



Sommaire

Comité Scientifique et d'Organisation du Congrès p. 2

Société Francophone de Greffe de Moelle
et de Thérapie Cellulaire..... p. 3

Communications orales p. 5 à 31

Posters p. 32 à 83

- Allogreffe clinique adultes p. 32
- Allogreffe clinique pédiatrie p. 57
- Autogreffe..... p. 59
- Études translationnelles et expérimentales p. 72
- Soins de support,
sciences infirmières et paramédicales
- Thérapie cellulaire..... p. 75
- Thérapie cellulaire et Médicaments de Thérapie Innovante
dans le contexte de la greffe de CSH 79

Index des auteurs p. 83 à 87



Présidents

Jacques-Olivier BAY (Clermont-Ferrand)
Régis PEFFAULT DE LA TOUR (Paris)
Marie-Thérèse RUBIO (Nancy)
Pierre-Simon ROHRLICH (Nice)

Co-organisateur

Sophie PORCHERON (Rouen)
Nicole RAUS (Lyon)

COMITÉ SCIENTIFIQUE LOCAL

Président du Comité local

Pierre-Simon ROHRLICH (Nice)

Allogreffe

Didier BLAISE (Marseille)
Patrice CEBALLOS (Montpellier)
Catherine FAUCHER (Marseille)
Lionel MANNONE (Nice)
Gérard MICHEL (Marseille)
Pierre-Simon ROHRLICH (Nice)

Autogreffe

Régis COSTELLO (Marseille)
Laurence LEGROS (Nice)
Nicolas MOUNIER (Nice)
Anne-Marie STOPPA (Marseille)
Antoine THYSS (Nice)

Thérapie cellulaire :

Christian CHABANNON (Marseille)
Sylvain OLIVERO (Nice)
Patrick PHILIPPE (Saint-Laurent-du-Var)

Président

Jacques-Olivier BAY (Clermont-Ferrand)

Vice-Président

Yves BEGUIN (Bruxelles)
Catherine FAUCHER (Marseille)

Présidente du Conseil Scientifique

Marie-Thérèse RUBIO (Nancy)

Vice-Président du Conseil Scientifique

Régis PEFFAULT DE LA TOUR (Paris)

Secrétaire

Anne HUYNH (Toulouse)

Trésorier

Mohamad MOHTY (Paris)

Membres

Ali BAZARBACHI (Beyrouth)
Bénédicte BRUNO (Lille)
Patrice CEBALLOS (Montpellier)
Patrice CHEVALLIER (Nantes)
Jean-Hughes DALLE (Paris)
Valérie DUBOIS (Lyon)
Rémy DULERY (Paris)
John de VOS (Montpellier)
Brigitte ELUARD (Paris)
Dominique FARGE (Paris)
Dominique FIZET (Bordeaux)
Jérôme LARGHERO (Paris)
Léonard MAGRO (Lille)
Sophie PORCHERON (Rouen)



Live! by GL events

59 quai Rambaud
CS 80059

69285 LYON CEDEX 02

www.livebygleven.com

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES POUR LES LYMPHOMES T PÉRIPHÉRIQUES: UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SFGM-TC DE 284 CAS

Anne-Claire Mamez*¹, Axelle Dupont², Didier Blaise³, Patrice Chevallier⁴, Edouard Forcade⁵, Patrice Ceballos⁶, Mohamad Mohty⁷, Nathalie Fegueux⁸, Felipe Suarez⁸, Yves Beguin⁹, Régis Peffault De La Tour¹⁰, Stéphanie Nguyen Quoc¹¹

¹Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse, ²SBIM Hôpital Saint-Louis, Paris, ³Institut Paoli Calmettes, Marseille, ⁴CHU, Nantes, ⁵CHU, Bordeaux, ⁶CHU, Montpellier, ⁷Hôpital Saint-Antoine, ⁸Hôpital Necker, Paris, France, ⁹CHU, Liège, Belgique, ¹⁰Hôpital Saint-Louis, ¹¹Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Introduction :

Malgré des molécules nouvelles offertes dans le domaine thérapeutique des lymphomes T périphériques (LT), ces maladies gardent un pronostic réservé et la place de la greffe allogénique en consolidation de la chimiothérapie reste discutée.

Patients et méthodes :

Sur la base du registre de la SFGM-TC (base Promise), nous avons rétrospectivement analysé le devenir des patients allogreffés pour un lymphome T périphérique entre le 01/10/2006 et le 01/01/2014 (après exclusion des patients de moins de 15 ans et des lymphomes T cutanés). Un patient ayant reçu 2 allogreffes a été exclu. La survie globale et la TRM à 5 ans (mortalité d'origine toxique) ont été estimées par Kaplan-Maier. Des modèles de Cox ajustés ont été utilisés pour estimer les HR.

Résultats :

284 patients (LT NOS : 39%, LT angio-immunoblastique : 29%, LT anaplasique : 15% (ALK+ : 7%, ALK- : 7%), autres : 17%) ont reçu une greffe allogénique de cellules souches dans un délai médian depuis le diagnostic de 12.6 mois (3-322 mois). L'âge médian à la greffe était de 50 ans (15-60 ans) et 67% étaient des hommes.

Au moment de la greffe, 62% avaient atteint une rémission complète (RC), 27% étaient en réponse partielle et 11% avaient une maladie progressive. Vingt-huit pour cent ont été allogreffés en première RC, 36% après 2 lignes de traitement et 35% après 3 lignes de traitement ou plus. Au total, 23% des patients avaient reçu une autogreffe et avaient rechuté avant d'être allogreffés. Le score de Karnofsky était supérieur à 80% pour 94%.

La majorité des patients (n=52%) ont reçu un conditionnement à toxicité réduite (RIC), et parmi ces 147 patients, 16 ont reçu une autogreffe avant l'allogreffe dans une procédure type tandem autogreffe-allogreffe. Les autres patients ont reçu un conditionnement myéloablatif (MAC:38%) ou non myéloablatif (NMA:10%).

Quarante-cinq pour cent des patients ont reçu une greffe à partir d'un donneur apparenté HLA identique, 36% à partir d'un donneur non apparenté HLA compatible 10/10, et 19% ont reçu un greffon type « alternatif » (sang de cordon : 12% , non apparenté HLA mismatch 9/10 : 5%, haplo-identique : 3%) ; avec des cellules souches périphériques dans 71%, un greffon médullaire dans 17% et des cellules de sang de cordon dans 12%. 50 % des patients ont développés une GVH aiguë, dont 14% de grade 3 ou 4. Une GVH chronique a été diagnostiquée chez 34% des patients, extensive dans 13% des cas.

La survie globale à 2 ans et à 4 ans était respectivement à 68% et 57%. La TRM à 2 et 4 ans était de 22% et 30%. La mortalité était liée aux complications de la greffe dans 62% des cas et à la rechute du lymphome dans 35% des cas. L'incidence cumulée de rechute à 1 an et à 2 ans de 18% et 19% avec un délai médian entre la greffe et la rechute de 2.7 mois.

Les facteurs identifiés, en analyse multivariée, ayant un impact délétère significatif sur la survie globale à 5 ans étaient : la survenue d'une GVH aiguë de grade ≥ 3 (HR=2.52, $p = .0003$), le type de greffon (HR= 2.01 pour le sang de cordon vs moelle /CSP, $p=.049$) et le score Karnofsky diminué (HR=2.2 pour un score de 80-90 vs 100, HR=3.2 pour un score inférieur à 80 vs 100, $p=.010$).

Dans le sous-groupe des patients allogreffés en première RC (après une seule ligne de chimiothérapie), la survie globale médiane était de 77.6 mois. Parmi les 31 patients allogreffés avec une maladie progressive, 15 ont obtenu une RC après la greffe et 11 sont vivants aux dernières nouvelles.

Conclusion :

À notre connaissance, il s'agit de la plus large étude de cohorte rétrospective dans une population allogreffée pour un lymphome T périphérique. On remarque, comparativement à la précédente étude SGFM-TC (Le Gouill et al, JCO 2008) incluant 77 patients allogreffés de 1988 à 2006, un âge plus avancé à la greffe et l'augmentation de l'utilisation des conditionnement à toxicité réduite.

002

ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IMPROVES OUTCOME OF PATIENTS > 60 YEARS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN FIRST COMPLETE REMISSION: A 10-YEAR SINGLE CENTER TRANSPLANTATION PROGRAM ANALYSIS

Raynier Devillier*¹, Jérôme Rey¹, Samia Harbi¹, Aude Charbonnier¹, Colombe Saillard¹, Angela Granata¹, Evelyne D'incan¹, Catherine Faucher¹, Claude Lemarie¹, Feazeh Legrand¹, Boris Calmlès¹, Valerio Maisano¹, Bilal Mohty¹, Sabine Fürst¹, Christian Chabannon¹, Pierre-Jean Weiller¹, Didier Blaise¹, Norbert Vey¹

¹Institut Paoli Calmettes, Marseille, France

Abstract:

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) is a curative option for patients with AML in first complete remission (CR1), but is limited by the procedure-related toxicity and mortality. Thus, one could be reluctant for proceeding to Allo-HSCT in elderly patients, especially in the intermediate ELN risk group. While indications of Allo-HSCT for AML are consensual for younger patients, the benefit in older patients remains a matter of debate. In this analysis of a 10-year single center transplantation program for AML, we aim to show the feasibility and study the benefit of Allo-HSCT for CR1 AML in patients over 60 years of age.

Inclusion criteria were:

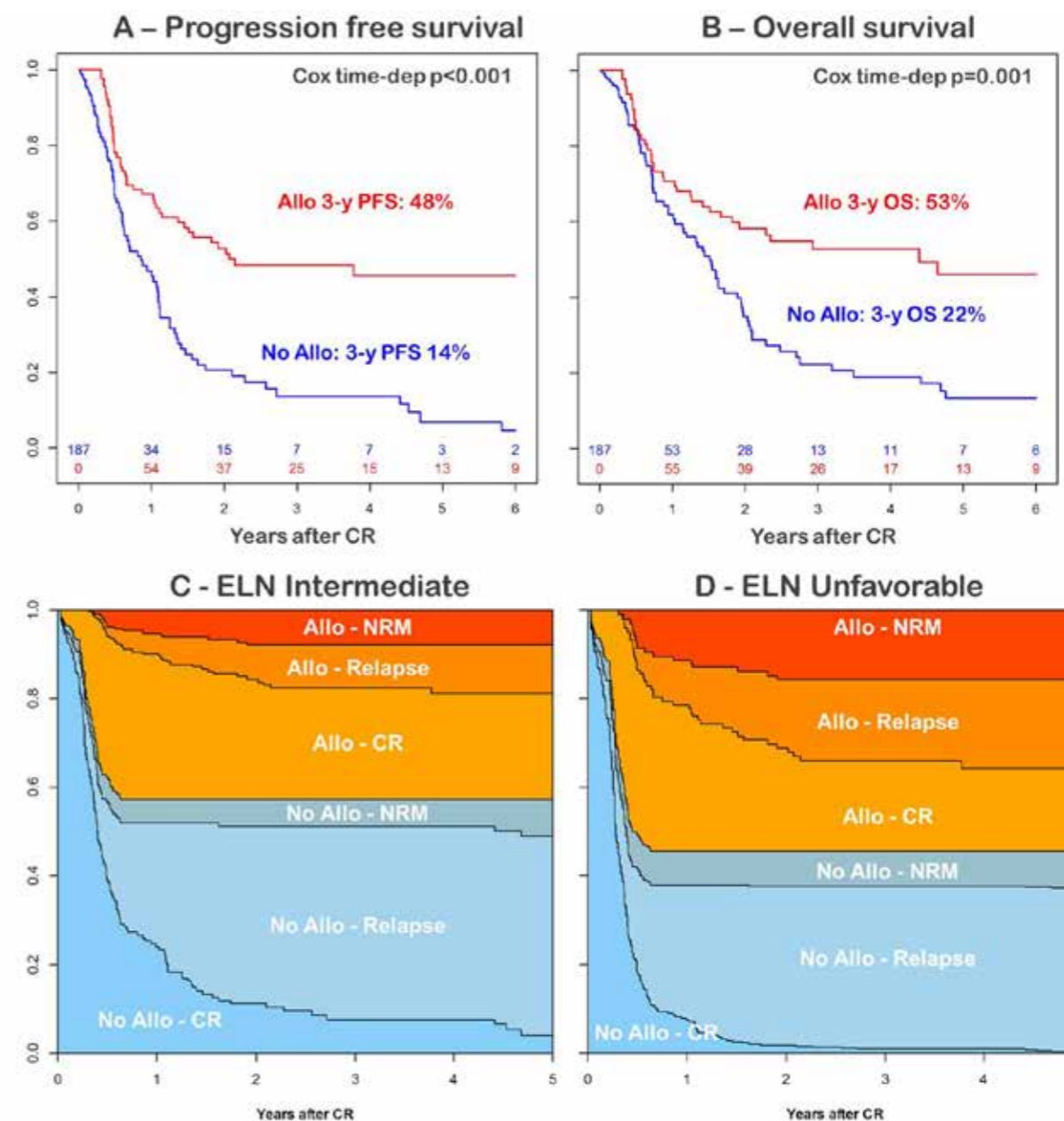
Patients between 60 and 70 years of age; AML in first complete remission after intensive chemotherapy; ELN intermediate or unfavorable. Allo-HSCT was evaluated as a time dependent variable in survival calculations and in a multivariate Cox model adjusted on age (continuous), ELN group (intermediate vs. unfavorable) and time interval between induction therapy and CR1 (continuous). In addition, we used a multistate model as follow: initial state for all patients was "No Allo - CR" with time 0 at the time of CR after induction therapy. From initial state, patients can transit to "Allo - CR" at the time of transplantation, or go through 2 absorbing states: the non-relapse death in absence of Allo-HSCT (No Allo - NRM) and leukemia relapse in absence of Allo-HSCT (No Allo - Relapse). Similarly, once transplanted (i.e. in the state "Allo - CR"), patients can move to "Allo - Relapse" or "Allo - NRM" if they present relapse or non-relapse death, respectively. The model allows the dynamic prediction of probability for a patient to be in a specific state considering specific initial state and time.

We analyzed all 187 consecutive patients who matched inclusion criteria. Median age was 65 years (range: 60-70). ELN risk was intermediate and unfavorable in 139 and 48 patients, respectively. While all had theoretical indication for Allo-HSCT in first CR, 83 were actually transplanted (44%). Reasons to not proceed to Allo-HSCT were patient or physician decision, absence of donor, relapse or NRM. In the entire cohort, 3-year progression free survival (PFS) was 48% after Allo-HSCT vs. 14% without Allo-HSCT, and 3-year overall was 53% after Allo-HSCT and 22% without Allo-HSCT. The time dependent Cox model showed that these differences are statistically significant in favor of Allo-HSCT (PFS: HR [95%CI]: 0.45 [0.29-0.69] p<0.001, **Figure 1A**; OS: HR [95%CI]: 0.49 [0.32-0.76] p=0.001, **Figure 1B**). Using the same Cox model, cumulative incidence of relapse (CIR) was strongly reduced after Allo-HSCT (HR [95%CI]: 0.26 [0.16-0.45] p<0.001), while Allo-HSCT was associated with a trend for higher NRM (HR [95%CI]: 2.19 [0.90-5.37] p=0.085). The favorable impact of Allo-HSCT was similar in both intermediate and unfavorable ELN risk groups, in terms of disease control (CIR-intermediate: HR [95%CI]: 0.27 [0.15-0.50] p<0.001; CIR-unfavorable: HR [95%CI]: 0.26 [0.08-0.86] p=0.028) and survival (OS-intermediate: HR [95%CI]: 0.55 [0.33-0.90] p=0.018; OS-unfavorable: HR [95%CI]: 0.36 [0.15-0.90] p=0.028). Multistate model showed that 3 years after CR, few patients were still alive in CR without Allo-HSCT (i.e. in the initial "No Allo - CR" state), whatever

the ELN risk group (intermediate: 8% **Figure 1C**; unfavorable: 1% **Figure 1D**). In addition, the multi state model showed that, considering a landmark at 4 months after CR, patients who received Allo-HSCT had lower probability of relapse at 3 years (24% and 35% in intermediate and unfavorable groups, respectively) compared to those who did not (49% and 54% in intermediate and unfavorable groups, respectively).

We conclude that Allo-HSCT for patients >= 60 years of age with CR1 AML is routinely feasible (44% actually transplanted), and significantly improves outcome in both intermediate and unfavorable ELN risk groups. In contrast with the setting of younger patients, long term survival is rare (less than 10%) without Allo-HSCT, even in intermediate risk group, supporting that Allo-HSCT remains the first curative option for these patients.

Image 1:



VALIDATION OF SCORES PREDICTING NON-RELAPSE MORTALITY IN PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME: A STUDY ON 1276 PATIENTS FROM MDS SUBCOMMITTEE OF THE CMWP EBMT

Martin Carre^{*1}, Raphaël Porcher², Linda Koster³, Juergen Finke⁴, Gerhard Ehninger⁵, Dietrich Beelen⁶, Arnold Ganser⁷, Liisa Volin⁸, Henrik Sengeloev⁹, Mauricette Michallet¹⁰, Maria Jesús Pascual Cascon¹¹, Yener Koc¹², Pavel Jindra¹³, Mutli Arat¹⁴, Theo De Witte¹⁵, Nicolaus Kroger¹⁶, Marie Robin¹⁷

¹CHU, Grenoble, ²Hôtel Dieu, Paris, France, ³EBMT Office, Leiden, Pays-bas, ⁴University Hospital, Freiburg, ⁵University Hospital, Dresden, ⁶University Hospital, Essen, ⁷University Hospital, Hannover, Allemagne, ⁸University Hospital, Helsinki, Finlande, ⁹Rigshospitalet, Copenhagen, Danemark, ¹⁰CHU, Lyon, France, ¹¹Hospital Regional de Málaga, Malaga, Espagne, ¹²Medical Park Hospitals, Antalya, Turquie, ¹³Charles University Hospital, Pilsen, Tchèque, République, ¹⁴Florence Nightingale Sisli Hospital, Istanbul, Turquie, ¹⁵Radboud University - Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Pays-bas, ¹⁶University Hospital Eppendorf, Hamburg, Allemagne, ¹⁷Hôpital Saint-Louis, Paris, France

Abstract:

Allogeneic stem cell transplantation (HSCT) is the only potential curative treatment for myelodysplastic syndromes (MDS). MDS occurring mainly in an elderly population, non-relapse mortality (NRM) remains a matter of concern despite the introduction of reduced-intensity conditioning. Besides, disease's features and status at transplant are cornerstones for the risk of relapse. Different pre-transplant parameters have been analysed in various population without consensus results.

