique**<sup>(1)</sup>, REFEYTON Alice<sup>(1)</sup>, RODRIGUEZ Laura<sup>(1)</sup>, DUCHEZ Pascale<sup>(1)</sup>, BRUNET DE LA GRANGE Philippe<sup>(1)</sup>, IVANOVIC Zoran<sup>(1)</sup>, VLASKI-LAFARGE Marija<sup>(1)</sup>

(1) *Etablissement Français du Sang Nouvelle Aquitaine, Bordeaux, FRANCE*

### INTRODUCTION

La conservation des cellules hématopoïétiques est critique pour la réussite de la greffe. Récemment, nous avons montré que le pré-conditionnement des cellules primitives hématopoïétiques CD34+ en atmosphère hypoxique/hypercapnique en hypothermie modérée (30°C) activent les mécanismes protecteurs permettant une survie prolongée lors de leur stockage en hypothermie sévère (4°C) et lors de leur réchauffement à une température physiologique. Cette approche a induit l'état d'hypométabolisme régulé similaire à l'hibernation. Notre travail actuel

est dédié à la conception d'un milieu optimal pour la conservation des cellules CD34+ et plus particulièrement à l'examen d'un agent pharmacologique, le sulfure d'hydrogène (H<sub>2</sub>S) dont les données récentes mettent en avant les effets cytoprotecteurs contre le stress hypothermique.

L'objectif de cette étude est de tester l'hypothèse que le H<sub>2</sub>S supplémenté dans le milieu de conservation puisse induire l'état d'hypométabolisme des cellules hématopoïétiques CD34+ et activer les mécanismes protecteurs contre le choc hypothermique lors de leur réchauffement à température physiologique (37°C).

### MÉTHODES

Pour ce faire, des cellules de sang placentaire CD34+ (cellules souches et progénitrices hématopoïétiques) sont isolées par tri immunomagnétique puis pré-conditionnées dans des atmosphères hypoxiques/hypercapniques (HH) ou air ambiant en hypothermie modérée (30°C). Puis les cellules sont conservées en hypothermie sévère (4°C) pendant 7 jours. Enfin, les cellules sont réchauffées à 37°C pour stimuler un réveil métabolique chez ces dernières, durant lequel leur viabilité et fonctionnalité sont étudiées.

### RÉSULTATS

Au cours de ce projet, nous avons testé l'action de deux donneurs de H<sub>2</sub>S, dont les cibles sont différentes, l'AP39 et le GYY4137. Nos résultats montrent que l'ajout du H<sub>2</sub>S lors du préconditionnement des cellules en air ambiant associé à une hypothermie modérée (30°C) permet de prolonger la survie des cellules conservées en hypothermie sévère (4°C) pendant 7 jours. De plus, la présence du H<sub>2</sub>S pendant le réveil physiologique (37°C) diminue l'apoptose cellulaire, indiquant son implication dans les mécanismes qui protègent les cellules contre les dégâts provoqués par l'hypothermie sévère. Cependant, cet effet était plus remarquable pour les cellules préconditionnées en HH qu'en air ambiant. En outre, l'étude du profil bioénergétique grâce à la technologie Seahorse nous a permis de mesurer les changements dans la respiration cellulaire. En effet, dans notre modèle, la présence du H<sub>2</sub>S a permis une amélioration des paramètres de la respiration ainsi qu'une orientation des cellules CD34+ vers le métabolisme des lipides, via l'oxydation des acides gras, en tant que substrat énergétique principal.

### CONCLUSION

Ces résultats ouvrent une piste prometteuse pour la conception de milieux permettant la conservation prolongée de la viabilité des greffons en attente de transplantation pendant leur stockage et transport en hypothermie sévère (conservation liquide).