Here, we aim to evaluate the predictive role of different pre-transplant parameters including comorbidities on NRM, in 1276 patients who were transplanted for an MDS between 2003 and 2014 in centers who participated to the EBMT Data Quality Initiative. The performance of the HCT-CI (Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index) and PAM (Pretransplant Assessment of Mortality) scores [Sorrer et al. *Blood* 2005; 106:2912-2919; Sorror et al. *J. Clin. Oncol* 2014; 32:3249-3256; Parimon et al. *Ann Intern Med* 2006; 144:407-414] in predicting NRM and overall survival (OS) was investigated according to principles and methods that have been described for external validation of prediction models [Royston et al. *BMC Medical Research Methodology* 2013; 13:33]. Besides, model discrimination was assessed by the concordance (c) index and its adaptation for competing risks analyses [Harrell et al. *JAMA* 1982; 247:2543-2546; Wolbers et al. *Biostatistics* 2014; 15:526-39].

Median age was 59 [18-79] and the median follow-up was 73 months. The different scores were categorized as initially published. According to the IPSS cytogenetics classification, two-thirds of the patients were classified within the low or intermediate groups of risk (score ≤ 1) while one-third within the higher-risk's categories (score ≥ 1.5). Donors were mostly matched related (34.3%) or unrelated (62.1%), use of peripheral blood stem cells was predominant (89.8%) and conditioning was non-myeloablative in XXX (60%) of the transplants. Overall, 731 patients died during the study period, including 445 non-relapse deaths. At 48 months, OS was 46.7% [95CI 44.0 to 49.6] and NRM was 32.5% [95CI 29.8 to 35.0].

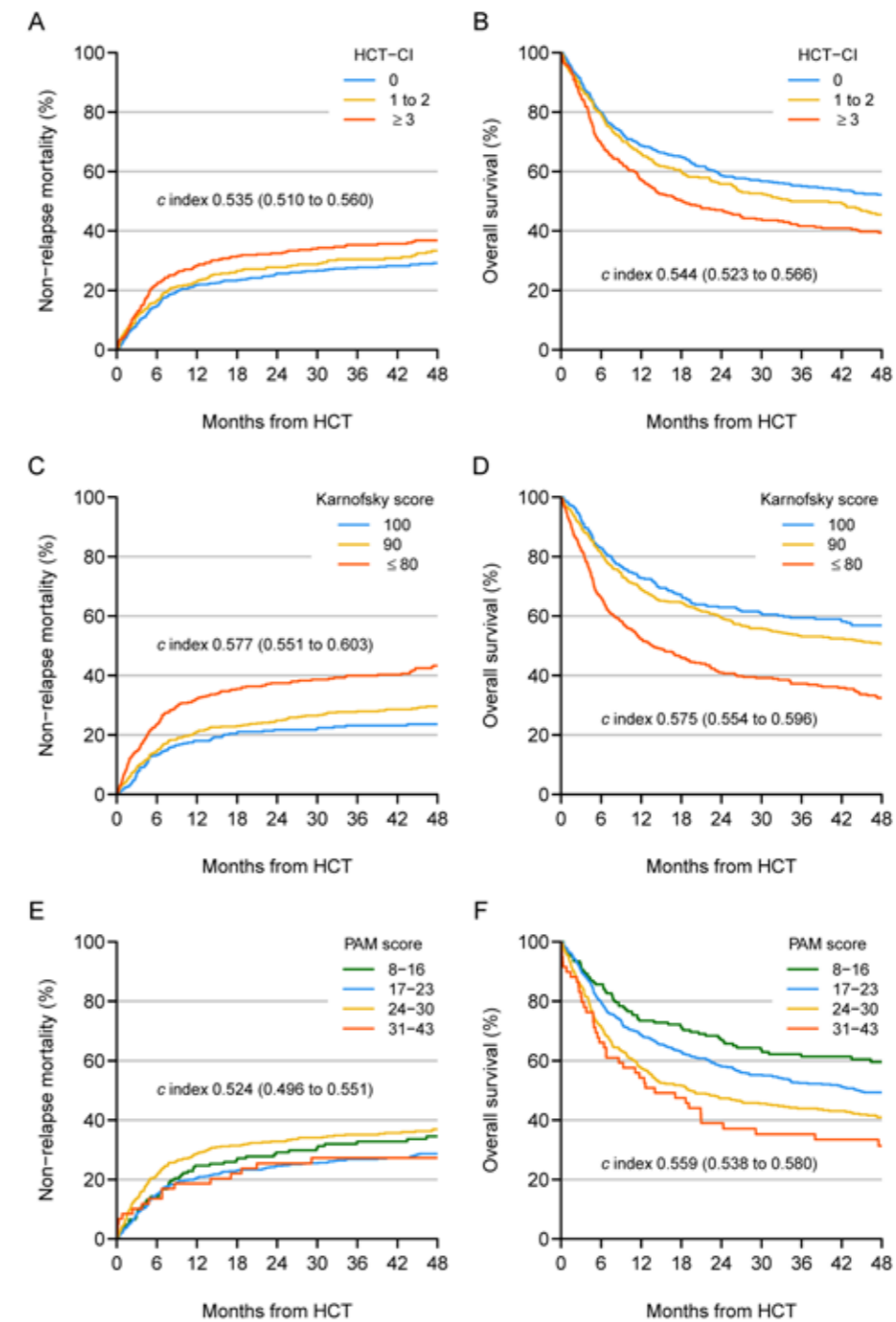
The c-index for HCT-CI score, HCT-CI/Age score and PAM were lower than for Karnofsky score meaning that the scores did not predict better the NRM and the OS than Karnofsky score. Furthermore, PAM score did not predict NRM but was able to predict OS [See **Figure 1**].

In multivariate analysis including age, disease risk, conditioning, HCT-CI and KS, age ≥ 70 (HR 1.89, 95%CI 1.14-3.12, $p=0.013$; HR 1.63, 95%CI 1.09-2.45, $p=0.018$), HCT-CI ≥ 3 (HR 1.31, 95%CI 1.02-1.68, $p=0.033$; HR 1.31, 95%CI 1.08-1.59, $p=0.006$) and KS ≤ 80 (HR 2.08, 95%CI 1.57-2.76, $p<0.0001$; HR 1.75, 95%CI 1.41-2.17, $p<0.0001$) were statistically significantly associated with respectively increased risks for NRM and with a decreased OS. Disease risk and intensity of conditioning regimens had no significant influence on outcomes.

Conclusion:

Our study showed on a large homogeneous population of MDS patients the ability of the different comorbidities scoring system to predict toxicity and survival outcomes after HSCT. Among them, Karnofsky score was the most powerful predictive tool. Integration of disease's features and type of transplant procedure to the patient's risk profile assessment is crucial to refine predictive models.

Image 1:



004

ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR PATIENTS OVER 60 YEARS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA: A SINGLE CENTER DONOR COMPARISON

Raynier Devillier^{*1}, Samia Harbi¹, Jérôme Rey¹, Aude Charbonnier¹, Colombe Saillard¹, Angela Granata¹, Evelyne D'incan¹, Catherine Faucher¹, Claude Lemarie¹, Feazeh Legrand¹, Boris Calmles¹, Valerio Maisano¹, Thomas Pagliardini¹, Bilal Mohty¹, Sabine Fürst¹, Christian Chabannon¹, Pierre-Jean Weiller¹, Norbert Vey¹, Didier Blaise¹

¹Institut Paoli Calmettes, Marseille, France

Abstract:

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) is a curative option for patients with AML. However, most of them are diagnosed over 60 years of age, limiting in part the possibility of intensive treatment. In addition, advanced age is frequently associated with less probability to identify an available matched related donor among siblings (MSD), decreasing again the access to curative treatment. Unrelated donor (UD) Allo-HSCT is an alternative but is associated with higher morbidity, especially related to higher incidence of graft-versus-host disease. More recently, haplo-identical related donor (HRD) Allo-HSCT was developed as a valid option in the absence of a matched donor; still, many investigators reluctantly consider this alternative in elderly patients, anticipating higher morbidity. We here report a single institution comparative evaluation of our HRD vs MSD or UD Allo-HSCT transplant program for patients ≥ 60 .

Inclusion criteria were:

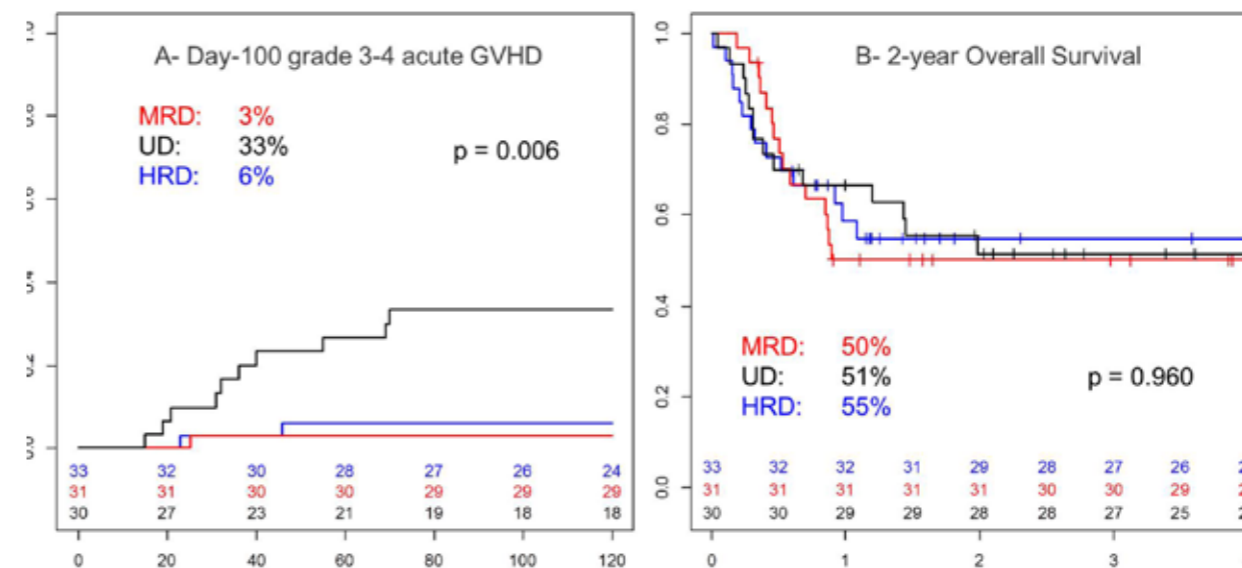
Age ≥ 60 years; first Allo-HSCT from 2011 to 2016 for AML in a single center; Allo-HSCT from MSD, UD or HRD. All types of conditioning regimens, GVHD prophylaxis and graft source were included.

We retrospectively analyzed 94 consecutive patients who matched inclusion criteria, with a median age of 65 years (range: 60-73). Cytogenetics was intermediate and unfavorable in 61 (65%) and 28 (30%) patients, respectively. Eighty patients (85%) were transplanted in complete remission (CR), mostly first CR (66/80). Hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) was ≥ 3 in 52 patients (55%). Conditioning regimens varied from non-myeloablative (NMAC, low dose TBI, no busulfan), to reduced (RIC, busulfan total dose of 260 mg/m²) or myeloablative intensity (MAC, busulfan total dose ≥ 390 mg/m²) in 13 (14%), 71 (76%) and 10 (11%) patient, respectively. Patients were transplanted with MSD (N=31, 33%), UD (N=30, 32%, 27 HLA-10/10 UD and 3 HLA-9/10 UD) and HRD (N=33, 35%). Patients transplanted with a HRD had more frequently refractory disease (MSD vs. UD vs. HRD: 13% vs. 7% vs. 24%, $p=0.037$) and more frequently received NMAC regimen (MSD vs. UD vs. HRD: 13% vs. 0% vs. 27%, $p=0.007$). Post-transplantation cyclophosphamide was used as GVHD prophylaxis for all HRD Allo-HSCT while most of remaining patients were given 5 mg/kg total dose of ATG. Cytogenetics and HCT-CI were equally distributed across the donor groups. Median follow up was 26 months (range: 4-77).

The cumulative incidence of grade 3-4 acute GVHD was significantly higher after UD Allo-HSCT compared with MSD or HRD Allo-HSCT (day-100: MSD vs. UD vs. HRD: 3% vs. 33% vs. 6%, Gray-test $p=0.006$, **Figure 1A**). No difference was observed in the cumulative incidence of extensive chronic GVH (2-year: MSD vs. UD vs. HRD: 17% vs. 27% vs. 16%, Gray-test $p=0.487$). The cumulative incidence of non-relapse mortality (NRM) and relapse (CIR) at 2 years were not significantly different according to donor type (NRM: MSD vs. UD vs. HRD: 19% vs. 27% vs. 24%, Gray-test $p=0.709$; CIR: MSD vs. UD vs. HRD: 32% vs. 25% vs. 25%, Gray-test $p=0.411$). Finally, we found similar progression free survival (PFS) and overall survival (OS) in the 3 donor groups (PFS: MSD vs. UD vs. HRD: 48% vs. 48% vs. 50%, Log rank-test $p=0.865$; OS: MSD vs. UD vs. HRD: 50% vs. 51% vs. 55%, Log rank-test $p=0.960$, **Figure 1B**). Interestingly, both HCT-CI (< 3 vs. ≥ 3) and age (< 65 vs. ≥ 65 years) failed to predict differential NRM.

We conclude that in the specific setting of patients ≥ 60 years transplanted for AML, the use of HRD is not associated with unfavorable outcome compared with MSD and UD, confirming that it is a valuable alternative for patients without HLA-matched donors. Moreover, Allo-HSCT from a familial donor (MSD or HRD) apparently results in a lower incidence of acute GVHD. Thus, we consider that there is no evidence for limiting the access to Haplo-SCT in elderly patients with AML who need transplantation, and that HRD favorably compares with UD in absence of MSD.

Image 1:



005

NK-CELL ALLOREACTIVITY IS ASSOCIATED WITH ACUTE GVHD AND DECREASED RELAPSE INCIDENCE AFTER T-REPLETE HAPLO-IDENTICAL ALLO-TRANSPLANT WITH HIGH-DOSE POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE

*Christelle Retiere*¹, Catherine Willem¹, Nolwenn Legrand¹, Thierry Guillaume², Katia Gagne¹, Pierre Peterlin², Alice Garnier², Marie-Christine Béné², Amandie Lebourgeois², Patrice Chevallier²*

¹Etablissement Français du Sang, ²CHU de Nantes, Nantes, France

Abstract:

Background:

NK cells express activating (act) and inhibitory (inh) receptors, which recognize MHC class-I alleles, termed «Killer cell Immunoglobulin-like Receptors» (KIRs). Previous clinical data from haplo-identical T-cell-depleted allotransplant have demonstrated that donor vs recipient NK cell alloreactivity (or KIR/HLA incompatibility, KIR/HLA inc) plays a major role as effectors against acute myeloid leukemia (AML). Recently, T-replete haplo-transplant using high-dose post-transplant cyclophosphamide (PTCY) has been a revolution in the field as it is associated with good rate of engraftment and very low incidence of severe acute and chronic GVHD.

Methods:

The main objective of this prospective study was to study the impact of NK alloreactivity after T-replete haplo-transplant using PTCY. The Baltimore conditioning regimen (Luznik, 2008) was used for lymphoid malignancies while fludarabine as part of this regimen was replaced by clofarabine (Clo-Baltimore) for patients with myeloid malignancies.

KIR/HLA inc were studied between donor and recipient considering various act and inh KIR receptors. We then studied the correlation between the presence of KIR/HLA inc and inh KIR/HLA inc and the occurrence of GVHD and relapse post-transplant. Finally, we compared reconstitution of various NK cell subsets (KIR2DL3, KIR2DL1, NKp46+2B4-, NKp46-2B4+, NKG2A+) between cases with or without acute GVHD, KIR/HLA inc, and between Baltimore vs Clo-Baltimore patients. For this purpose, peripheral blood samples were collected at days+10, +20, +30, +60 and +90/100 post-transplant. All patients gave informed consent.

Results:

Between August 2014 and March 2017, 34 patients (males n=23, median age: 62.5 years) were included in the study. Twelve cases received a Baltimore regimen vs 22 a Clo-Baltimore regimen. All patients except

one received peripheral blood stem cell as source of graft. 56% and 14.7% of patients developed grade 2-4 and 3-4 acute GVHD, respectively, at a median of 35 days post-transplant. In July 2017, 9 patients had relapsed and 10 are dead. No differences were observed in terms of acute GVHD incidence, relapse or deaths between Baltimore and Clo-Baltimore sub-groups.

KIR/HLA inc was documented in 17 cases of whom 13 presented with acute grade 2-4 while it was only 6/17 cases among patients with no KIR/HLA inc ($p=0.001$). The same was observed when considering only inhKIR/HLA inc ($n=11/13$ vs $n=8/21$, $p=0.006$). Conversely, relapse was less frequent in patients with KIR/HLA inc ($n=2/17$ vs $n=7/17$, $p=0.05$). However, incidence of relapse was similar between patients developing GvHD ($n=5/19$) vs no ($n=4/15$), suggesting that decreased incidence of relapse was not due to GVHD but was related to KIR/HLA inc.

The proportions of NK cells at each kinetic point considered after transplant were similar regardless of GVHD, KIR/HLA inc, or conditioning. Phenotypic analyses of NK cell subsets showed that patients developing GVHD had higher mature/activated NKp46+2B4- and NKG2A+NK cells at day +20 post-transplant. The proportion of KIR2DL3+ NK cells was also significantly higher in absence of KIR/HLA inc at day+30, in contrast to KIR2DL1+ NK cells that were similar between each sub-groups at any time considered.

Conclusion:

KIR/HLA inc are associated with acute GVHD and decreased relapse incidence after T-repleted haplo-identical allotransplantation using PTCY. NKp46+2B4- and NKG2A+NK cells were significantly higher in cases developing GVHD at day+20, suggesting a role of these activated NK cells in the occurrence of GVHD. Also, KIR/HLA inc impact the phenotypic NK cell reconstitution and may favor NK cell expansion with better leukemic effect. These results may be of crucial importance regarding the selection of haplo-donor.

006

PROPHYLACTIC DONOR LYMPHOCYTE INFUSIONS AFTER HAPLOIDENTICAL HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR HIGH RISK HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: A RETROSPECTIVE BICENTRIC ANALYSIS OF SERIAL INFUSIONS OF INCREASING DOSES OF CD3+ CELLS

Raphaël Cauchois^{*1}, Luca Castagna², Samia Harbi¹, Angela Granata¹, Catherine Faucher¹, Claude Lemarie¹, Feazeh Legrand¹, Boris Calmles¹, Valerio Maisano¹, Sabine Fürst¹, Stefania Bramanti², Christian Chabannon¹, Pierre-Jean Weiller¹, Didier Blaise¹, Raynier Devillier¹

¹Institut Paoli Calmettes, Marseille, France, ²Humanitas Cancer Center, Rozzano, Italie

Abstract:

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) is a curative option for hematological malignancies. While many procedures have strongly improved outcome after Allo-HSCT by reducing procedure-related toxicity and mortality, disease recurrence remains the major concern. Prophylactic donor lymphocyte infusion (pDLI) is more and more used after Allo-HSCT, with the goal to reduce relapse incidence but may be limited by the risk of developing Graft versus Host Disease (GVHD). The risk of haploidentical DLI-associated GVHD might be increased as compared to HLA-matched DLI. While curative DLI has been assessed for the treatment of hematological relapse after Haplo-SCT, outcomes related to prophylactic DLI has not been evaluated in the setting of Haplo-SCT using post-transplant Cyclophosphamide.

We analyzed all consecutive patients who received pDLI after Haplo-SCT for hematological malignancies with intermediate or high risk of relapse at 2 collaborative centers. pDLI was defined by the infusion of donor lymphocytes in the absence of evidence of hematological relapse or positive minimal residual disease (MRD), the presence of a full donor T-cell chimerism (> 98%) and the absence of previous G 2-4 aGVHD or cGVHD. An escalating dose [CD3+ cells/kg] schedule was used as follow: DLI n°1 = 1×10^5 /kg, DLI n°2 = 5×10^5 /kg and DLI n°3 = 2.5×10^6 /kg.

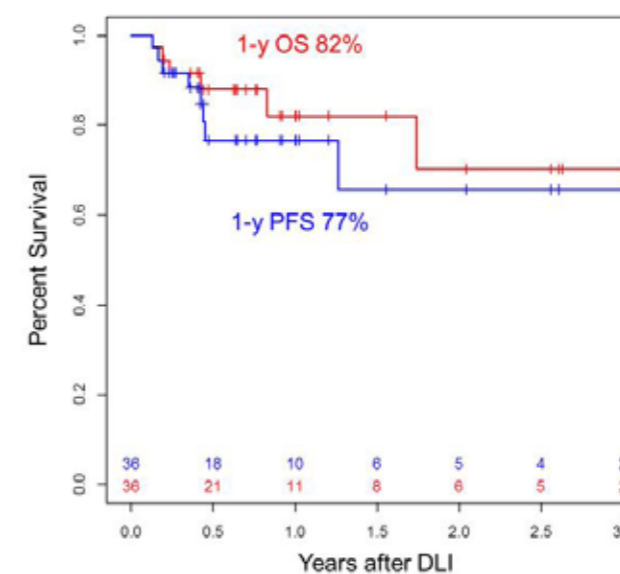
We retrospectively analyzed 36 patients with a median age of 58 years (range 25-75). Patients were mostly transplanted for acute leukemia or myelodysplastic syndrome (75%) or lymphoma (17%); 7 patients (19%) had active disease at the time of Haplo-SCT. Disease risk index was high or very high in 10 patients (28%). Most patients received peripheral blood stem cells as graft source ($n=31$; 86%), and a conditioning regiment

including thiotepea, busulfan, and fludarabine ($n = 24$; 67%). All patients received post transplantation cyclophosphamide as part of GVHD prophylaxis. Patients received 1 ($n = 19$; 53%), 2 ($n = 13$; 36%) or 3 ($n = 4$; 11%) pDLI at a median time of 109 days (range 70 to 227) between Haplo-SCT and the first prophylactic DLI. Median follow-up after pDLI was 9 months (range 2-56).

One-year cumulative incidence of requiring-systemic steroids GVHD was 34%. There were 9 chronic GVHD (6 moderate + 3 severe forms according to NIH classification), and 2 acute GVHD (both grade II according to Glucksberg classification). Only 1 patient relapsed despite the occurrence of acute GVHD. Non-relapse mortality at 1 year after pDLI was 9%. Causes of non-relapse death were GVHD ($n=2$) and sepsis without GVHD ($n=1$). The cumulative incidence of relapse at 1 year after pDLI was 14%. One-year overall survival and progression-free survival were 82% and 77%, respectively.

We conclude that pDLI is feasible after Haplo-SCT. As previously described in the setting of HLA-matched Allo-HSCT, GVHD after pDLI is frequent, but severe forms are observed only in few patients, leading to very low GVHD-related death. Taking into account the high disease risk of the population, relapse rate and survivals after pDLI are promising, justifying the prospective evaluation of pDLI in further randomized prospective studies.

Image 1:



007

COMPARAISON DE L'UTILISATION D'UN GREFFON DE MOELLE OSSEUSE OU DE CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES DANS LES GREFFES HAPLOIDENTIQUES AVEC CYCLOPHOSPHAMIDE POST-GREFFE: ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE LA SFGM-TC SUR 176 PATIENTS

Nathalie Jacque^{*1}, Jérôme Lambert², Ibrahim Yakoub-Agha³, Reza Tabrizi⁴, Mauricette Michallet⁵, Éric Deconinck⁶, Sylvain Thepot⁷, Mathieu Meunier⁸, Felipe Suarez⁹, Amandine Charbonnier¹⁰, Pascal Turlure¹¹, Patrice Ceballos¹², Gaele Guillerme¹³, Gérard Michel¹⁴, Nathalie Contentin¹⁵, Tony Marchand¹⁶, Lionel Mannone¹⁷, Jean-Hugues Dalle¹⁸, Jean-Valère Malfuson¹⁹, Bruno Lioure²⁰, Régis Peffault De Latour²¹, Marie-Thérèse Rubio²², Stéphanie NGuyen²³

¹Service Hématologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, ²Service de biostatistique, Paris, ³Hématologie, CHRU Lille, Lille, ⁴Service Hématologie, Bordeaux, ⁵Service Hématologie, Lyon, ⁶Service Hématologie Hôpital Jean Minjot, Besançon, ⁷Service Hématologie CHU Angers, Angers, ⁸Service Hématologie CHU Grenoble, Grenoble, ⁹Service Hématologie Hôpital Necker, Paris, ¹⁰Service Hématologie, Amiens, ¹¹Service Hématologie, Limoges, ¹²Service Hématologie, Montpellier, ¹³Service Hématologie, Brest, ¹⁴Service Hématologie Hôpital de la Timone,

Marseille, ¹⁵Service Hématologie Centre Henri Bequerel, Rouen, ¹⁶Service Hématologie CHU Rennes, Rennes, ¹⁷Service Hématologie, Nice, ¹⁸Service Hématologie Hôpital Robert Debré, Paris, ¹⁹Service Hématologie Hôpital Percy, Clamart, ²⁰Service Hématologie, Strasbourg, ²¹Service Hématologie-Transplantation, Hôpital Saint-Louis, Paris, ²²Service Hématologie, Nancy, ²³Service Hématologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Introduction :

L'utilisation de cyclophosphamide post-transplantation (Cy-PT) a considérablement diminué l'incidence de GVH et la TRM après allogreffe de CSH haplo-identique. Ces bons résultats ont été initialement décrits avec un conditionnement réduit (RIC) et un greffon de moelle osseuse (MO). Cependant, l'utilisation d'un greffon de cellules souches périphériques (CSP) est de plus en plus répandue pour sa facilité d'obtention et il n'y a pas de consensus quant au greffon préférentiel à utiliser dans cette situation. Nous avons conduit une étude rétrospective au sein de la SFGM-TC comparant le devenir des patients en fonction du type de greffon reçu.

Patients et méthodes :

Entre mai 2012 et décembre 2015, 176 patients dans 21 centres ont été allogreffés en haplo-identique pour une hémopathie maligne. Nous avons comparé le devenir des patients ayant reçu un greffon de CSP (n=87) à celui de ceux ayant reçu un greffon médullaire (n=89). L'âge médian à la greffe était de 44 ans (2,5-72). Cent treize (64%) patients avaient une hémopathie myéloïde, 19 (11%) une LAL et 44 (25%) une hémopathie lymphoïde. Les patients recevaient l'association anticalcineurine et mycophenolate comme prophylaxie de la GVH dans 94 % des cas. Tous les patients ont reçu 100mg/Kg de Cy-PT.

Résultats :

Les deux groupes (MO et CSP) étaient comparables pour l'âge, le statut à la greffe, le type de conditionnement (RIC pour 71% des MO et 80% des CSP), le statut sérologique du CMV et l'incompatibilité ABO. Le sérum anti-lymphocytaire a été utilisé uniquement dans le groupe CSP (19 patients). Les patients du groupe CSP avaient un score DRI (disease risk index) plus élevé. Le taux de cellules CD34⁺ et CD3⁺ étaient plus élevés pour les greffons de CSP (en médiane 2.64x10⁶ CD34/Kg et 26 x10⁶ CD3/Kg pour la MO et 6.03x10⁶ CD34/Kg et 191 x10⁶ CD3/Kg pour les CSP). Le suivi médian était de 281 jours (6-1851). En analyse univariée, le nombre de patients ayant une reconstitution granuleuse (PNN>0.5G/L) et plaquettaire (>50 G/L) n'était pas significativement différent dans les 2 groupes (91% et 75% vs 96% et 75% pour MO vs CSP respectivement). Cependant, la durée médiane de reconstitution des PNN était plus longue avec un greffon de MO (20 jours (13-59) vs 18 jours (13-45), p=0.004). La durée médiane de reconstitution des plaquettes n'était pas différente (30 jours (17-250) vs 24 jours (13-52) pour la MO et les CSP respectivement, p=0.14). Les patients ayant eu une reconstitution des PNN avaient reçu des greffons plus riches en cellules CD3⁺ (p=0.007). À 1 an, la survie globale (OS), la survie sans progression (PFS) et le taux de rechute étaient comparables dans les deux groupes (OS= 64% vs 53% (p=0.1), PFS= 53% vs 46 % (p=0.17) et taux de rechute 28% vs 34% (p=0.19) pour la MO et les CSP respectivement). Le taux de GVH aiguë et chronique n'était pas différent en fonction du greffon (GVH aiguë II-IV= 18% vs 28% (p=0.09) et GVH aiguë III-IV = 7% vs 9% (p=0.48), GVH chronique=13% vs 15% (p=0.6) pour la MO et les CSP respectivement). Au total, la survie sans GVH et sans rechute (GRFS) à 1 an était similaire (48% pour MO et 37% pour CSP (p=0.09). Cependant, le risque de GVH aiguë II-IV était corrélé au taux de cellules CD3⁺ dans le greffon (p=0.049). Un score DRI élevé et une maladie non contrôlée à la greffe avaient un effet péjoratif sur l'OS, la PFS, la rechute, la GRFS et la reconstitution plaquettaire. Les patients CMV+ avaient une moins bonne GRFS.

Conclusion :

Dans cette étude rétrospective, l'utilisation d'un greffon de MO ou de CSP n'impacte pas le devenir des patients allogreffés en haplo-identique avec Cy-PT avec un conditionnement de type RIC majoritairement. Les greffons de CSP contenaient plus de cellules CD3⁺ et CD34⁺ et la reconstitution des PNN était plus rapide qu'avec la MO. Un taux élevé de CD3⁺ augmentait le risque de GVH aiguë II-IV. Une étude prospective randomisée serait nécessaire pour valider ces résultats, notamment avec des conditionnements MAC.

LIFE EXPECTANCY IN LONG-TERM SURVIVORS TRANSPLANTED FOR MYELOFIBROSIS: A REGISTRY STUDY FROM THE CHRONIC MALIGNANCIES WORKING PARTY OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION

Marie Robin^{*1}, Liesbeth de Wreede², Christine Wolschke³, Johannes Schetelig⁴, Dirk Jan Eikema², Maria Teresa Van Lint⁵, Nina Simone Knelange², Dietrich Beelen⁶, Arne Brecht⁷, Dieter Niederwieser⁸, Anthony Vitek⁹, Lothar Kanz¹⁰, Renate Arnold¹¹, Jürgen Finke¹², Liisa Volin¹³, Ibrahim Yakoub-Agha¹⁴, Arnon Nagler¹⁵, Xavier Poiré¹⁶, Herman Einsele¹⁷, Patrice Chevallier¹⁸, Ernst Holler¹⁹, Per Ljungman²⁰, Stephen Robinson²¹, Peter Greger²², Yves Chalandon²³, Nicolaus Kroeger³

¹Hôpital Saint-Louis, Paris, France, ²EBMT Leiden office, Leiden, Pays-bas, ³University Hospital Eppendorf, Hamburg, ⁴University Hospital, Dresden, Allemagne, ⁵Ospedale San Martino, Gènes, Italie, ⁶University Hospital, Essen, ⁷University Hospital, Wiesbaden, ⁸University Hospital, Leipzig, Allemagne, ⁹Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Tchéque, République, ¹⁰University Hospital, Tübingen, ¹¹University Hospital, Berlin, ¹²University Hospital, Freiburg, Allemagne, ¹³University Hospital, Helsinki, Finlande, ¹⁴CHU, Lille, France, ¹⁵Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israël, ¹⁶Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique, ¹⁷Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Allemagne, ¹⁸CHU, Nantes, France, ¹⁹University Hospital, Regensburg, Allemagne, ²⁰Karolinska University Hospital, Stockholm, Suède, ²¹Bristol Oncology Centre, Bristol, ²²University Hospital, Heidelberg, Allemagne, ²³Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse

Background:

Myelofibrosis is a rare hematological malignancy which can be cured by hematopoietic stem cell transplant (HSCT) and many studies are showing that 3 to 5-year survival after HSCT is between 45 to 70% in relative standard condition (chronic phase disease, HLA matched donor). Relapse and transplant-related mortality are more frequent the first 2 years post HSCT. To optimize the long-term management of these patients, we raised the question of long-term outcome in patients surviving in remission at least 2 years after HSCT. Furthermore, that's a recurrent question from the patient to know if his life expectancy can reach the general population one many years after transplant.

Method:

From the EBMT registry, patients transplanted from 1995 to 2014 with a diagnosis of primary or secondary myelofibrosis even if the disease was transformed into acute myeloid leukemia (AML) at any point before the transplant were included. Only countries performing at least 20 transplants for this indication during the period were included. Among the 2461 patients from 15 countries fulfilling these criteria, 1245 and 650 were alive at 2 and 5 years, respectively. Overall survival was compared to an age, sex, year and country matched population. Excess mortality was defined as the difference between the observed mortality in the myelofibrosis patients and the mortality in a matched population and represents mortality specifically due to myelofibrosis and its treatment. Multivariable cox models for excess mortality were calculated for all patients, patients alive at the 2 and at the 5 year landmarks after transplant.

Results:

Median age at time of transplant was 55 years (from 19 to 76 years); 1906 (77%) patients had primary myelofibrosis, 421 (17%) secondary myelofibrosis and 134 (6%) were transformed into acute myeloid leukemia (AML) at time of transplant. A reduced intensity conditioning regimen was used in 1503 (63%) patients and the majority of patients (87%) received peripheral blood stem cell transplant. 1024 (43%) patients were transplanted from an HLA-matched sibling donor. The majority of events (death, relapse) occurred the first 2 years of transplant. Two-year cumulative incidence of relapse and non-relapse mortality was 23% (95%CI: 21-25%) and 26% (95%CI: 25-28%). The multivariable Cox model for the excess mortality for the whole cohort (without landmark) finds that myelofibrosis transformed into AML (HR: 1.7, p<0.0001), irradiation in regimen (HR 1.3, p=0.002), the use of a non-HLA matched sibling donor (HR 1.3, p<0.0001) and the age (p<0.0001) were all significantly associated with a worse survival. On the other hand, female gender was associated with an improved outcome (HR 0.9, p=0.055).

We also analyzed long-term outcome after the 2 and 5 year landmarks. Survival at 8 years for patients alive 2 years after transplant was 69% representing an excess of mortality as compared to the matched population (**Figure 1**). 5-year survival for patients alive 5 years after transplant was 84% (**Figure 2**). With the 5-year landmark, cumulative incidence of relapse was 13% and non-relapse mortality was 8% 5 years later. Regarding primary causes of deaths with the 5-year landmark, there were 24 relapses/progressions from the primary disease, 13 other malignancies, 12 GVHD, 13 infections, 1 toxicity and 17 unknown causes. In patients alive at the 2 year landmark, female gender was strongly associated with a better outcome (HR 0.7, $p=0.018$), as well as the advancing age (HR 1.03, $p<0.0001$). None of the other risk factors had a significant effect in this landmark population. In patients alive at the 5 year landmark, gender (HR: 0.4, $p=0.026$) and age (HR: 1.04; $p=0.028$) were confirmed as associated independently with a better outcome (HR 0.44). **Figure 3 and 4** show overall survival by age and recipient gender, compared to the respective matched populations.

Conclusion:

Long-term analysis in patients transplanted for myelofibrosis shows that there is still an excess mortality as compared to matched population but this excess of mortality is lower in younger patients and in women. Variables related to transplant procedures (type of donor, TBI) are no more risk factors for long-term outcome.

009

MIXED CHIMERISM OF BONE MARROW CD34⁺ SORTED CELLS AFTER MATCHED OR HAPLOIDENTICAL ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR MYELOID MALIGNANCIES IS PREDICTIVE OF RELAPSE

*Yannick Le Bris*¹, Audrey Menard¹, Thierry Guillaume², Pierre Peterlin², Alice Garnier², Amandine Le Bourgeois², Philippe Moreau², Mohamad Mohty², Marie C Béné¹, Patrice Chevallier¹*

¹Hematology Laboratory, Nantes University Hospital, ²Department of Hematology, Nantes University Hospital, Nantes, France

Introduction:

The assessment of donor chimerism after allogeneic stem cell transplantation (ASCT) is a useful tool to monitor engraftment and predict relapse. The detection of mixed donor chimerism in CD34⁺ sorted cells from ASCT patients has been reported in small series in the literature (Bornhäuser M et al. Haematologica. 2009; Hoffmann JC et al. Ann Hematol. 2014) to be sensitive to detect relapse. Investigating these progenitors could indeed allow to suspect an upcoming relapse earlier than assessing chimerism in whole blood (WB) or sorted WB CD3⁺ T-cells. We report on the predictive impact on survival of chimerism assessment in CD34⁺ sorted cells from patients' bone marrow (BM) on day +90 after matched or haploidentical ASCT.

Patients, materials and methods:

All ASCT recipients (n=168), between October 2009 and April 2017, treated for acute myeloblastic leukemia (n=115) or chronic myeloid disease (n=53) were reviewed, focusing on those having benefited from CD34⁺ chimerism assessment in BM around day +90 (50-150). The 20 cases of relapse before this evaluation were excluded. A cohort of 148 grafts was retrieved, and 145 were informative with enough cells for DNA extraction after magnetic CD34⁺ cell-enrichment.