P-50

## NOUVELLES METHODES DE QUANTIFICATION DU CHIMÉRISME POST ALLOGREFFE DE CSH

**PEDINI Pascal**<sup>(1,2)</sup>, PICARD Christophe<sup>(1,2)</sup>

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

### INTRODUCTION

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogéniques est un traitement curatif pour divers troubles hématologiques malins et non malins. La quantification du chimérisme est importante dans la phase de prise de greffe mais aussi dans le cadre du suivi de la maladie résiduelle. Aujourd'hui, la quantification du chimérisme se réalise soit par l'analyse de taille des microsatellites (STR) par séquenceur ou soit par la quantification de marqueurs polymorphiques par PCR quantitative en temps réel (qPCR). Cependant,

leur utilisation est principalement limitée par leur gamme d'analyse (STR : 80% - 30%, qPCR : 30%-0,1%). De nouvelles techniques innovantes ont révolutionné la quantification du chimérisme, il s'agit d'une part de la digital PCR, représentée par les systèmes de droplet digital PCR (ddPCR Biorad® ou Stilla®) et par les systèmes de cdPCR (chamber digital PCR de Qiagen® et Thermofisher®) et d'autre part par la NGS avec des panels commerciaux (CareDX®, GenDX® et Devyser®).

Notre équipe a déjà comparé les performances de la STR, de la PCR quantitative, de la ddPCR (Biorad® et Crystal digital PCR, Stilla®) et du NGS (Devyser®) dans l'analyse du chimérisme (1). Cette nouvelle étude vise à comparer les dernières avancées technologiques quant à leur capacité à réaliser la quantification du chimérisme après greffe de cellules souches hématopoïétique.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Des échantillons chimériques artificiels ont été préparés à des chimérismes de 50%, 10%, 1%, 0,5% et 0,1%. 12 échantillons de contrôle qualité externe (CQE) du programme SFHI ont été testés. Enfin, 38 échantillons provenant de 5 patients allogreffés ont été inclus dans cette étude (Lyon, Rennes, Marseille). Le chimérisme de chaque échantillon avait été préalablement quantifié par les techniques du marché public national de l'EFS : qPCR QTrace (JETA® Molecular) et ddPCR (Bio-Rad®). Les tests ont consisté à déterminer les performances analytiques et à comparer les nouvelles techniques de cdPCR QuantStudio Absolute Q et QIAcuity ainsi que les nouveaux panels de NGS AlloSeq HCT (CareDx®) et NGStrack (GenDX®). Enfin, les protocoles techniques, les solutions d'interprétation et les logiciels ont été comparés dans un tableau.

## RÉSULTATS

Nous montrons que les nouvelles technologies de quantification de cdPCR et de NGS du chimérisme possèdent des performances analytiques satisfaisantes en permettant une quantification précise du chimérisme à partir de n'importe quelle source cellulaire. Les gammes de mesure sont cohérentes avec la pratique, la répétabilité, reproductibilité et l'exactitude retrouvées en font des techniques de choix pour les laboratoires de biologie médicale. Quand certaines solutions sont adaptées à l'urgence, d'autres sont d'avantage appropriées à des expériences en séries et certaines solutions sont automatisées quand d'autres sont plus adaptables.

## CONCLUSIONS/DISCUSSIONS

En comparant les différentes solutions techniques et logicielles actuelles, cette étude permet d'une part, de faire une mise à jour sur les différentes technologies innovantes de quantification du chimérisme et d'autre part, à chaque équipe de choisir la solution la plus adaptée à son activité actuelle et à ses perspectives (biopsies liquides, séquençage « exome » ...).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Pedini P, Cherouat N, Basire A, Simon S, Budon L, Pourtein M, et al. Evaluation of Next-Generation Sequencing and Crystal Digital PCR for Chimerism Monitoring of Post-Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. sept 2020;S1083879120306170.

P-51

## RESTORATION OF GUT MICROBIOTA DIVERSITY WITH ORAL POOLED FECAL MICROBIOTHERAPY IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENTS AFTER INTENSIVE CHEMOTHERAPY: THE PHASE 1B CIMON TRIAL.

**MALARD Florent**<sup>(1)</sup>, THEPOT Sylvain<sup>(2)</sup>, CLUZEAU Thomas<sup>(3)</sup>, CARRE Martin<sup>(4)</sup>, LEBON Delphine<sup>(7)</sup>, GASC Cyrielle<sup>(5)</sup>, JOUVE Juliette<sup>(5)</sup>, LEVAST Benoit<sup>(5)</sup>, PLANTAMURA Emilie<sup>(5)</sup>, PRESTAT Emmanuel<sup>(5)</sup>, SABOURIN Antoine<sup>(5)</sup>, DORE Joël<sup>(8)</sup>, MOHTY Mohamad<sup>(1)</sup>, RECHER Christian<sup>(6)</sup>

(1) APHP, Paris, FRANCE ; (2) CHU, Angers, FRANCE ; (3) CHU, Nice, FRANCE ; (4) CHU Grenoble Alpes, La tronche, FRANCE ; (5) MaaT Pharma, Lyon, FRANCE ; (6) IUCT oncopole, Toulouse, FRANCE ; (7) CHU, Amiens, FRANCE ; (8) INRAE, Jouy en Josas, FRANCE

## INTRODUCTION

Aggressive hematological malignancies are currently treated with intensive chemotherapy (IC). Virtually all patients receive wide spectrum antibiotics (ATB) for febrile neutropenia during IC, inducing a strong gut dysbiosis and disrupting immune homeostasis. Restoring the gut microbiota ecosystem is promising to improve clinical outcomes in patients with acute myeloid leukemia (AML) receiving IC and ATB.

Here we report the tolerability, safety and efficacy of MaaT033, an oral delayed-release capsule containing lyophilized pooled fecal microbiota, in restoring gut microbiota of 21 AML patients having undergone IC and ATB (CIMON NCT04150393).

## METHODS

21 patients with AML receiving IC and eligible to receive consolidation or 2nd induction cycle or allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT) were distributed in 4 cohorts and treated with escalated dose of MaaT033.

Each MaaT033 capsule contains 0.42g of feces i.e > 109 viable bacteria by pooling fecal material from 4-8 healthy donors. The dose



escalation was: 2 capsules 7 days (d) apart for cohort 1 (C1, n=3), 1 caps/d for 7d for C2 (n=6), 3 caps/d for 7d for C3 (n=6), 3 caps/d for 14d for C4(n=6).

The primary endpoints included the evaluation of MaaT033 safety and identification of the adequate dose based on gut microbiota engraftment.

## RESULTS

MaaT033 displayed a good safety profile, in line with profile expected in this patient population. 5 serious adverse events (SAEs) were reported in 4 patients: 2 in C2 (hyperkalemia, febrile neutropenia during consolidation), 2 in one patient from C3 (colitis, neutropenic colitis, both during consolidation) and 1 in C4 (infectious diarrhea by enteropathogenic Escherichia coli (EPEC) leading to study drug withdrawal). For this SAE, diarrhea started 3d after MaaT033 treatment start. We did not find the EPEC strain either in the administered MaaT033 batch nor in patient's feces before MaaT033 administration by PCR. Absence of pillbox contamination was verified. Relationship to MaaT033, although unlikely, could thus not formally be excluded.

Six infectious events were reported: cellulitis, Escherichia sepsis, paronychia, Pseudomonas infection, skin infection, none of them being reported as serious and potentially related to MaaT033).

As demonstrated by 16S rDNA sequencing analysis, MaaT033 was able to restore gut microbiota richness at the OTU level, and a strong and persistent engraftment of MaaT033 OTUs was shown, especially in C3 and C4 (**Fig1A**). MaaT033 bacterial engraftment in patients was inversely correlated with their baseline microbiota richness. Multivariate analysis showed that engraftment correlates with TGFB and fecal short chain fatty acids (SCFA) levels and inversely correlates with inflammatory markers such as IL2 and neopterin (**Fig1B**). At baseline, patients' microbiome composition is associated with relative inflammatory profiles. Following MaaT033 administration (V2/V3), a switch in patients' microbiome structure is observed, associated with increased fecal SCFA levels. After consolidation(V4), the general status of the patients moved to an intermediate state between baseline and V2/V3, explained by the systemic and local deleterious effect of the consolidation chemotherapy.

## CONCLUSION

The CIMON study results show that MaaT033 is safe, well tolerated and effective for gut microbiota restoration in AML patients receiving IC and ATB. A Phase II/III trial is planned to evaluate MaaT033 in preventing allo-HCT complications.