Chimerism was assessed by quantitative PCR using specific donor/recipient markers (Alizadeh et al. Blood, 2002). Data from chimerism assessed on CD3⁺ sorted cells or whole blood, performed at the same period, were also retrieved. Receiving Operator Characteristics (ROC) curves were drawn based on the presence or absence of relapse. No significant threshold appeared for CD3⁺ cells chimerism but a threshold of 95% was retained by convention. Conversely good specificity was obtained with a 95% threshold for whole blood (86%) and 80% for CD34⁺ sorted cells (97%). Event-free survival (EFS) was calculated from the date of the ASCT until the date of either relapse, progression, death or last news. Overall survival (OS) was calculated from the date of ASCT until the date of death or last news.

Results:

The whole cohort comprised 57% of males and had a median age of 60 years old (24-74) at the time of ASCT. Reduced-intensity (RIC), myeloablative (MAC) or sequential (SEQ) conditioning was used in 82%, 12% and 6% of the cases respectively. Donors were familial (73%), from registry (70%) or unrelated cord blood (5%). Post-transplant cyclophosphamide (PTCY) was used in 31 procedures (22 haploidentical-ASCT and 9 matched donors). The median follow-up of the cohort was 13 months (1-88) and the rates of relapse and death were 29% and 24% respectively.

The 95% threshold for WB and WB CD3⁺ chimerisms had no impact on neither EFS nor OS.

Conversely, full donor chimerism (>80%) was observed in CD34⁺ cells in 91% and 86% of all cases and PTCY procedures respectively (P=0.4) with 91% for haploidentical ASCT. Full CD34⁺ engraftment was observed in 91% of the cases after MAC, 93% after RIC and only 67% after SEQ ($p=0.03$, yet no difference between MAC and RIC). The presence of a mixed CD34⁺ chimerism was associated with more relapses (77% vs 25%, $p<10^{-4}$) in the whole group as well as when considering only PTCY procedures (75% vs 31%) or haploidentical grafts (100% vs 30%) although this did not reach statistical significance because of the small size of these subgroups. The presence of a mixed CD34⁺ chimerism at day+90 was associated with a significantly worse EFS (median: 5 vs 79 months, HR 0.2 [95%CI: 0.06-0.6] $p<10^{-4}$) and OS (median: 12 months vs not reached (NR), HR 0.4 [95%CI: 0.1-1.1] $p=0.007$). Of interest, patients who received ASCT while not in complete remission had a better EFS (median NR vs 5 months, HR 3.1 [95%CI: 1.1-9.2] $p=0.005$) if they achieved a full CD34⁺ chimerism at day +90.

Discussion:

In this large series, the feasibility of BM CD34⁺ cells' sorting at day +90 after ASCT appears highly feasible with 98% of informative patients. BM CD34⁺ cells chimerism stands out as a more robust marker than CD3⁺ or whole blood chimerism to predict relapse when using the 80% threshold determined here. It could be of value to decide whether or not to prescribe donor lymphocytes infusions as ASCT consolidation. Moreover, since CD34⁺ mixed chimerism appears here of high predictive value for relapse, it could be used as a surrogate prognostic factor for patients without minimal residual disease molecular markers. Finally, of interest, this marker is valid whatever the type of donor, and can be used even after haploidentical ASCT and/or PTCY administration.

010

ANALYSIS OF THE IMPACT OF MISMATCHES AT HLA LOCI DRB3/4/5 ON OUTCOMES AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION FROM A SINGLE CENTER EXPERIENCE

*Florence Van Obbergh*¹, Nicolas Vanlangendonck², Aline van Maalen², Pascale Van Muylder³, Augustin Ferrant⁴, Catherine Lambert⁴, Éric Van Den Neste⁴, Dominique Latinne³, Xavier Poiré⁴*

¹Section of hematology, Hopital Jolimont, Haine Saint-Paul, ²Institut Roi Albert II, ³Cell Therapy Lab, ⁴Section of Hematology, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

Introduction:

Improvements in HLA typing have contributed to increase the rate of success after allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT). It is now recommended to favor a 10 out of 10 HLA matched (A-, B-, C, DRB1-, DQB1-) donor to avoid toxicities. The impact of low expression loci (LEL) such as DPB1 and DRB3/4/5 on outcomes has been evaluated in only a few studies, and guidelines remain scant.

Methods:

We retrospectively reviewed all unrelated allo-SCT performed at our institution between January 1998 and December 2016 and correlated outcomes with HLA-DRB3/4/5 and DPB1 status.

Results:

Two hundred and forty-one patients (139 male, 102 female) with hematological malignancies have been included. Median age at allo-SCT was 44,8 yrs (range 16-67 yrs). Most allo-SCT have been performed after

2008. The median year of transplant was 2012. The median survival for all patients was 62,1 months. Thirty-three percent of patients developed acute graft-versus-host disease (GVHD) and 35% chronic GVHD. The main cause of death was relapse/progression (n=64), followed by allo-SCT related toxicity (n=37). Time to relapse/progression was 14 months and median disease free survival was 24, 6 months.

Eighty-three patients (group 1) received a 9/10 mismatched unrelated donor graft. A DRB3/4/5 mismatch was present in 12 patients and had no impact on either outcomes or GvHD in this subgroup. We had 120 patients (group 2) with a 10/10 matched unrelated donor (MUD) but a DPB1 mismatch, including 21 patients with a concomitant DRB3/4/5 mismatch. Within those patients, cumulative incidence of acute GvHD was increased in patients without DRB3/4/5 mismatch compared to those with a mismatch (p=0.039) in univariate and multivariate analysis. There was a trend towards more chronic GvHD in patients without a DRB3/4/5 mismatch (univariate, p=0.11). Finally, group 3 included 38 patients with 12/12 MUD, including only 4 patients with DRB3/4/5 mismatch. In this small cohort, we found no impact of DRB3/4/5 on outcomes. Beside HLA, we found that high disease risk index (DRI) was significantly correlated with an increase of relapse/progression in univariate and multivariate analysis (p=0.05). The incidence of chronic GVHD was lower in the high DRI group (univariate, p=0.031). We found no significant relationship between overall survival or disease-free survival with a HLA DRB3/4/5 mismatch.

Conclusion:

HLA DRB3/4/5 mismatches were associated with less acute and chronic GvHD, without any impact on survival or relapse. Donor's choice should still be based on a 10/10 HLA matched donor, CMV status, gender and ABO mismatch. The weak and controversial impact of HLA-DRB3/4/5 on outcomes may be related to its highly variable expression on cell surface and to the low number of DRB3/4/5 mismatched donors included in this cohort.

011

LES DLI ET G-DLI ONT UNE EFFICACITÉ ET UNE TOLÉRANCE COMPARABLES EN SITUATION CURATIVE OU PRÉEMPTIVE

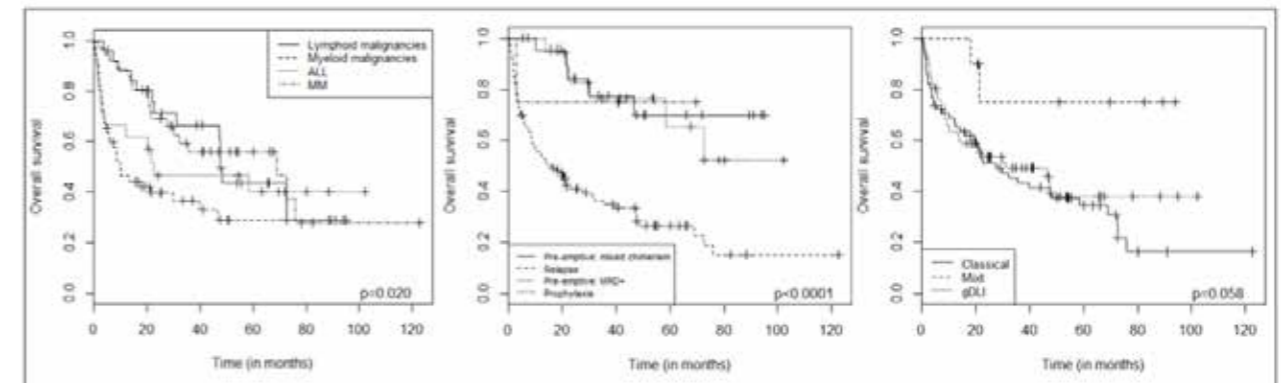
Sylvain Lamure*¹, Franciane Paul¹, Anne-Laure Gagez¹, Guillaume Cartron², Patrice Ceballos², Yosr Hicheri¹, Anne Sirvent³, Jérémy Delage¹, Lu Zhao-Yang⁴, Nathalie Fegueux¹, John De Vos⁵

¹Département d'Hématologie Clinique, ²CHU Montpellier, Montpellier, France, ³Département d'Onco-Hématologie Pédiatrique, ⁴Unité de Thérapie cellulaire, ⁵Institut de médecine régénératrice et biothérapies, CHU Montpellier, Montpellier, France

Votre abstract :

Nous avons conduit une étude rétrospective dans le but de comparer l'efficacité et la tolérance des lymphocytes issus d'excès de greffons hématologiques de cellules souches périphériques, congelés et utilisés comme DLI (gDLI) aux DLI classiques. Les dossiers de 140 patients ont été repris. Les hémopathies initiales étaient des hémopathies myéloïdes (n. 65), lymphoïdes (n. 27), des leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) (n. 21) et des myélomes (n.36). L'indication des DLI était un traitement de rechute (n. 95), un traitement préemptif (pour chimérisme mixte, n. 18, et maladie résiduelle détectable n. 23) et prophylactique (n. 4). Soixante quatre patients ont reçu des DLI classiques, 66 des gDLI et 10 ont débuté par des gDLI puis ont reçu des DLI classiques. Le taux de réponse était de 37,4%, la survie globale (OS) médiane de 21.8 mois et la survie à 5 ans de 29.7%. Une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) est survenue chez 47.9% des patients, dont 24.3% ont nécessité un traitement, 9.4% des patients sont décédés de toxicité. Il n'y avait pas de différence entre les groupes gDLI et DLI classique en terme de réponse (p. 0.31), d'OS (p. 0.8), de GVHD (p. 0,44), de GVHD traitée (p0.78) et de cause de mortalité (p. 0.14). Les facteurs associés à une mauvaise réponse étaient un chimérisme mixte à 3 mois, et une indication de DLI pour rechute. Les facteurs associés à une moins bonne survie étaient les hémopathies myéloïdes, et l'indication de DLI pour rechute. L'analyse dans les sous-groupes ne montrait pas de différence d'efficacité entre les 2 procédures dans les hémopathies lymphoïdes, myéloïdes, les LAL ou les myélomes. Il n'y avait pas non plus de différence selon l'indication de traitement curative ou préemptive. Les gDLI peuvent donc se substituer aux DLI classiques dans les hémopathies myéloïdes, lymphoïdes, les LAL ou les myélomes, dans un but curatif ou préemptif.

Image 1:



012

GVHD AFTER PBSC-HAPLOIDENTICAL STEM CELL TRANSPLANTATION (HA-PLO-SCT) WITH POST TRANSPLANTATION-CYCLOPHOSPHAMIDE (PT-CY)

Angela Granata*¹, Raynier Devillier¹, Stefania Bramanti², Sabine Furst¹, Faezeh Legrand¹, Samia Harbi¹, Catherine Faucher¹, Christian Chabannon¹, Claude Lemarie¹, Boris Calmels¹, Jacopo Mariotti², Valerio Maisano¹, Pierre-Jean Weiller¹, Luca Castagna², Didier Blaise¹

¹Institut Paoli Calmettes, Marseille, France, ²Humanitas Cancer Center, Rozzano (MI), Italie

Abstract:

T-cell replete Haplo-SCT using PT-Cy as GVHD part of prophylaxis has become a valid option to perform allogeneic transplantation in patients without an available HLA-matched donor. The absence of additional ex vivo procedure has participated to its increasing use in the field of transplantation. Because of HLA disparity, bone marrow (BM) was initially chosen as stem cell source, based on previous observations of lower incidences of GVHD after HLA-matched donor transplantation, when using BM graft as compared with G-CSF mobilized peripheral blood stem cells (PBSC). In contrast, use of PBSC may improve engraftment and disease control favoring larger adoption of the procedure. However, the use of PBSC graft for Haplo-SCT remains controversial. We here report our experience of PBSC Haplo-SCT using PT-Cy for hematological malignancies.

We selected patients (pts) with hematological malignancies who underwent Haplo-SCT using PT-Cy at 2 transplant centers from March 2012 to June 2016, using the following criteria: PBSC as graft source; first allogeneic transplantation; PT-Cy as part of GVHD prophylaxis. Patients with refractory acute leukemia who received sequential conditioning regimens were excluded. GVHD prophylaxis included PT-Cy (D+3 and D+4) in association with calcineurin inhibitors and MMF started from D+5.

The aim of this retrospective study was to provide a comprehensive description of GVHD following PBSC Haplo-SCT with PT-Cy. Beyond calculation of the cumulative incidence of both acute and chronic GVHD, we precisely describe GVHD features by grading organ involvement and severity. In addition, we assess the prevalence of GVHD and immunosuppressive treatment (IST) at 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 and 24 months after Haplo-SCT in disease free patients, as well as quality of life.

We retrospectively analyzed 181 consecutive pts with a median age of 60 years (19-73). Ninety-seven (54%) pts were affected by myeloid diseases, mostly (29%) AML. Disease risk index was high or very high in 47 pts (26%). Non-myeloablative conditioning regimen (low dose TBI + cyclophosphamide and fludarabine) was used in 92 pts (51%), while the remaining patients received busulfan-based conditioning regimen, with reduced and myeloablative doses in 67 pts (38%) and 21 (12%) pts, respectively.

The median CD34⁺ and CD3⁺ cells infused were 5.3 x 10⁶/kg (range, 1.5-18.1) and 280 (range, 38-704), respectively.

Median time to neutrophil recovery (ANC >500 x10⁶/L) was 21 days (range, 17-112) and 30 days (range, 10-394) to platelet recovery (PLT > 20 G x 10⁹/L).

Between 24-48 hours after donor stem cells infusion, 88% of recipients experienced fever with chills

(median temperature = 40,1°C). No microbiological proof of infection was found in most pts, while bacterial infection was identified in bloodstream culture in 9 % of pts.

Fever completely disappeared the day after the last PT-Cy infused dose in 79% of patients.

The incidence of grade II-IV and III-IV aGVHD was 23% and 8% at 100 days, respectively. Among patients who developed aGVHD, 58 (82%) presented with isolated skin involvement, while gut GVHD was responsible for most grade III-IV GVHD (16/20, 80%).

The cumulative incidence of cGVHD was 18% at 2 years. According to NIH classification, half of the patients who developed cGVHD presented with mild forms, without needing systemic treatment (mostly skin and mucosa involvement), while severe forms occurred in 3% of GVHD cases.

As shown in **Figure 1**, at 6 months post Haplo-SCT, IST was discontinued in 40% of disease-free patients. In addition, most patients who were disease-free at 2 years were living with no immunosuppressive treatment (98%) and no GVHD (94%).

At 2 years, NRM, relapse, PFS, OS and GRFS were 21%, 17%, 62%, 66% and 50%, respectively.

We conclude that PBSC Haplo-SCT using PT-Cy is a feasible procedure, with low incidences of severe forms of both acute and chronic GVHD. In addition, we pointed out that almost all surviving patients were living without GVHD and IST at 2 years, suggesting a preserved quality of life. Thus, as previously shown using BM as graft source, PT-Cy allows performing T-replete Haplo-SCT with low incidence of GVHD also using PBSC, with very low long term GVHD-related morbidity.

Image 1:

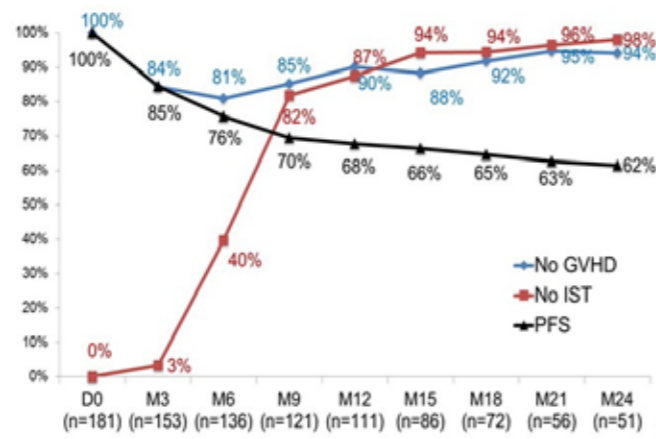


Figure 1

013

ELEVATED CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AT TIME OF ALLOTRANSPLANT DO NOT IMPACT SURVIVALS IN ADULT PATIENTS: A RETROSPECTIVE STUDY OF 194 CASES

Sophie Vantyghem¹, Thierry Guillaume¹, Pierre Peterlin¹, Alice Garnier¹, Amandine Le Bourgeois¹, Béatrice Mahé¹, Viviane Dubruille¹, Nicolas Blin¹, Pierre Gallas¹, Cyrille Touzeau¹, Thomas Gastinne¹, Anne Lok¹, Steven Le Gouill¹, Philippe Moreau¹, Marie-Christine Béné¹, Patrice Chevallier¹

¹CHU Nantes, Nantes, France

Background:

Cardiovascular events are complications responsible for morbidity and mortality after allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT). However, little is known regarding the impact on outcomes of cardiovascular risk factors at the time of allo-SCT in adult patients.

Patients and Methods:

The primary objective of this retrospective study was to examine the impact on overall (OS) and disease-free (DFS) survival of pre-transplant well-recognized cardiovascular risk factors in a large cohort of adult allo-SCT recipients. All adults (>18 years old) allotransplanted in our center between January 2011 and December 2014 (n=194) were eligible for the study. Of the numerous cardiovascular risk factors defined previously (Mahmood SS et al, Lancet 2014), ten were considered here. A point of 1 was attributed to each of them if present, allowing to build various scores for statistical analysis.

Results:

The cohort comprised 120 males and 74 females with a median age of 56 years old (range: 21-70). The initial disease was of myeloid lineage for 58% and lymphoid for 42%. Most of the patients were in complete remission (CR) at transplant (CR1 n=78, CR2 or more n=38, Partial remission (PR) 1 n=4, PR2 or more n=30, active disease n=44). Ninety-one patients had received a myeloablative conditioning regimen while 79 and 24 had received a reduced-intensity or a sequential regimen, respectively. Donors were as follows: sibling n=68, haplo-identical n=4, matched unrelated donor n=76, mismatched (9/10) unrelated donor n=19, unrelated cord blood n=27. Peripheral blood stem cells was the main source of graft (n=151) while 16 cases received bone marrow. All patients had a left ventricular ejection fraction >50% at the time of transplant. With a median OS of 66 months (95% CI 34-66), 2-year OS and DFS were 59.3% + 3.6 and 51% + 3.6, respectively, for the whole group. Overall incidences of grade 2-4 acute and chronic GVHD were 55% and 31% while overall incidences of relapse and NRM were 36% and 16%, respectively.

For each considered cardiovascular risk factor at transplant, the number of patients involved was as follows: male >50 years old (n=75)/female >60 years old (n=24), smoking activity (active or stopped within the last three years, n=86), overweight (BMI>25) and obesity (BMI>30) (n=85), hypertension (n=26), diabetes mellitus (n=7) and previous first-degree familial history of coronary disease (n=4). For factors characterizing dyslipidemia, these numbers were: total cholesterol >2 g/L n=95, total triglycerides >1.5 g/L n=98, HDL cholesterol <0.4g/L n= 67, and LDL-cholesterol >1.6g/L n=29).

In univariate analysis, HDL cholesterol below or above 0.4 g/L and active disease at transplant were the only factors significantly associated with lower 2 year OS (50.6%+/-6.1 vs 65.6%+/-4.5 vs, p=0.02; and 38.3%+/-7.6 vs CR: 68.3%+/-4.4 vs PR: 61%+/-8.5, p=0.001, respectively) and DFS (55.6%+/-4.7 vs 41.5%+/-6, p=0.04; and 28.7%+/-7.1 vs CR 59.1%+/-4.6 vs PR 51%+/-7.1, p=0.0002, respectively). However, in multivariate analysis, only the disease status at the time of transplant retained significance (OS: HR 1.7, 95%CI 1.3-2.24, p=0.0001; and DFS: HR 1.7, 95%CI 1.3-2.17, p=0.0001).

When considering various cardiovascular risk scores for statistical analysis, none were predictive of survivals in patients.

After transplant, the incidence of cardiovascular events was 8.2% (n=16/194) within the first year and 12.5% (n=16/127) for patients alive after one year. None of the patients died of cardiovascular disease.

Conclusion:

Elevated cardiovascular risk factors at the time of allo-SCT do not impact survivals in adult patients. Therefore, their presence should not lead to reconsider the procedure and may not make the patients at higher risk for allo-SCT.

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (CSH) CHEZ 52 PATIENTS ATTEINTS DE BÊTA THALASSÉMIE MAJEURE

Farida Tensaout^{*1}, Malek Benakli², Farih Mehdi¹, Rachida Belhadji¹, Nadia Rahmoune¹, Mounira Baazizi¹, Dina Ait Ouali¹, Hanane Bouarab¹, Sara Zerkout¹, Kahina Tarhi¹, Zohra Boukhenfouf³, Rose-Marie Hamladji¹, Redhouane Ahmed Nacer¹

¹Service d'Hématologie-Greffe de moelle osseuse CPMC, ²Service d'Hématologie-Greffe de moelleuse CPMC, Alger, ³Service de Pédiatrie, Rouiba, Algérie

Introduction :

L'allogreffe de CSH représente le seul traitement curatif de la bêta thalassémie majeure (TM). Les résultats sont excellents dans la situation de greffe à partir d'un donneur familial et quand elle est réalisée précocement avant l'installation des complications liées à la surcharge en fer (classe de Pesaro). Nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective portant sur 52 patients (pts) atteints de TM ayant bénéficié de cette procédure.

Matériels et méthodes :

Sur une période de 200 mois (du mois de juin 1999 à février 2016), 52 allogreffes de CSH (46 génoïdétiques et 06 phénoïdétiques) ont été réalisées chez 52 enfants atteints de TM ; l'âge médian est de 7 ans (4-15 ans) et le sex-ratio (M/F) 1,36; le nombre total de culots globulaires (CG) reçus par patient (pt) est en moyenne 68 (18 à 168) dont 32 pts (62%) ont reçu plus de 50 CG ; vingt-deux pts (42%) ont bénéficié d'une splénectomie. La chélation du fer est inadéquate chez 32 pts (62%); 23 pts (44%) ont un débord hépatique > 2 cm. Une fibrose hépatique est notée chez 36 pts (69%). Score de Pesaro : classe 1 (n :6), classe 2 (n :21) et classe 3 (n :25). Tous les pts ont reçu un conditionnement myéloablatif par une chimiothérapie seule : classe 1 et 2 (Misulban 500 mg/m² ou Busilvex en fonction du poids, Endoxan 200 mg/kg et Thymoglobuline 10 mg/kg) ; classe 3 (Misulban 14 mg/kg per os ou Busilvex en fonction du poids, Endoxan 120 mg/kg et Thymoglobuline 10 mg/kg), sang placentaire (SP) (Busilvex en fonction du poids, Thiotèpa 10mg/kg et Fludarabine 160 mg/m²). La prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) a associé le méthotrexate et ciclosporine (Seattle) et ciclosporine seule (sang de cordon). Les greffons sont des cellules souches périphériques (CSP) dans 43 cas (83%), avec un taux moyen de cellules CD34⁺ de 11,3 x10⁶/kg (3,93-37,90), médullaires (MO) dans 06 cas (cellules nucléées entre 2,84 et 7,5 x10⁸/kg) et 03 greffons SP dont le taux de cellules nucléées varie entre 1,8 et 5,7 x10⁷/kg. Au 31 mai 2017, le recul minimum est de 15 mois et maximum de 215 mois.

Résultats :

La durée moyenne d'aplasie est de 14 jours (9 à 23). Une maladie veino-occlusive (MVO) est observée chez 7 pts (13%), modérée dans 06 cas et sévère dans 01 cas. Neuf pts (18%) ont présenté un rejet de greffe documenté par le chimérisme, il est primaire chez 04 pts (3 CSP et 1 MO) et secondaire chez 05 pts (2 CSP et 3 MO). La prise du greffon est observée chez 45 pts (86%) dont 14 pts (31%) ont développé une GVH aiguë grade II-IV et 08/45 pts (24%) ont présenté une GVH chronique limitée (n :5) et extensive (n :3). Tous les pts ayant présenté une GVH aiguë ou chronique ont reçu un greffon de CSP. Douze pts (23 %) sont décédés dont 8 pts (15%) de TRM (infection précoce : 2, MVO: 1, GVH aiguë grade IV: 3, GVH chronique extensive : 1, accident iatrogène à la ciclosporine: 1), de rejet (n : 3) et autre cause (n :1). Quarante pts (77%) sont vivants, avec une médiane de suivi de 115 mois (15 à 215 mois), dont 37 (92%) sont en indépendance transfusionnelle (chimérisme complet dans 32 cas (80%) et mixte dans 05 cas (12 %) et 03 cas (08 %) sont en rejet de greffe avec reconstitution autologue sous traitement conventionnel. La survie globale (SG) à 12 ans est de 78%, elle est de 81% (classe 1-2) et 75% (classe 3) sans différence statistiquement significative (p : 0,9). Les pts splénectomisés ont une meilleure SG (90% vs 69%) avec une différence significative (p : 0,03).

Conclusion :

La greffe de CSH est une option intéressante dans la TM pour les patients disposant d'un donneur HLA compatible intrafamilial. Les taux de rejet (18%), GVH aiguë (31 %) et chronique (24%) et de survies sont comparables à ceux de la littérature. La SG est meilleure chez les pts splénectomisés. Les résultats peuvent être améliorés si les pts bénéficient d'un traitement conventionnel optimal avant greffe et s'ils sont proposés précocement à la greffe.

CLOFARABINE/BUSULFAN-BASED REDUCED INTENSITY CONDITIONING REGIMENS PROVIDES VERY GOOD SURVIVALS IN PATIENTS ALLOGRAFTED IN REMISSION FOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA: A RETROSPECTIVE STUDY ON BEHALF OF THE SFGM-TC

Amandine Le Bourgeois^{*1}, Myriam Labopin², Sébastien Maury³, Régis Peffault de Latour⁴, Jean-Henri Bourhis⁵, Patrice Ceballos⁶, Sylvie François⁷, Hélène Labussière Wallet⁸, Karin Bilger⁹, Didier Blaise¹⁰, Thierry Guillaume¹, Mohamad Mohty², Patrice Chevallier¹

¹CHU Nantes, Nantes, ²Hôpital Saint-Antoine, ³Hôpital Henri Mondor, ⁴Hôpital Saint-Louis, ⁵Hôpital Gustave Roussy, Paris, ⁶CHU de Montpellier, Montpellier, ⁷CHU d'Angers, Angers, ⁸Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon, ⁹CHU Strasbourg, Strasbourg, ¹⁰Institut Paoli Calmettes, Marseille, France

Introduction:

Clofarabine/busulfan based reduced conditioning regimens (RIC) have been developed recently with the hope to improve outcomes in older patients allografted for myeloid malignancies. Indeed, clofarabine, a second generation purine analogue, has been proved to have higher anti-leukemic myeloid activity compared to fludarabine, a drug extensively used as part of RIC for allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT). However, larger studies are needed to confirm these results.

Method:

This was a retrospective study including all patients who received a clofarabine/busulfan based RIC allo-SCT for myeloid malignancies and reported within the SFGM-TC registry. Data were obtained through PROMISE, an internet-based system shared by all European transplantation centers. All patients gave informed consent allowing to collect their personal data from this data base.

RIC regimen consisted of clofarabine 30 mg/m²/day 4 to 5 days (Clo), busulfan 3.2 mg/kg/day 2 days (B2) and one or two days of rabbit antithymocyte globulin (A1 or A2). CloB2A2 have been used first as a conditioning platform while some centers have used CloB2A1 since 2014 in order to try to decrease relapse and improve the results of the CloB2A2 patients.

The primary objective of the study was to report the main outcomes of the whole cohort at 2 years: overall survival (OS), disease free survival (DFS), relapse incidence (RI), non-relapse mortality (NRM) and GVHD and Relapse-free survival (GRFS). Secondary objectives were to identify prognostic factors and to compare outcomes between CloB2A2 (n=43)/CloB2A1 (n=41) cases.

Results:

Between January 2008 and December 2016, 84 patients (males n=47, median age 61.6 years) met the inclusion criteria. The majority of patients had acute myeloid leukemia (AML, n=63) while 21 cases had myelodysplastic or myeloproliferative syndrome. Sixty-one patients were in complete remission (CR) at time of transplant (CR1 n=49, CR2, n=12), including 55 AML cases (CR1 n=43; CR2 n=12). All patients but one (bone marrow graft) received peripheral blood stem cell as graft source. All patients received matched donors (sibling n=34; unrelated n=50). There were no significant differences in term of characteristics between CloB2A2 (n=43, median follow-up 39 months) and CloB2A1 (n=41, median follow-up 21 months) patients, except the median age of the cohort which was higher in the latter group (65 vs 61 years, p=0.02) and, as expected, the median year of transplant (2013 vs 2015, p<0.001). All patients engrafted except one CLOB2A1 case.

With a median follow up of 31 months (range: 5.7-74.1) for patients alive, 2-year OS, DFS, RI, NRM and GRFS were 64.5% (53.8-75.2); 57.2% (46.2-68.2); 27.7% (18.2-37.9); 15.1% (8.2-23.9) and 43.6% (32.5-54.7), respectively, for the whole cohort. Considering AML in remission, 2-year OS, DFS, RI, NRM and GRFS were 74.2% (62-86.5); 66.8% (53.6-79.9); 23.4% (12.7-36); 9.8% (3.5-19.9) and 50.9% (36.9-64.9), respectively.

2-year outcomes were similar between CloB2A1 and CloB2A2 sub-groups: OS 61.2% (43.8-78.6) vs 65.1% (50.9-79.4), p=0.93; DFS 60.8% (44.9-76.6) vs 54.7% (39.6-69.7), p=0.93; RI 28.8% (15.1-44) vs 26.3% (14-40.3), p=0.51; NRM 10.5% (3.2-22.7) vs 19% (8.8-32.2), p=0.55; GRFS 45% (27.9-62) vs 41.7% (27-56.5), p=0.96. Comparable outcomes were also observed when considering only AML patients in CR. However, a trend for lower NRM within the CloB2A1 subgroup was observed (4.2% (0.3-18.1) vs 16% (4.8-33), p= 0.14).

In multivariate analysis, active disease at transplant was the only factor adversely impacting 2 years outcomes.

Conclusion:

CloB2A2/A1 RIC regimens provides very good results for AML patients allografted in CR. CloB2A1 should be retained as a RIC platform for these patients. Our results have to be confirmed prospectively.

016

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES À LA RÉUNION : EXPÉRIENCE D'UN CENTRE EN ATTENTE D'AGRÉMENT

Quentin Cabrera*¹, Catherine Mohr¹, Lucie Baret¹, Marie-Noëlle Laurent¹, Céline Rivière¹, Elisabeth Perez¹, Patricia Zunic¹

¹CHU Sud Réunion, Saint-Pierre, Réunion

Introduction :

L'Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une thérapie lourde et exigeante, dans toutes les phases de sa réalisation : pose d'indication, prélèvement de volontaires sains, réinjection de CSH jusqu'au suivi post-allogreffe à long terme. La coordination au sein du service et avec la banque de cellules et de tissus est essentielle. Cette thérapie n'est pas encore réalisée dans les DOM-TOM, mais une demande d'autorisation est posée par le CHU de la Réunion. Ici nous détaillons la filière pré & post-allogreffe de notre centre depuis 2015, ainsi que les données des patients recueillies prospectivement.

Méthodes :

Depuis janvier 2015 est inscrit sur le recueil tout patient ayant une indication d'allogreffe. Les données sont recueillies prospectivement. Chaque décision de refus ou de récusation du patient de l'allogreffe est entérinée de façon collégiale après plusieurs entretiens. La sélection de donneurs, le pré et post-allogreffe (>J100) sont organisés dans notre centre. La période péri-réinjection est effectuée dans un centre métropolitain choisit par le patient.

Résultats :

• Les patients

Depuis 2015, 70 indications ont été posées (H/F=1,1 ; âge moyen=51ans) et 25 allogreffes réalisées (10 géno-identiques, 8 phéno-identiques et 7 haplo-identiques).

Parmi les patients greffés : le temps moyen entre le typage et la greffe est de 6,5 mois et le temps moyen entre la greffe et le retour de 5,6 mois pour les 17 patients revenus. 7 patients sont toujours en Métropole (avec des séjours tous inférieurs à 5 mois). Après le retour à la Réunion, on note l'occurrence de 5 réactions du Greffon contre l'Hôte (GvH) aiguës (ou overlap, grade>2), 6 GvH chroniques (grade>1) et 12 infections (grade OMS≥2). La médiane de survie globale depuis la greffe n'est pas atteinte à 32 mois (64%), et la médiane de Morbi-mortalité liée à la greffe (TRM : décès, infection de grade≥2 ou GvH de grade>1) est de 8,5 mois. 4 décès sont arrivés après retour à la Réunion, tous attendus et liés à une rechute post-allo ou des soins palliatifs de GvH. Aucun patient n'a nécessité de retour en Métropole pour soins urgents.

Parmi les cas de non-allogreffe on note 13 décès ou progression, 7 patients récusés pour comorbidités, 1 manque de donneur, 14 patients en cours de programmation et 10 refus (5 en 2015, 4 en 2016, 1 en 2017).

• La filière mise en place

La filière mise en place est supervisée par une infirmière de coordination et 2 médecins : un staff hebdomadaire, un comité greffe d'indication et de prévision (bi-mensuel), une RCP avec le CHU de Necker (mensuelle) & une coopération dans le cadre d'une convention avec ce même centre. Sont établies des procédures de bilans pré-greffe et de sélections de donneurs sains, des consultations & Hôpitaux de jour greffes dédiés, des comptes-rendus et bilans formalisés pré & post-greffe, des consultations GvH dédiées (pneumologiques, dermatologiques, gynécologiques). Enfin notre centre dispose d'une inscription à la SFGM-TC et d'un comité de pilotage qualité pour l'accréditation JACIE future.

Conclusions :

La filière du CHU Sud Réunion permet l'identification et le suivi de patients pouvant nécessiter une allogreffe mais aussi : la pose d'indications, le recrutement de donneurs, l'information au patient et au donneur, le départ pour l'allogreffe et le suivi post-greffe chronique des patients de façon efficace. Cette organisation a permis la baisse du nombre de refus et l'absence de retour en Métropole pour soins, et préfigure la réalisation d'allogreffe sur place.

Image 1:

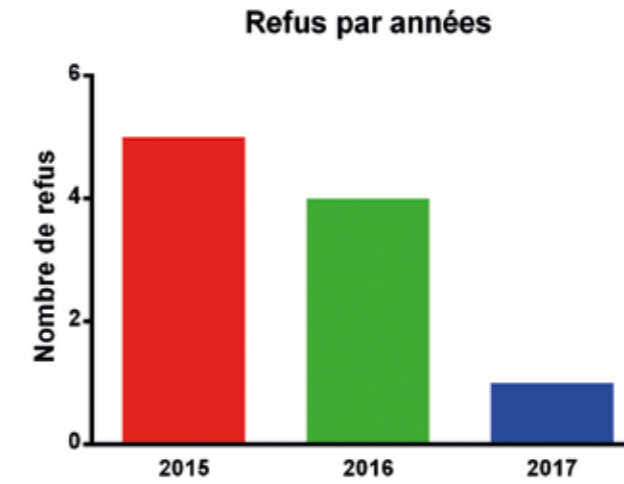


Image 2:

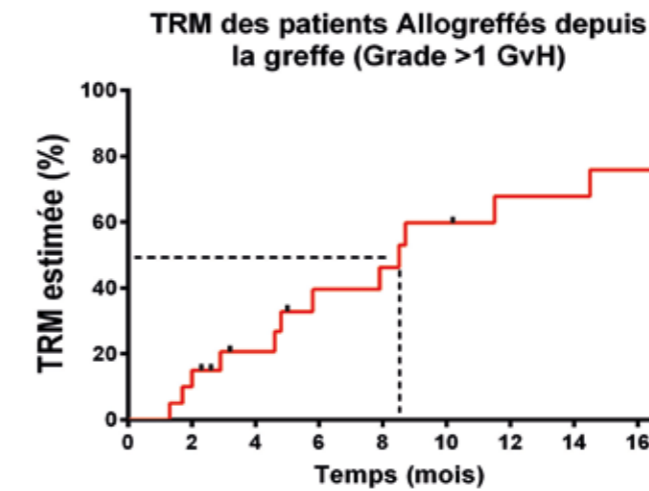
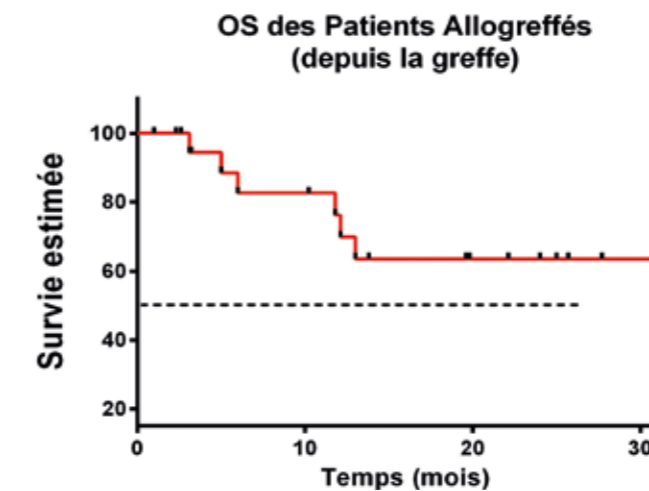


Image 3:



EXPÉRIENCE MONOCENTRIQUE SUR UNE PÉRIODE DE 17 ANS DANS LA PRISE EN CHARGE SEMI-AMBULATOIRE DES AUTOGREFFES POUR MYELOME MULTIPLE : FAISABILITÉ ET ASPECT MÉDICO-ÉCONOMIQUE

Nathalie Chevallier*¹, Karin Bilger¹, Bruno Lioure¹, Anne Laplace¹, Nadine Frantz¹

¹CHRU Strasbourg, Pôle d'hématologie et d'oncologie, Strasbourg, France

Contexte :

5000 nouveaux cas de Myelome Multiple sont diagnostiqués par an avec un traitement comprenant une autogreffe de CSP pour les moins de 70 ans.