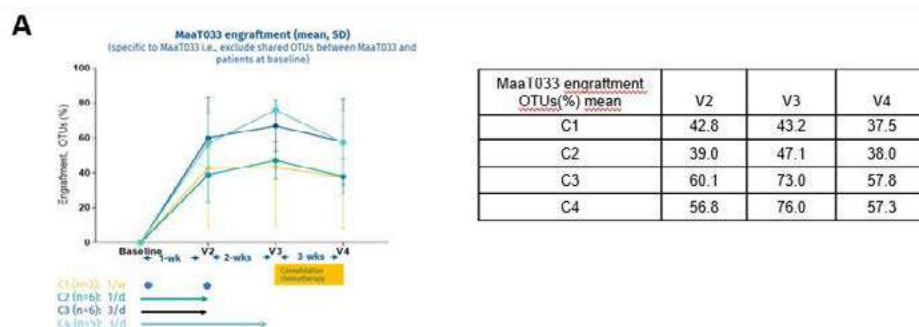


Figure 1: MaaT033 induces an increase of microbiota richness with engraftment of OTUs that correlates with immune parameters. A- Engraftment of MaaT033 in each cohort, at V2, V3 and V4. Engraftment is defined as the ratio of OTUs that were not present in

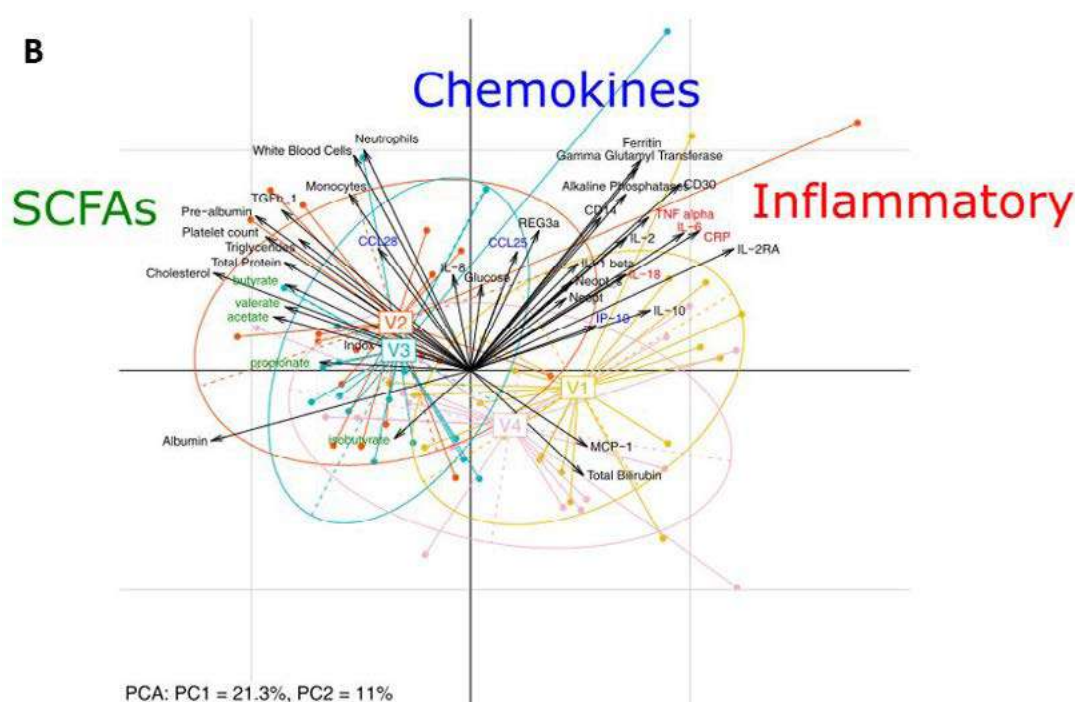


Fig 1B- Principal Component Analysis performed with the host parameters dataset. Individual samples are represented by points, colored and linked according to the corresponding visit. The arrows depict the variables, here the host parameters. The longer t

## P-52

# LE CHOIX DU SEPARATEUR IMPACTE-T-IL SUR LES RESULTATS DES RECUEILS DE CELLULES SOUCHES AUTOLOGUES ? QUEL SEPARATEUR, POUR QUEL PATIENT ?

**SOLER Pauline<sup>(1)</sup>**, ROUSSELET Mathilde<sup>(1)</sup>, NADOLNY Julia<sup>(1)</sup>, FLEURY Sandrine<sup>(1)</sup>

(1) Etablissement Français du Sang, Toulouse, FRANCE

Les recueils de cellules souches hématopoïétiques peuvent être réalisés avec différents séparateurs. Chaque séparateur présente des avantages spécifiques. Le choix d'utilisation de ce dernier repose sur plusieurs critères, inhérents au service d'aphérèse et au service de thérapie cellulaire.