Le nombre d'autogreffe avec retour à domicile précoce est en constante évolution.

Population concernée par l'étude : 429 patients. Âge : 27 à 71 ans avec une médiane à 56,3 ans.

Déroulement de la prise en charge :

Hospitalisation de J-3 à J0 dans une unité d'hématologie conventionnelle.

J0 autogreffe et retour à domicile après injection en s/c de Neulasta 6 mg et EPO.

Les patients sont ensuite suivis en Hôpital de jour de greffe à J+5, J+7 J+10 J+12 et J+14.

Résultats :

La majorité des patients autogreffés pour Myélome sont pris en charge en semi-ambulatoire ; sont exclus les patients dialysés, les patients vivant dans des conditions sociofamiliales défavorables, les patients fragiles (âge, performans status, antécédents...).

La sortie d'aplasie à lieu à J+10 en moyenne.

Le pourcentage de ré-hospitalisation est en moyenne de 34 % sur les 17 années étudiées, taux stable mais amélioration de la qualité de vie grâce à des médicaments dits de support comme : ondansetron, aprépitant et méthylprednisolone(anti nauséux), amifosine, neulasta, EPO et levofloxacine.

Grâce à ses médicaments, le taux de nausées grade 3/4 est inférieur à 10% et le taux de mucite grade 3/4 est inférieur à 20 %.

Les causes de ré-hospitalisations sont la neutropénie fébrile et/ou la mucite, parfois des nausées et vomissements précoces. L'hospitalisation s'étend en général de J+7 à J+12.

Avantages :

• Pour le patient

- Amélioration de la tolérance et de l'acceptation de la greffe.
- Meilleure qualité de vie car : l'impact sur la dynamique sociale et familiale est moindre. Les habitudes de vie, les habitudes alimentaires et une certaine activité sont maintenues.
- Diminution des risques liés aux infections nosocomiales.

• Pour l'organisation

La diminution de la durée d'hospitalisation a permis :

- d'optimiser la gestion des lits.
- d'augmenter les capacités d'accueil ainsi de traiter un plus grand nombre de patients.

Limites :

- Comme dans le retour à domicile après autogreffe « standard », le retour à domicile pour les patients vivant seuls, sans aidant ou plus fragiles peut entraîner une réhospitalisation plus rapide.

Ce type de prise en charge nécessite également un hôpital de jour performant dédié aux greffés et une possibilité de pouvoir bénéficier d'un lit en cas de réhospitalisation.

Conclusions :

Faisable avec un Hôpital de jour performant dédié patients greffés, sans augmentation de risque de complication.

Amélioration sensible de la qualité de vie des patients.

Diminution du coût d'hospitalisation.

Image 1:

GHM

Type d'hospitalisation	Ambulatoire	standart	Ambulatoire + réhospit.
Durée d'hospitalisation Greffe	3	15	«3
Hôpital de jour	5 seances	1 seance	2 séances
Réhospitalisation			6973
Forfait (26355€ pour 15 à 88j. d'hospit)	6503+(5x719)	18925+719	6505+6873+(2x719)
Coût total remboursé	10098	19644	14914

QUALIFICATION DES TEMPÉRATURES DE CONSERVATION ET DE TRANSPORT DES CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES DÉCONGELÉES POUR AUTOGREFFES DANS LES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ DE LA RÉGION PACA

Anne-Catherine Michea*¹, Stéphanie Escalier², Patrick Jean-Marie Philip²

¹Thérapie cellulaire, ²EFS AM, Saint-Laurent-du-Var, France

Introduction :

La durée du transport et la température de conservation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont deux facteurs importants pouvant influencer les propriétés thérapeutiques des préparations de Thérapie cellulaire. L'ANSM préconise une température de consigne à +22°C pour les transports inférieurs à 6 heures et une température de consigne à +6°C pour les transports d'une durée supérieure.

Objectifs :

L'impact de la température (4°C-10°C versus 18°C-24°C) sur la conservation des cellules souches hématopoïétiques, est analysé simultanément sur une période de 6 heures : **1/** sur des échantillons cellulaires provenant de CSP décongelées pour autogreffes ; **2/** sur des échantillons cellulaires prélevés directement dans 3 poches de CSP inutilisées, décongelées et conditionnées dans un container de transport. La viabilité des cellules CD45⁺, CD34⁺CD45⁺ et le nombre de CFU-GM du greffon déterminé après la décongélation des CSP, sont simultanément analysés à t=0, t=+3h et t=+6h après leur décongélation aux températures étudiées (4°C-10°C versus 18°C-24°C).

Résultats :

Cette étude montre 3h et 6h après la conservation des échantillons cellulaires (n=7) provenant de poches décongelées pour autogreffes que : a/ les viabilités et les rendements des cellules CD45⁺, des cellules CD45⁺CD34⁺7AAD⁻ et des CFU-GM des CSP auto décongelées conservés entre 4-10°C, sont statistiquement supérieurs aux cellules décongelées et conservées entre 18-24°C. A t = 0 post-décongélation, la moyenne

de la viabilité des cellules CD45⁺ est de 60.9%±17.7% et celle des cellules CD45⁺ CD34⁺ 7AAD⁻ est de 67.4%±13.8%. Les cellules CD45⁺ présentent à t=+3h une viabilité supérieure si elles sont conservées entre 4°C-10°C plutôt qu'entre 18°C-24°C (57.2% vs 48.9%, $p = 7.10^{-4}$) de même qu'à t=+6h (54.7% vs 42.9%, $p=0.017$). Le rendement de conservation de ces cellules est supérieur à t=+3h si les cellules sont conservées entre 4°C-10°C plutôt qu'entre 18°C-24°C (101.8% vs 80.9%, $p = 9.10^{-3}$). Cette différence persiste à t=+6h (90.6% vs 68%, $p = 4.10^{-3}$), soit sur les 6 heures, une perte cellulaire de 9.4% pour les cellules conservées entre 4°C-10°C vs 32.0% pour celles conservées entre 18°C-24°C. Il en est de même pour les cellules CD45+CD34+7AAD-, où l'on observe une meilleure viabilité pour les cellules conservées entre 4°C-10°C plutôt qu'entre 18°C-24°C à t=+3h (66.8% vs 58.1% ; $p = 2.104$) et t=+6h (66.5% vs 51.9% ; $p = 0.02$). Même observation sur les rendements des cellules CD45+CD34+7AAD-, où l'on observe un meilleur rendement des cellules conservées entre 4°C-10°C plutôt qu'entre 18°C-24°C à t=+3h (102.6% vs 85% ; $p = 0.018$) et à t=+6h (98.4% vs 74.1% ; $p = 4.10^{-3}$), soit sur les 6h, une perte cellulaire de 1.6% pour les cellules conservées entre 4°C-10°C vs 25.9% pour celles conservées entre 18°C-24°C. Le rendement de conservation des CFU-GM est également corrélé à t=+6h (117.1% entre 4°C-10°C vs 34.1% entre 18°C-24°C, $p = 0.014$), soit à noter 0% de perte de cellules conservées entre 4°C-10°C vs 65.9% pour celles conservées entre 18°C-24°C. Ces résultats réalisés à partir d'échantillons cellulaires conservés après la décongélation de PTC pour autogreffes, sont confirmés sur des échantillons prélevés directement sur des poches (n=3) conservées entre 4°C-10°C dans les containers qualifiés pour le transport. Le rendement de conservation des CFU-GM est observé également supérieur à t=+6h post-décongélation si les cellules sont conservées entre 4°C-10°C vs 18°C-24°C (94,51% vs 47,89%), soit à noter une moyenne de perte de 5,5% de cellules pour les cellules des poches conservées entre 4°C-10°C vs 52,11 % pour une conservation des cellules des poches entre 18°C-24°C.

Conclusion :

Cette étude montre que les greffons de CSP décongelées pour autogreffes sont stables pendant 6 heures si ces greffons sont conservés et transportés entre 4°C et 10°C avec des matériels qualifiés.

019

IMPACT OF TH17 CELL POPULATION ON XENOGENEIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

Loïc Delens^{*1}, Grégory Ehx², Louise Vrancken³, Gilles Fransolet¹, Muriel Hannon¹, Céline Grégoire¹, Sophie Dubois¹, Coline Daulne¹, Yves Beguin¹, Frédéric Baron¹, Sophie Servais⁴

¹GIGA i3ULg, Liège, Belgique, ²Hématologie, GIGA i3ULg, ³ULg, ⁴GIGA i3 Liège, Belgique

Introduction:

Acute graft-versus-host disease (GVHD) is a severe complication after allogeneic stem cell transplantation. Its pathophysiology is complex and not fully understood yet. New insights have recently emerged about the potential role of Th17 cells but controversies still remain. Here, we explore the potential implication of Th17 cells in a murine humanized mice model of xenogeneic GVHD (xGVHD).

Results:

Our lab has developed a model of x-GVHD by infusing human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) into NOD-scid IL-2R γ null (NSG) mice after non-lethal total body irradiation (2.5 Gy). In a set of preliminary experiments, we observed that human Th17 cells were present at the time of xGVHD in that model: specifically, (1) IL17A-producing CD4⁺ T cells were detected by flow cytometry in the peripheral blood, spleen, and target organs (bone marrow, liver and lungs) of mice with xGVHD; and (2) qRT-PCR assays also demonstrated the expression of ROR γ T in target organs. However, Th17 cells were only detected at low frequency in this model: 1-5% among CD4⁺ T cells (flow cytometry analyses).

Thereafter, we planned to explore the impact of the injection of PBMCs enriched with Th17 cells on xGVHD manifestations and severity. We developed a protocol of *in vitro* Th17 cell differentiation from human naive CD4⁺ T cells. Briefly, naive CD4⁺ T cells were cultured with anti-CD3/anti-CD28 coated beads under Th17-skewing (TGF- β 1, IL1- β , IL-6, IL-21, IL-23, neutralizing anti-IL-2 and anti-IFN γ antibodies) and hypernatremic conditions (NaCl 40mM, as described in Kleinewietfel *et al.*, *Nature* 2013). After 8 days of culture, a median of 22% of IL-17A⁺ cells was obtained. We confirmed the expression of IL-17A, ROR γ T

and IL-23R by these cells by RT-qPCR. We further evaluate the co-injection of PBMCs (1.10⁶) with *in vitro* differentiated cells under Th17 skewing conditions (1x10⁶) (**co-injection group**, N=25), in comparison with the injection of PBMCs alone (**PBMCs group**, N=21). We observed a higher proportion of IL-17A⁺ cells among CD4⁺ T cells in the blood of co-injected mice (mean of 13.6% vs 5.3%) 34 days post-graft, suggesting that co-injected Th17 cells persist, expand and migrate to target organs *in vivo*. We also noted a high proportion (>60%) of double expressing IL-17A⁺ IFN γ ⁺ cells among CD4⁺ IL-17A⁺ cells (Th17/Th1-like phenotype, which is known to be more pathogenic). Furthermore, we observed higher xGVHD score ($p<0.0001$) and lower survival ($p=0.017$) in co-injected mice. Finally, we noted extensive cutaneous lesions (alopecia and hirsutism) in co-injected mice, which were only mild or absent in NSG that received PBMCs alone.

Conclusion:

These preliminary results suggest the potential effects of Th17 cells on inflammatory processes associated with xGVHD.

020

GÉNÉRATION D'ORGANOÏDES DE MOELLE OSSEUSE À PARTIR DE CELLULES STROMALES MÉSENCHYMATEUSES HUMAINES

Loïc Fiévet^{*1,2}, Nicolas Espagnol^{2,3}, Luc Sensebé^{2,3}, Frédéric Deschaseaux^{2,3}

¹CHU Toulouse, ²StromaLab, Team 2 Inserm U1031, ³EFS Pyrénées-Méditerranée, Toulouse, France

Votre abstract :

Des recherches récentes montrent que les cellules souches sont capables de générer *in vitro* des petites unités fonctionnelles de tissus, nommées organoïdes. De par leur structure en 3D, ces organoïdes permettent une étude pertinente du comportement des cellules dans la mise en place d'un microenvironnement proche des conditions *in vivo*.

Au laboratoire, nous avons précédemment décrits une nouvelle population de cellules stromales mésenchymateuses (CSM) phénotypiquement et fonctionnellement très immatures. Le but de l'étude a donc été de savoir si ces CSM immatures pouvaient générer des organoïdes de moelle osseuse (MO) dont elles sont issues.

Ainsi, afin de caractériser et comprendre l'établissement d'une architecture proche de celle d'une MO permettant le soutien de l'hématopoïèse, des sphéroïdes de CSM ont été étudiés phénotypiquement et fonctionnellement *in vitro* et *in vivo*. Les sphéroïdes étaient constitués d'un réseau vasculaire dense et de cellules engagées spontanément dans la voie enchondrale, première étape dans la formation des os longs et nécessaire à l'installation d'une MO (surexpression des marqueurs ostéoblastiques RUNX2, OSTERIX et chondrocytaires COL2a1). Au niveau fonctionnel, les sphéroïdes avaient la capacité d'attirer les cellules CD34⁺ comprenant les cellules souches hématopoïétiques associé à une sécrétion de CXCL12 et d'Angiopoïétine 1, facteurs clés de la niche hématopoïétique. Des approches *in vivo* sont en cours afin de transposer ces données à l'échelle d'un organisme.

Nous avons ainsi décrit pour la première fois que des CSM humaines pouvaient générer des organoïdes fonctionnels de MO avec une structure enchondrale présentant des fonctions hématopoïétiques.

VALIDATION OF A 7-COLOR FLOW CYTOMETRY PANEL FOR ACCURATE ENUMERATION OF ABSOLUTE VIABLE T⁺, B⁻, AND NK-CELL IN FRESH AND THAWED HEMATOPOIETIC STEM CELLS PRODUCTS FOR ALLOGENIC TRANSPLANTATION

Charles-Vivien Olivieri*¹, Charly Lentz¹, Sylvain Olivero¹

¹CHU de Nice, Nice, France

Introduction:

Enumeration of peripheral blood T cells using flow cytometric methods is widely used to monitor patients with cellular immunodeficiencies such as HIV/AIDS. Several protocols have been designed and guidelines for accreditation have been edicted in this way. CE-IVD diagnostic kits were designed and commercialized from pharmaceutical companies with dedicated devices and analysis software. In hematopoietic stem cell (HSC) transplantation, efficacy of in-vitro T-cell depletion or CD3⁺ T lymphocyte quantity into DLI relies also on accurate flow cytometric evaluation of T lymphocyte subpopulations. CE-IVD diagnostic kits were only designed for fresh peripheral blood and do not allow evaluation of cell viability. We developed a 7-color flow cytometry panel for T, B and NK cells subsets enumeration including the 7-AminoActinomycin D (7-AAD) as cell viability dye in a lyse no wash preparation with counting beads to enumerate TBNK populations in peripheral blood (PB), fresh/thawed HPC apheresis (f/tHPC) and bone marrow (fBM) for HSC transplantation.

Materials & Methods:

Briefly, 100µl of sample from PB, f/tHPC or fBM were incubated in one single tube with fluorescent conjugated antibodies against CD45, CD3, CD4, CD8, CD19 and CD16/56 and 10µl of 7-AAD. In a lymphocytes region drawn on CD45⁺/7AAD⁻/SSC plot, CD3 positive and negative cell populations were assessed. T helper (Th, CD3⁺/CD4⁺) and T cytotoxic (Tc, CD3⁺/CD8⁺) cell subpopulations were determined on a [CD4/CD8] dot-plot on CD3⁺ population. B cells (CD3⁻/CD19⁺) and NK cells (CD16⁺/56⁺) were counted on a [CD19/CD16-56] dot-plot gated on CD3⁻ population. 5000 events in the lymphocytes region were recorded. The cell concentration was calculated using Trucount™ tubes as [(number of positive cell events/number of bead events)*(number of beads per tube/sample volume)]. Mean, median, standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV) were calculated. Intra-assay and Inter-assay precision were studied. CV value inferior to 10% is considered as satisfactory. Limit of detection (LOD), lower limit of quantitation (LLOQ) and method linearity were assessed in several replicates of representative samples.

Results:

Intra-assay precision (repeatability) of methodology were determined on ten replicates in a raw. For CD3⁺ T cells, CV was at 5,8% in PB (n = 7), 4,6% in fHPC (n = 8), 4,2% in tHPC (n = 8) and 3,3% in fBM (n = 2). Interestingly, overall CV was 4,5% for. The mean overall CV for Th and Tc subpopulations, B cells and NK cells were 4,9%, 5,2%, 9,1%, 9,6% respectively. For inter-assay precision (reproducibility), analysis was assessed by two operators every day for five days using Multi-Check CD4 Low Control™ (BD) for each cell subsets. CV for CD3⁺ T cells concentration was at 3,3% and was 5,0%, 3,8%, 3,3%, 5,0% for Th, Tc subpopulations, B and NK cells, respectively. To evaluate LOD and LLOQ, ranging quantities of pre-stained CD3, CD4, CD8, CD19 and CD16/56 positive cells were spiked into an unstained sample with a very low lymphocyte concentration. LOD was of 1 CD3⁺ per µl and LLOQ (CV < 20%) was of 3 CD3⁺ per µl. Method was shown to be linear (r = 0,9912) for CD3⁺ T cells enumeration spanning from 10 6886 CD3⁺ per µl. Finally, we compared our results to a group of pairs using FACSCanto II on StatusFlow™ (Eurocell™) stabilized preparation. The bias was 4,2% for CD3⁺ T cells and 0,9%, 3,5%, 3,9% for Th, Tc, B and NK cells, respectively demonstrating a strong robustness of our method.