Sur Toulouse, depuis fin novembre 2020, un séparateur OPTIA a été mis en service, ce qui a conduit à la nécessité d'évaluer les critères sur le choix d'utilisation d'un séparateur plutôt que l'autre. Ainsi, deux séparateurs ont été comparés, la Spectra Optia et la COMTEC, tous deux présents sur le site.

Une étude rétrospective a été mise en place entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2021 et le 1<sup>er</sup> septembre 2022, sur Toulouse, incluant les recueils de CSH autologues.

Seuls les greffons réalisés à partir d'une seule cytophérèse ont été inclus.

Après avoir identifié quelques premiers critères et comparé les résultats de recueils de cellules souches autologues, l'objectif est de définir des orientations d'utilisation en tenant compte des impératifs de chaque service.

Les critères considérés étaient liés au patient (le type de don, la morphologie, la psychologie, la numération du jour du recueil), liés au séparateur, et aux techniques de thérapie cellulaire (le rendement de transformation, la qualité du greffon, le rendement de décongélation)

310 prélèvements ont été réalisés sur la période étudiée, et concernaient 195 patients. 67.3% des patients étaient porteurs de myélome, 20.9% de lymphome non hodgkinien, 4.8% des lymphomes de Hodgkin et 6% des maladies autres (tumeurs solides, sclérodémie...)

Les critères en lien avec le service d'aphérèse ont été analysés sur 251 recueils, soit 156 patients. 120 étaient réalisés sur COMTEC et 131 sur OPTIA.

Les critères en lien avec le service d'aphérèse et la thérapie cellulaire ont été analysés sur 74 recueils.

Concernant l'ensemble des recueils, le rendement moyen de recueil est de 52%  $\pm$ 10% pour OPTIA et 55%  $\pm$ 12% pour COMTEC.

Le pourcentage moyen de cellules mononuclées dans le recueil est de 68%  $\pm$ 16% sur COMTEC et de 72%  $\pm$ 15% sur OPTIA. La moyenne de concentration en cellules nucléées était de 234 G/L pour les recueils sur OPTIA, et de 164 G/L sur COMTEC, avec des volumes moyens respectivement de 222mL et 329mL.

Concernant les greffons issus d'une seule cytophérèse, les moyennes de rendement en CD34 après décongélation étaient de 61%  $\pm$ 14,5% sur COMTEC, et de 72%  $\pm$ 14,5% sur OPTIA, avec des moyennes de viabilité, respectivement, de 62%  $\pm$ 15.6% et 74%  $\pm$ 13.5%.

La durée moyenne de sortie d'aplasie était à 11 jours, quel que soit le type de séparateur, le rendement de CD34, et la viabilité à la décongélation.

En fonction de la disponibilité, et des autres recueils prévus le même jour, les critères clinico-biologiques, et les caractéristiques du séparateur doivent être pris en compte dans le choix du séparateur pour la réalisation du recueil.

Des analyses complémentaires sont nécessaires pour compléter cette étude, notamment sur le volet de la thérapie cellulaire, et d'envisager une analyse, sur des mélanges de prélèvements, si le séparateur est identique sur l'ensemble des recueils.

Enfin, des paramètres cliniques post-greffes immédiats pourraient être intégrés afin d'adapter la prise en charge du patient, au patient lui-même.

## P-53

# ETUDE DE L'ÉCHAPPEMENT AU CONTRÔLE PAR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE DU DONNEUR DANS LES LEUCEMIES AIGÜES MYÉLOÏDES ET LES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES ALLOGREFFÉS DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

**BERTRAND Allan**<sup>(3)</sup>, NOTARANTONIO Anne-Béatrice<sup>(1,2)</sup>, PIUCCO Romain<sup>(3)</sup>, FIEVET Ghislain<sup>(3)</sup>, HERGALANT Sébastien<sup>(3)</sup>, DE CARVALHO BITTENCOURT Marcelo<sup>(1,2)</sup>, RUBIO Marie-Thérèse<sup>(1,2)</sup>, D'AVENI Maud<sup>(1)</sup>

(1) CHRU de Nancy, Vandoeuvre Lès Nancy, FRANCE ; (2) CNRS 7365, laboratoire IMoPA, Nancy, FRANCE ; (3) Unité mixte de recherche 1256 NGERE, Campus Brabois Santé, Nancy, FRANCE