Conclusion:

Our results demonstrate that our 7-color flow cytometry protocol provides a reliable method for viable lymphocyte subsets enumeration in one single tube on products used in HPC transplantation.

Allogreffe clinique adultes

P01

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES HAPLO-IDENTIQUE AVEC GREFFON DE CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES ET CONDITIONNEMENT ASSOCIANT SÉRUM ANTI-LYMPHOCYTAIRE ET CYCLOPHOSPHAMIDE HAUTE DOSE POST-GREFFE EN PRÉVENTION DE LA MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 16 PATIENTS

Eve Gehlkopf*¹, Jérémy Delage¹, Guillaume Cartron¹, Nathalie Fegueux²

¹CHU Saint-Eloi, Montpellier, France, ²département d'Hématologie, CHU Saint-Eloi, Montpellier, France

Votre abstract :

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une des seules options thérapeutiques potentiellement curative chez des patients souffrant hémopathies malignes. Avec la technique de greffe haplo-identique, un donneur peut être identifié rapidement pour plus de 95% des patients. Cependant, du fait d'importantes incompatibilités HLA, il existe une forte alloréactivité entre le donneur et le receveur. Les développements actuels se focalisent sur une approche basée sur un greffon non déplété avec un conditionnement comprenant soit de fortes doses de sérum anti-lymphocytaire (SAL), soit du Cyclophosphamide à forte doses post greffe, permettant d'obtenir une prise de greffe satisfaisante et de réduire la morbi-mortalité liée à la greffe. Mais la question de l'immunomodulation lors d'une allogreffe haplo-identique reste entière et n'est pas complètement définie en fonction du type de conditionnement et du type de greffon.

Notre étude visait à analyser rétrospectivement les résultats de 16 patients ayant reçu une greffe haplo-identique avec un greffon de cellules souches périphériques dans le Service d'Hématologie du CHRU de Montpellier de mai 2016 à aout 2017, et dont le conditionnement associait du SAL et du Cyclophosphamide à J3 et J5 en post greffe en prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). En post greffe, les patients recevaient également de la Ciclosporine A débutée à J0 et du Mycophénolate Mofétil débuté à J6.

Le suivi médian était de 4.6 mois [0.2 -15,8]. Au moment de la greffe, l'âge médian était de 53.9 ans [20.5-64.2] et le score de Sorror médian était de 1.5 [0-5]. Le diagnostic le plus fréquent était la leucémie aiguë (n=7). Six patients ont été allogreffés en situation de maladie non contrôlée. Quatre patients ont reçu un traitement séquentiel avec une chimiothérapie cytoréductive par Thiotépa, Endoxan et Cyclophosphamide, suivie d'un conditionnement RIC par Fludarabine et Busulfan. Les 12 autres patients ont reçu un conditionnement myéloablatif atténué de type TBF (Thiotépa, Busulfan et Fludarabine). À J30, tous les patients évaluables avaient une bonne prise de greffe, et dix patients avaient un chimérisme complet donneur. L'incidence cumulée à J90 de GVHD aiguë de grade II-IV était de 39.8% et de grade III-IV de 19.3%. Parmi les patients évaluables après J100, un seul patient a présenté une GVH chronique extensive. Tous les patients ont eu une complication infectieuse bactérienne et / ou virale à J100. Parmi les 16 patients, 14 ont présenté une ou plusieurs réactivations virales. Un traitement spécifique antiviral a dû être instauré chez 12 patients. Cinq patients ont présenté une infection bactérienne sévère nécessitant un séjour en réanimation dans les 100 premiers jours post-greffe. Un seul patient a présenté une cystite hématurique de grade IV. Deux patients ont rechuté dans un délai médian de 9 ,6 mois [4,6-14].L'incidence cumulée du risque de rechute à six mois était de 37,1%. Cinq patients sont décédés en lien avec la toxicité de la greffe. La principale cause de décès était d'origine infectieuse. L'incidence cumulée de mortalité liée à la greffe (NRM) à J90 et à 6 mois était respectivement de 12.3% et 36.2%. La survie globale à J90 était de 80% [IC95% 62-100], et à 6 mois de 63% [IC95% 42-95]. Dans notre population, seul le score de Sorror au moment de la greffe avait un impact significatif sur la survie globale (p= 0.00588).

Au total, chez nos patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches périphériques avec un donneur haplo-identique, l'utilisation dans le conditionnement de l'association SAL et Cyclophosphamide en post greffe permet d'obtenir une bonne prise de greffe et des taux de GHVD aiguë et chronique acceptables. Cependant, la mortalité liée à la greffe reste majeure, probablement liée en partie à une immunosuppression trop importante et donc à un taux élevé de complications infectieuses virales ou bactériennes sévères précoces.

Image 1:

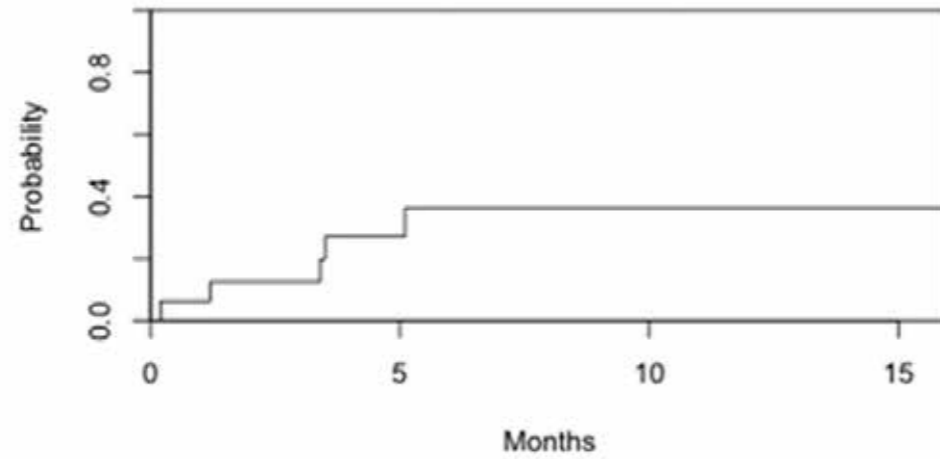


Image 2:

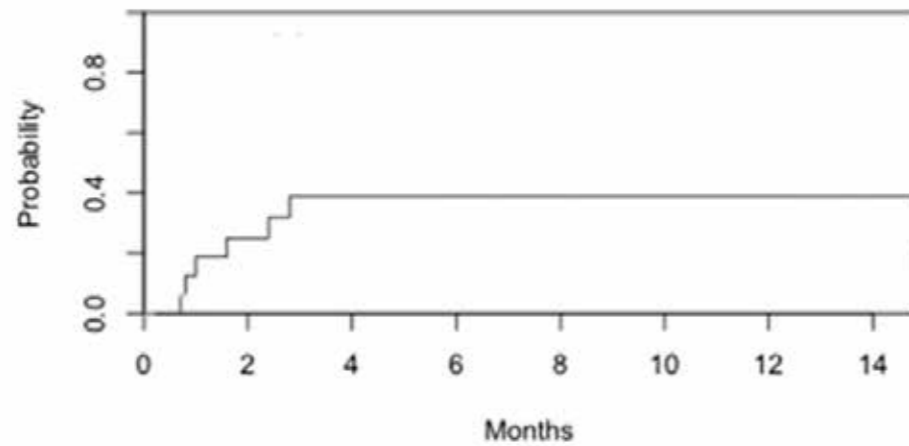


Figure 1. Incidence cumulée de GVH aigue de grade II-IV

Image 3:

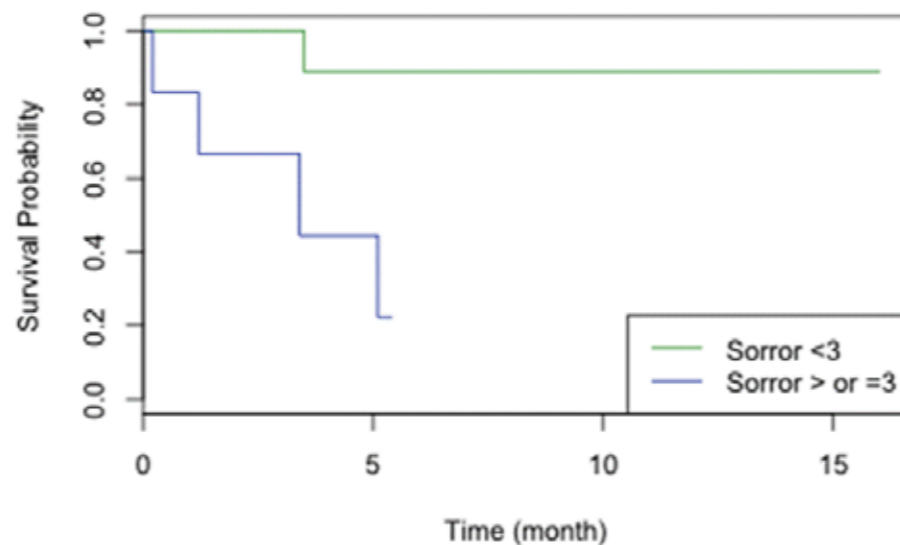


Figure 5 . Survie globale en fonction du Sorrow

P02

CMV STATUS PREDICTS SURVIVAL IN REFRACTORY/RELAPSED MYELOID PATIENTS AFTER A CLOFARABINE-BASED SEQUENTIAL REGIMEN: A RETROSPECTIVE STUDY ON BEHALF OF THE SFGM-TC

Amandine Le Bourgeois^{*1}, Myriam Labopin², Felipe Suarez³, Régis Peffault de Latour⁴, Didier Blaise⁵, Sylvain Chantepie⁶, Stéphanie Nguyen⁷, Natacha Maillard⁸, Reza Tabrizi⁹, Ibrahim Yakoub-Agha¹⁰, Anne Huynh¹¹, Tony Marchand¹², Karin Bilger¹³, Patrice Ceballos¹⁴, Amandine Charbonnier¹⁵, Pascal Turlure¹⁶, Mohamad Mohty¹⁷, Patrice Chevallier¹

¹CHU Nantes, Nantes, ²Service d'Hématologie, Hôpital Saint-Antoine, ³Hôpital Necker-Enfants Malades, ⁴Hôpital Saint-Louis, Paris, ⁵Institut Paoli Calmettes, Marseille, ⁶CHU Caen, Caen, ⁷Hôpital de la Salpêtrière, Paris, ⁸CHU Poitiers, Poitiers, ⁹CHU Bordeaux, Bordeaux, ¹⁰CHU Lille, Lille, ¹¹CHU Toulouse, Toulouse, ¹²CHU de Rennes, Rennes, ¹³CHU Strasbourg, Strasbourg, ¹⁴CHU Montpellier, Montpellier, ¹⁵CHU Amiens, Amiens, ¹⁶Pascale Turlure, ¹⁷Hôpital Saint-Antoine, Paris, France

Background:

Recently, we have published the prospective results of a sequential regimen using a clofarabine (clo), cytosine arabinoside and reduced-intensity conditioning (RIC) regimen in 24 cases with primary refractory acute myeloid leukemia (AML) showing encouraging results with a very low non relapse mortality (Mohty, 2017). Here we report the outcomes after such sequential regimen in a larger cohort of patients.

Methods:

This was a retrospective study including all patients reported within the SFGM-TC registry having received a clo-based sequential conditioning regimen before allotransplant for active myeloid disease. Data were obtained through PROMISE, an internet-based system shared by all European transplantation centers. All patients gave informed consent allowing to collect their personal data from this data base.

The sequential regimen consisted of clo (30 mg/m²/day) and cytosine arabinoside (1 g/m²/day) for 5 days, followed, after a 3-day rest, by RIC combining cyclophosphamide (60 mg/kg), iv busulfan (3.2 mg/kg/day) for 2 days and anti-thymocyte globulin (2.5 mg/kg/day) for 2 days.

The primary objective of the study was to report the main outcomes at 1 year: overall survival (OS), disease free survival (DFS), relapse incidence (RI), NRM and GVHD Relapse free survival (GRFS). Secondary objectives were to identify prognostic factors for patient's survival.

Results:

Between January 2007 and December 2016, 131 patients (males n=75, median age: 52.6 years, range: 18-71) met the inclusion criteria. There were 111 AML patients, including 9 secondary AML, and 20 cases with myelodysplastic or myeloproliferative syndrome. Status at transplant was as follows: primary refractory n=81, relapse 1 or 2 n=46, missing n=4. The majority of patients received peripheral blood stem cell as source of graft (n=127, bone marrow n=4). All patients received a graft from a matched donor (sibling n=64, unrelated n=67). Donor (D)/recipient (R) CMV status was as follows: D-/R-: n=55, D+/R-: n=14, D-/R+: 24, D+/R+: 38.

Engraftment was observed in 105/122 assessable cases (86%) and patients achieving complete remission (CR) after transplant were 63% (n=72/114 evaluable cases). With a median follow-up of 12 months (range: 2.7-74.3) for alive patients, 1-year OS, DFS, RI, NRM and GRFS were 39.2% [30.2-48.2], 28.1% [19.8-36.5], 41% [32.1-49.8], 30.8% [22.7-39.3], and 22.2% [14.3-30], respectively.

In univariate analysis, the only factor associated with lower survivals and GRFS and higher RI was unexpectedly a D-/R- CMV status at transplant: 1-year OS: 30% vs others status: 46.1%, =0.009; 1-year DFS: 18.1% vs 35.7%, p=0.015; 1-year GRFS: 11.9% vs 29.9%, p=0.009; 1-year RI: 53.2% vs 31.9%, p=0.004. In multivariate analysis, D/R CMV negative status remained independently associated with lower OS (HR: 1.74, 95%CI: 1.10-2.76, p=0.016), DFS (HR: 1.70; 95%CI: 1.09-2.66, p=0.018) and GRFS (HR: 1.76; 95%CI: 1.15-2.71, p=0.009) and higher RI (HR: 2.48; 95%CI: 1.37-4.50, p=0.002). D/R CMV status was not associated with NRM.

Conclusion:

Despite high CR achievement, this large cohort of patients confirmed the relatively poor outcome of patients with active myeloid disease at transplant and receiving a clofarabine-based sequential regimen. Post-transplant strategies should be proposed early to improve results and decrease incidence of relapse. The favorable impact on survivals of positive D or R CMV status may be related to a potential graft-vs-leukemia effect of CMV reactivation (thanks to NK or T cells stimulation) after transplant. The validation of this hypothesis is on-going.

P03

CYTOTECT® AS SALVAGE THERAPY IN PA ENTS WITH REFRACTORY CMV INFECTION FOLLOWING ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION: A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY

Tamim Alsuliman*^{1, 2}, Caroline Kitef³, Rémy Dulery⁴, Thierry Guillaume⁵, Fabrice Larosa⁶, Jérôme Cornillon⁷, Hélène Labussière-Wallet⁸, Clémence Médiavilla⁹, Stéphanie Belaiche¹⁰, Jeremy Delage¹¹, Ibrahim Yakoub-Agha^{3, 12}

¹Service d'Hématologie, CH de Boulogne, Boulogne-sur-Mer, (France, Boulogne-sur-Mer), ²Maladies du sang, CHRU de Lille, (59037 Lille, France), ³Service de Maladies du sang, CHRU de Lille, (59037 Lille, France, Lille,⁴), ⁴Service d'Hématologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris, (France, Paris,⁵), ⁵Service d'Hématologie, CHU de Nantes, Nantes, (France, Nantes,⁶), ⁶Service d'Hématologie, CHU de Besançon, Besançon, (France, Besançon,⁷), ⁷Service d'Hématologie, ICL Loire, Saint-Etienne, (France, Saint-Etienne,⁸), ⁸Service d'Hématologie, CHU de Lyon, Lyon, (France, Lyon,⁹), ⁹Service d'Hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, (France, Bordeaux,¹⁰), ¹⁰HCD, CHRU de Lille, (59037 Lille, France, Lille,¹¹), ¹¹Service d'Hématologie, CHU de Montpellier, Montpellier, (France, Montpellier), ¹²CHU de Lille, LIRIC, INSERM U995, Université de Lille 2, (59000 Lille, France), CHU de Lille, LIRIC, INSERM U995, Université de Lille 2, (59000 Lille, France, Lille, France)

Background:

Cytomegalovirus (CMV) is one of the most feared infectious pathogens after allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) that is responsible for high morbidity and mortality rates. Drug resistance and antiviral intolerance are the most important factors of treatment failure. Cytotect®, anti-CMV polyclonal antibodies, is used as a salvage therapy in patients with refractory CMV infections.

Patients and method:

Twenty-three consecutive patients who received Cytotect® as a salvage therapy for CMV infection between February 2015 and February 2017 in eight French centers were included. All patients had a recurrent/refractory infection of whom 18 (78%) Cytotect® after at least two lines of prior CMV therapy (range, 1-5). Seventeen patients (74%) had developed acute GVHD (6 grade II and 11 grade III-IV) and 15 (64%) had been receiving steroids at the time of the onset of Cytotect®. This latter was used as monotherapy in 7 patients (30%), and in combination with other anti-CMV agents for the others.

Results:

CMV PCR negativity was reached in 17 patients (74%) treated with Cytotect® with a median time of 15 days (range, 3-51). Failure was recorded in 5 (22%) and one patient died early after treatment onset. As for June 1st, 2017, 11 (48%) patients were alive and off of treatment while 12 (52%) of whom 11 of CMV-unrelated causes and one of CMV. 100-day overall survival was 65%. CMV relapse within 100 days has been observed in 18% of patients. Cytotect® was well tolerated.

Conclusion:

Cytotect® as salvage therapy is effective and well-tolerated in patients with refractory post-transplant CMV. Early use of Cytotect® as a prophylaxis in selected patients should be considered.

P04

FAUT-IL ENCORE EN 2017 DÉSÉRYTHROCYTER ET DÉPLASMATISER SYSTÉMATIQUEMENT TOUS LES PRÉLÈVEMENTS DE MOELLE OSSEUSE ET DE CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES (CSP) DANS LE CADRE DES ALLOGREFFES ABO INCOMPATIBLES ? : INTÉRÊTS DU TITRAGE DES ANTICORPS NATURELS ET IMMUNS ANTI ABO DANS LA PRISE EN CHARGE DÉCISIONNELLE DE CES TRANSFORMATIONS ET LEURS IMPACTS SUR LES DÉLAIS DE PRISE DE GREFFE ?