## CONTEXTE

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement de choix dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et syndromes myélodysplasiques (SMD). La rechute post-greffe n'est pas rare et associée à un pronostic sombre. Les études par séquençage de l'exome complet et RNASeq, ont montré un mécanisme d'immunoévasion des blastes dans le microenvironnement médullaire.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons mené une étude prospective, monocentrique de 2018 à 2021, intéressant des patients allogreffés pour SMD de haut risque et LAM. Les critères d'inclusion étaient : le conditionnement de greffe comprenant fludarabine et busulfan, un donneur HLA-identique, une prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) homogène (Sérum anti-lymphocytaire, ciclosporine et mycophénolate mofétil). L'étude séquentielle de prélèvements médullaires et sanguins à J30, J90 et J180 a permis d'étudier le phénotype et la fonction des lymphocytes T et des cellules myéloïdes.

## RÉSULTATS

Sur 21 patients (n=14 sans rechute, n=7 en rechute), l'analyse des LT objective un profil immunologique associé à la rechute. Au sein des lymphocytes T, on observe une plus grande proportion de lymphocytes TSCM (transitionnal stem cell memory), CD4+ CD8-, CD45RA-, CCR7+, CD95+ (57,36% +/-6,05% vs 18,87% +/- 4,98%. P=0,0022 \*\*) de phénotype épuisé. Aucune différence n'a été observée en terme de proportion de LT régulateurs ou lymphocytes T/NK invariants. Au sein des cellules myéloïdes, certaines cellules HLA-DR-, Lin-, CD11b+, CD33+ sont décrites comme des cellules myéloïdes suppressives (MDSCs). Nous avons observé dans notre cohorte, qu'au cours des 6 premiers mois de la greffe, la proportion de MDSCs au sein des cellules myéloïdes totales diminuent au cours du temps, de façon homogène dans les deux groupes de patients (rechute et sans rechute). Ces cellules, lorsqu'elles sont étudiées en co-culture avec les LT effecteurs, n'ont de propriétés immunosuppressives puissantes, que chez les patients en rechute (97% +/- 0.5% de prolifération des LT vs 27.11% +/-0.09% de prolifération des LT cultivés avec les MDSCs, P=0.0333 \*), et ce dès le premier prélèvement (J30) post-greffe. Les MDSCs dans le sang et la moelle osseuse présentent des niveaux de ROS cytosoliques + mitochondriaux plus élevés (253.7 +/- 25.59 d'intensité moyenne de fluorescence (IMF) vs 42.64 +/- 22.79. P=0,0286 \*) et un inflammasome NLRP3+ activé (26.54% +/- 4.05% de cellules positives vs 6.30% +/- 1.77%. P=0.0011 \*\*), comme décrit précédemment dans le cancer solide, comparativement aux cellules myéloïdes totales. Pour autant, la modulation in vitro du métabolisme et de l'inflammasome des MDSCs ne modifie pas leurs propriétés immunosuppressives.

## DISCUSSION ET CONCLUSION

En accord avec la littérature, les patients en rechute blastique de LAM post-allogreffe, présentent une proportion plus importante de TSCM épuisé. L'émergence de cellules myéloïdes de phénotype « MDSCs » en post-greffe n'est que le reflet d'une hématopoïèse inflammatoire qui diminue dans le temps. En revanche, l'étude de leur propriété immunosuppressive in vitro est corrélée à la rechute. Cette exploration, facilement réalisable dans le sang, est prédictive de la rechute et suggère que moduler ces cellules en traitement de maintenance post-greffe serait une piste intéressante pour prévenir la rechute.

P-54

## XENOGENEIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE IN HUMANIZED NSG AND NSG-IL15 MICE

**COURTOIS Justine**<sup>(1)</sup>, RITACCO Caroline<sup>(1)</sup>, DUBOIS Sophie<sup>(2)</sup>, CANTI Lorenzo<sup>(1)</sup>, BEGUIN Charline<sup>(1)</sup>, DAULNE Coline<sup>(1)</sup>, CAERS Jo<sup>(1,2)</sup>, SERVAIS Sophie<sup>(1,2)</sup>, BEGUIN Yves<sup>(1,2)</sup>, EHX Grégory<sup>(1)</sup>, BARON Frédéric<sup>(1,2)</sup>

(1) Hematology Research Unit, Groupe Interdisciplinaire de Génomprotéomique Appliquée (GIGA)-I<sup>3</sup>, University of Liège, Liège, BELGIQUE ; (2) Department of Medicine, Division of Hematology, CHU of Liège, Liège, Belgium Department of Pathology, CHU of Liège, Liège, BELGIQUE

### BACKGROUND

Graft-versus-host disease (GVHD) has remained a serious limitation of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. IL-15 is a member of the cytokine receptor gamma chain family which stimulates in vitro the proliferation of CD4+ and CD8+ T cells, both naive CD4+ T cells and memory CD8+ T cells. Its impact on GVHD has remained debated. Here, we compared xenogeneic GVHD (xGVHD) in humanized NSG and NSG mice expressing IL-15 (NSG-IL15 mice).

### METHODS

xGVHD was induced by i.v. injection 20x10<sup>6</sup> human peripheral blood mononuclear cells (hPBMC) in NSG and NSG-IL15 mice on day 0. GVHD severity was assessed by a scoring system that incorporates four clinical parameters: weight loss, posture, mobility and anemia. Each parameter received a score of 0 (minimum) to 2 (maximum). Mice were followed for xGVHD score and survival. In addition, human T-cell engraftment and as well as human T-cell subtypes were monitored in NSG and NSG-IL15 blood on days 14, 21 & 28. This experiment was assessed in 2 independent experiments using hPBMC from 2 different donors.

### RESULTS

We first compared xGVHD in NSG and NSG-IL15 mice transplanted with 20x10<sup>6</sup> hPBMCs. Combining data from the 2 experiments, we observed that xGVHD severity (P=0,0050) and lethality (P=0.0151) were higher in NSG-IL15 than in NSG mice. Interestingly, several NSG-IL15 mice experienced diarrhea, which is an uncommon xGVHD sign in the classical NSG xGVHD model. This was associated with higher engraftment of human T cells in NSG-IL15 mice. Looking at T-cell subsets, in comparison to NSG mice, NSG-IL15 mice had higher number of hCD45+ at day 14 and 21, higher number of CD4+ at day 14 and 21, higher number of naive CD4+ T cells at day 14 and 21, higher number of CD8+ at day 14 and 21 and higher number of CD8+ TEMRA at day 14, 21 and 28 in their peripheral blood.

### CONCLUSION

In summary, our data indicates that NSG-IL15 mice seems developing more severe xGVHD than NSG mice transplanted with hPBMC.

## SOINS DE SUPPORT, SCIENCES INFIRMIÈRES ET PARAMÉDICALES

P-55

## ONCO-COACHING D'INSPIRATION SPORTIVE POUR LE RETABLISSEMENT SOCIAL ET PSYCHOLOGIQUE DES PATIENTS EN REMISSION D'UN CANCER APRES UNE TRANSPLANTATION ALLOGENIQUE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

**CALVIN Sarah**<sup>(1)</sup>, BLAISE Didier<sup>(1,2)</sup>, DANTIN Pierre<sup>(1)</sup>, CUVELIER Sarah<sup>(1)</sup>, VILLARON-GOETEGHELUCK Charline<sup>(1)</sup>, JUSTAFRÉ Sebastien<sup>(1)</sup>, MAUGENDRE Axel<sup>(1)</sup>, LE CORROLLER Anne-Gaëlle<sup>(3)</sup>, VIENS Patrice<sup>(1,2)</sup>

(1) Aix Marseille Université, Marseille, FRANCE ;(2) Institut Paoli Calmettes, Marseille, FRANCE ;(3) SESSTIM, Marseille, FRANCE

Les cancers hématologiques sont plus rares que les autres cancers à tumeurs solides et leurs traitements sont particulièrement puissants et lourds. Parmi ceux-ci, la greffe allogénique de moelle osseuse (GAMO) constitue un des traitements les plus efficaces mais son risque de complications peut, selon le parcours thérapeutique, impacter la qualité de vie des patients et particulièrement leur santé physique et mentale. Les conséquences psychosociales de la GAMO sont particulièrement marquées pendant la première année post-greffe. Alors que la plupart expriment des besoins de soutien émotionnel que l'éloignement avec l'hôpital rend difficile à satisfaire, moins de 10% des patients greffés en rémission suivent un soutien psychothérapeutique. Les représentations stigmatisantes que se font les individus d'un tel recours, la crainte d'une surcharge imposée par un suivi additionnel sont parmi les raisons d'évitement.

Pour lever les freins et faciliter le recours aux dispositifs d'accompagnement proposés, cela suppose de comprendre les préférences et attentes des patients sur les types des supports interventionnels.

Depuis 2016, nous travaillons à l'élaboration d'un dispositif d'aide non-thérapeutique hors-hospitalier axé sur le renforcement des capacités, aptitudes et comportements d'autonomisation, rapportées comme étant les plus efficaces dans la période d'après-cancer. Ce dispositif appelé onco-coaching d'inspiration sportive (programme REBOND) s'inspire des leviers relationnels efficaces mobilisés dans l'accompagnement des athlètes et équipes sportives de haute performance. Leurs principes sont largement documentés dans le champ de la psychologie du sport. La faisabilité d'un programme de 6 séances mensuelles d'onco-coaching intervention a été testée, avec succès, auprès de patients 6 mois post-GAMO. L'acceptabilité par les patients a été validée et a montré qu'une relation de qualité entre un coach et un patient en rémission permet d'amorcer et/ou d'entretenir un processus visant à retrouver un fonctionnement psychosocial optimal (Empowerment) parfois meilleur que celui avant-greffe. Ces résultats sont associés à une hausse de l'espoir plusieurs mois après l'arrêt du coaching. Pour les patients, les aspects sportif et extrahospitalier aident à la mise à distance de la maladie comme particulièrement pertinents pour mettre à distance la maladie. La temporalité du programme (période post traitement) est jugée pertinente car elle assure une continuité effective entre hospitalisation et la rémission. Une phase d'évaluation de l'efficacité de cette intervention sur la qualité de vie globale auprès de 108 patients 3 mois post-GAMO ainsi que l'évaluation de son coût économique est en cours. Une méthodologie mixte devrait aussi permettre également une meilleure caractérisation du concept d'empowerment encore mal défini pour faciliter son évaluation et en faire un indicateur de transformation sociale. Ce travail résulte d'une co-construction pluridisciplinaire et s'appuie sur un partenariat chercheurs-acteurs qui prévoit l'intégration et la participation active des patients dans l'ensemble des étapes de la recherche.

## BIBLIOGRAPHIE

Mayer DK, Nasso SF, Earp JA. Defining cancer survivors, their needs, and perspectives on survivorship health care in the USA. *The Lancet Oncology* 2017 ; 18: e11–e18.

Recklitis CJ, Syrjala KL. Provision of integrated psychosocial services for cancer survivors post-treatment. *Lancet Oncol* 2017 ; 18: e39–e50.

Rosenberg SM, Partridge AH. Looking back, moving forward: the evolution of cancer survivorship care. *The Lancet Oncology* 2017 ; 18: 18–19.

Stanton AL. What Happens Now? Psychosocial Care for Cancer Survivors After Medical Treatment Completion. *JCO* 2012 ; 30: 1215–1220.

Calvin S, Blaise D, Ben Soussan P, Cuvelier S, Cicut N, Caymaris L et al. Le coaching sportif pour un rétablissement psychologique et social : une perspective innovante. *Bulletin du Cancer* 2017 ; 104: 823–830.

Blaise D, Calvin S, Cuvelier S, Ben Soussan P, Villaron C, Dantin P et al. REBOUND “Trained to live again”: The practice of great Olympic coaches improves and enhances the quality of life of cancer patients in remission after hematopoietic stem cell allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020 ; 55: 997–999.

Cuvelier S, Blaise D, Boher J-M, Villaron-Goetgheluck C, Justafre S, Pakradouni J et al. A study of elite sport-inspired coaching for patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021. doi:10.1038/s41409-021-01401-y.

Barr P, Scholl I, Bravo P, Faber M, Elwyn G, Mcallister M. Assessment of Patient Empowerment - A Systematic Review of Measures. *PLoS one* 2015 ; 10: e0126553.



# PARTENAIRES

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

## SPONSOR DIAMANT



## SPONSOR PLATINE



## SPONSOR ARGENT



## AUTRES PARTENAIRES