Anne-Catherine Michea*¹, Véronique David², Pierre-Simon Rohrlich³, Parick Jean-Marie Philip⁴

¹Thérapie cellulaire, EFS AM, Nice, ²EFS AM, Saint-Laurent-du-Var, ³Unité de greffe cellulaire et génique, CHU Archet 2, Nice, ⁴EFS AM Thérapie cellulaire, Saint-Laurent-du-Var, France

Introduction :

SD Rowley (Bone Marrow Transplantation, 2001) révèle qu'un titre d'anticorps immuns > 32 nécessite une désérythrocytation en cas d'incompatibilité ABO majeure lors des greffes de CSH issues de moelle osseuse. Sachant que le seuil de positivité des anticorps immuns par la technique de filtration est $\geq 1/256$ dû fait des techniques de titrage plus spécifiques, nous appliquons les mêmes critères de décision dans les incompatibilités ABO majeure que pour les incompatibilités ABO mineure (à savoir le traitement du prélèvement de CSH si le titre IgM naturels ≥ 64 et/ou le titre IgG immuns ≥ 256). Ce seuil de positivité confère une activité hémolytique de ces anticorps et a donc une véritable signification clinique sachant que l'hémolyse des globules rouges est le principal mécanisme engendré dans les incompatibilités ABO lors de greffe de CSH. Cependant, peu de données cliniques sont connues à ce jour concernant l'impact des déplasmatisations ou des désérythrocytations des Produits de Thérapie cellulaire (PTC) sur les délais de sortie d'aplasie des patients.

Objectif :

Le délai de sortie d'aplasie de 99 prélèvements de Moelle Osseuse (MO) réalisés de 2011 à 2016, est analysé dans un premier temps au sein de différents groupes de patients constitués en fonction des compatibilités ABO présentes entre le receveur et le donneur. Le délai de sortie d'aplasie des moelles greffées ABO compatibles (Groupe 1 : n=48) est comparé : a/ aux groupes des MO ABO greffées avec une incompatibilité majeure ayant nécessité au préalable une désérythrocytation (Groupe 2, n= 18) ou pas des PTC (Groupe 3 : n=16) ; b/ aux groupes des MO ABO greffées avec une incompatibilité mineure (Groupe 4 : n=24) ayant nécessité au préalable une déplasmatisation (Groupe 5 : n= 8) ou pas des PTC (Groupe 6 : n=16). Dans un second temps, le délai de sortie d'aplasie des patients qui ont reçus entre 2011 et 2016 des CSP ABO compatibles (Groupe 7 : n=96) est comparé aux sorties d'aplasie des patients ayant reçus des CSP présentant une incompatibilité ABO mineure ayant nécessité au préalable une déplasmatisation (Groupe 8 : n=8) ou pas des PTC (Groupe 9 : n=21).

Résultats :

Le délai moyen de sortie d'aplasie pour les allogreffes de MO ABO compatibles (Groupe 1) est de 20,45 jours +/- 5,13. Ce délai de prise de greffe du Groupe 1 ne présente pas de différence significative ni avec le Groupe 2 (MO désérythrocytées) (m=23,73 +/- 5,04 ; p=0,25) ni avec le groupe 3 (MO non-désérythrocytées) (m=18,94 +/- 4,26 ; p=0,07). Par contre, le délai de sortie d'aplasie des MO présentant une incompatibilité majeure est significativement diminué dans le groupe 3 (MO non-désérythrocytées) (m=18,94 +/- 4,26) comparé au Groupe 2 (MO désérythrocytées) (m= m=23,73 +/- 5,04 ; p<0,05). Aucune différence significative des délais de prise de greffe n'est notée au niveau des allogreffes de MO présentant une incompatibilité ABO mineure entre le Groupe 4 (MO non-déplasmatisées) (m= 17,38 +/- 4,28) et le Groupe 5 (MO déplasmatisées) (m=17,13 +/- 4,22 ; p=0,89). Le délai moyen de sortie d'aplasie pour les allogreffes réalisées à partir de CSP ABO compatibles (Groupe 7) est de 16,75 +/- 0,87. Ce délai moyen de prise de greffe du Groupe 7 ne présente pas de différence significative ni avec le Groupe 8 (CSP déplasmatisées) (m=16,3 +/- 3,21 ; p=0,75) ni avec le Groupe 9 (CSP non-déplasmatisées) (m=17,09 +/- 4,19 ; p=0,68). Aucune différence significative n'est notée entre les délais des prises de greffe des Groupes 8 (CSP déplasmatisées) et 9 (CSP non-déplasmatisées) (p=0,56).

Conclusion :

Cette analyse des sorties d'aplasie des allogreffes de cellules souches provenant de MO ou de CSP ABO incompatibles, montre que le titrage des anticorps naturels et immuns anti ABO apparait donc un préalable à toute justification d'une transformation d'un produit de Thérapie cellulaire ABO incompatible (désérythrocytation ou déplasmatisation). Ce titrage des anticorps permet de définir un bénéfice réel et justifié au regard des risques pris dans le cadre de transformations systématiques de ces PTC. Ce titrage permet d'éviter de prendre des risques injustifiés pour le patient et d'apporter en termes de santé publique, une amélioration dans l'optimisation et la recherche de la maîtrise des coûts des allogreffes.

P05

FB4+SAL DANS LES LEUCÉMIES AIGÜES MYÉLOÏDES EN RÉMISSION COMPLÈTE. EXPÉRIENCE DE L'EHU 1^{ER} NOVEMBRE, ORAN, ALGÉRIE

*Nabil Yafour*¹, Faiza Serradj¹, Amina Krim¹, Amine Mazari¹, Soufi Osmani¹, Mohamed Brahimi¹, Abdessamad Arabi¹, Rachid Bouhass¹, Mohamed Amine Bekadja¹*

¹EHU 1^{ER} Novembre Oran, Oran, Algérie

Introduction :

Le conditionnement myéloablatif standard, associant le busulfan au cyclophosphamide (BU-CY) est actuellement, relié au profit de nouveaux types de conditionnement, dit« myéloablatif à toxicité réduite », associant, le busulfan à pleine dose à la fludarabine.

Notre étude prospective évalue les résultats de l'allogreffe de CSH après un conditionnement dit « myéloablatif à toxicité réduite » de type FB4, chez des patients atteints de LAM en rémission complète (RC).

L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer la survie globale (SG) et la survie sans maladie (SSM) à 2 ans de la greffe.

Patients et Méthodes :

De février 2013 au 31 Août 2017, tous les patients adultes, âgés de plus de 15 ans, atteints de LAM, mis en RC, éligibles à une allogreffe et ayant un donneurgéno-identique, ont bénéficié d'une allogreffe de CSH. Le conditionnement utilisé est de type FB4+SAL (Busulfan : 12,8 mg/m², Fludarabine : 160 mg/m², SAL (thymoglobuline) : 5 mg/kg). Tous les patients ont reçu un greffon de CSH périphériques et une prophylaxie de la GVHD par ciclosporine et méthotrexate. Les survies, globale (SG) et sans maladie (SSM), ont été calculées selon la méthode de Kaplan et Meier. La date de point est le 31 Août 2017.

Résultats :

À la date de point, 34 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge médian à la greffe est de 37 ans (18-62), dont 23 hommes et 11 femmes. Le taux médian de CD34+/kg collectées et de CD34+/kg injectées est de 4.17x10⁶ [2,24 - 7] et 3.03 x10⁸ [0,34-6.24]. La durée de remontée des PNN>500x10⁹/l est de 12 jours (6-25), et celle des plaquettes>20x10⁹/l, de 14 jours (10-45). L'incidence de la GVH aiguë est de 39% dont 6% de grade III/IV. L'incidence de la GVH chronique est de 39% dont 13% de typesévère. À 2 ans de la greffe, la NRM est de 18%, le taux de rechute est de 21%, la SG et la SSM sont de 64% et 62% respectivement.

Conclusion :

Nos résultats sont satisfaisants et nous incitent à poursuivre notre activité de greffe des LAM avec unconditionnement de type FB4+SAL.

Image 1:

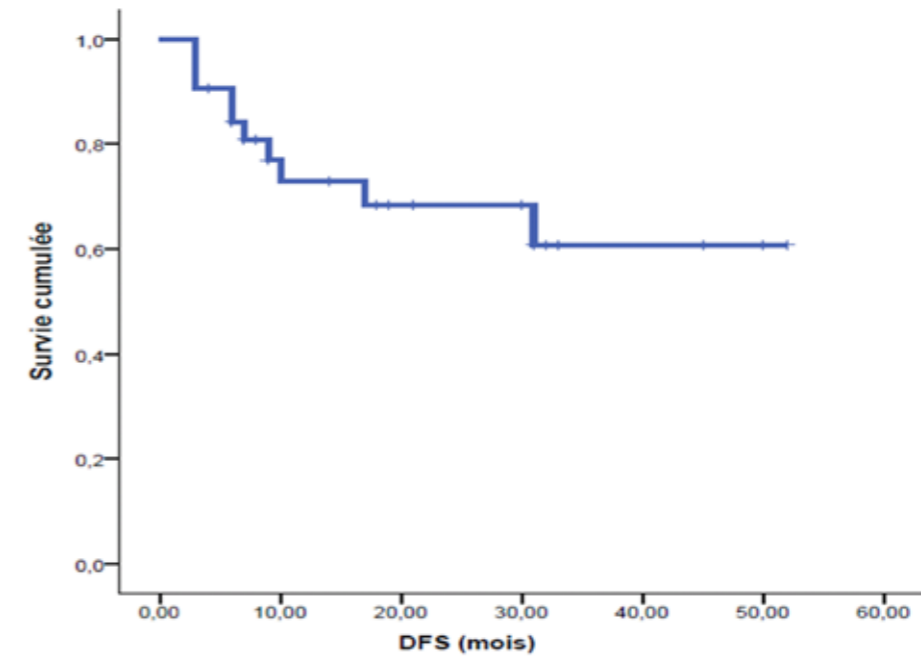
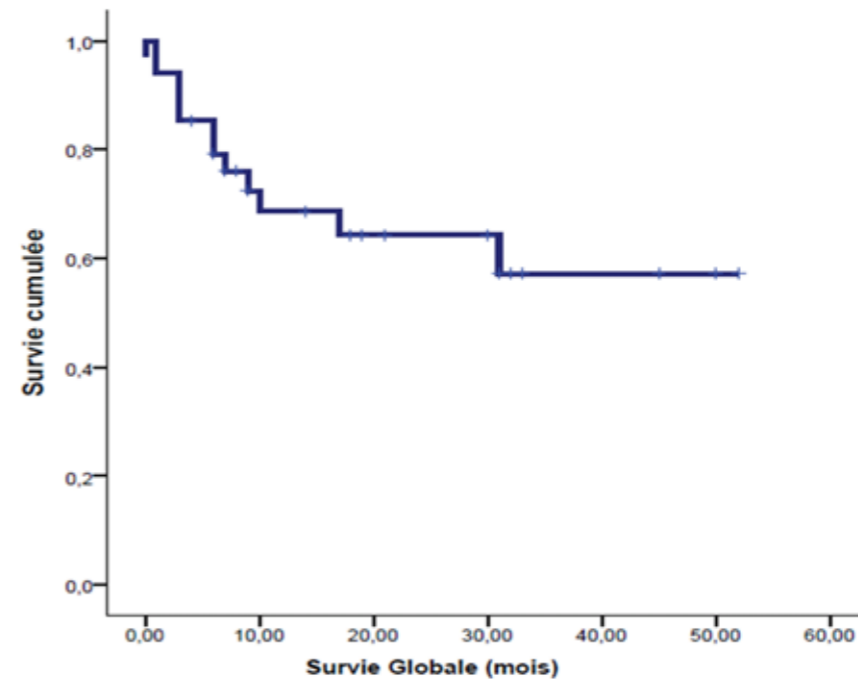


Image 2:



P06

HAPLOIDENTICAL HEMATOPOIETIC STEM CELL ALLOGENEIC TRANSPLANTATION WITH HIGH DOSE POST-TRANSPLANTATION CYCLOPHOSPHAMIDE FOR PATIENTS OVER 60 YEARS OF AGE.

Samia Harbi^{*1}, Raynier Devillier¹, Stefania Bramanti², Thomas Pagliardini¹, Faezeh Legrand¹, Maud Cécile¹, Valerio Maisano¹, Cecile Braticovic¹, Angela Granata¹, Frederique Rousseau¹, Sabine Furst¹, Catherine Faucher¹, Christian Chabannon¹, Pierre-Jean Weiller¹, Luca Castagna², Didier Blaise¹

¹Institut Paoli Calmettes, Marseille, France, ²Cancer center humanitas, Milan, Italie

Abstract:

Recent advances in the field of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (Haplo-SCT) allows for larger access to allogeneic treatment in the absence of HLA-matched donor. Indeed, former limitations associated with HLA disparity could be overcome by the use of post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy) as part of GVHD prophylaxis. Low toxicity observed after PT-Cy Haplo-SCT enabled its diffusion to older patients who are more frequently affected with hematological malignancies. The aim of our study was to assess the outcome after Haplo-SCT in this specific setting of elderly patients.

Inclusion criteria were: age ≥ 60 years; first Haplo-SCT for hematological malignancy at 2 institutions from 2011 to 2016 with a minimal follow-up of 6 months for alive patients; PT-Cy as part of GVHD prophylaxis. All types of graft source and conditioning regimens were allowed except sequential conditioning regimen.

Geriatric assessment was performed previous Haplo-SCT by geriatric oncologist for patients aged of 65 years or more.

One hundred and twenty-one consecutive patients who met inclusion criteria were included.

Median age was 66 years (range: 60-75) whereas 23 patients (19%) were 70 years or more. Eighty-two patients were transplanted for myeloid malignancies (68%). Forty-eight patients (39%) had active disease at time of transplantation.

Hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) was ≥ 3 in 70 patients (58%) and disease risk index (DRI) was high or very high in 36 patients (30%). Conditioning regimens were based on reduced doses of busulfan (RIC; N=70; 58%) or on low dose TBI (NMAC; N=51; 42%). Peripheral blood stem cells were the most frequently used graft source (N=108; 89%). Ninety-four patients (78%) were transplanted using a child as donor. Fifteen patients received prophylactic donor lymphocyte infusion (DLI) in a median time of 109 days after transplant, as defined by full donor chimerism and no evidence of relapse. Median follow-up was 20 months (range: 6-58).

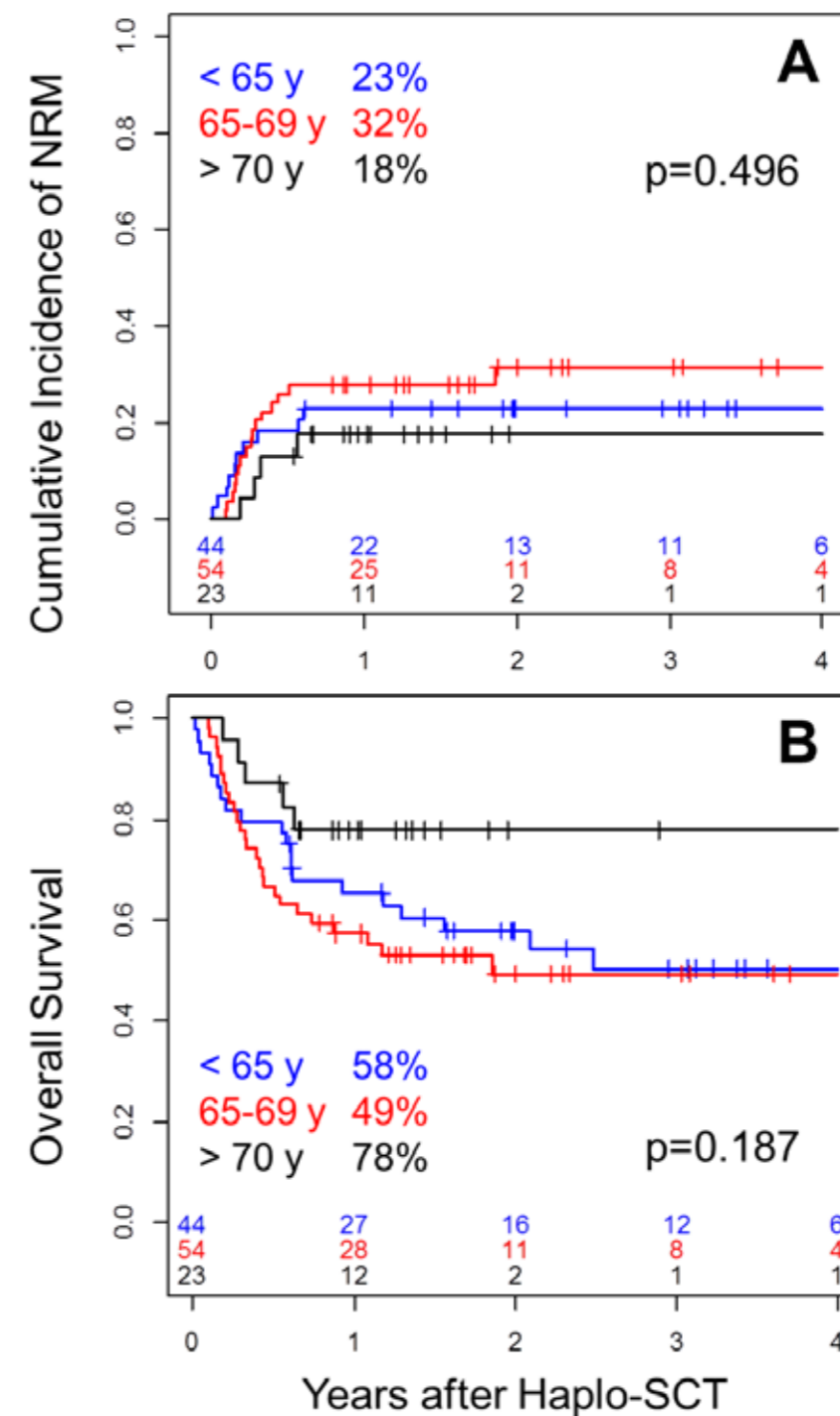
Cumulative incidences of grade II-IV, grade III-IV acute GVHD and moderate to severe chronic GVHD were 23%, 10% and 10% respectively. Of these patients, 3 developed GVHD after DLI. At 2 years, the cumulative incidence of non-relapse mortality (NRM) and relapse were 26% and 23%, respectively.

The 2-year overall survival, progression free survival, and survival with no relapse and no steroid-requiring chronic GVHD were 57%, 52%, and 43%, respectively. Interestingly, HCT-CI was not able to predict differential outcome in this very specific setting (2-year NRM: 0-2 vs. ≥ 3 : 21% vs. 29%, $p=0.32$).

We did not find higher transplantation-related morbidity and mortality in patients aged of 70 years or more. Indeed, day-100 grade II-IV acute GVHD (<70 vs. ≥ 70 : 26% vs. 13%, $p=0.12$), 2-year moderate + severe chronic GVHD (<70 vs. ≥ 70 : 8% vs. 20%, $p=0.15$) and 2-year NRM (<70 vs. ≥ 70 : 27% vs. 18%, $p=0.36$ **Figure 1A**) were not significantly increased in older patients. The very promising outcome in patients ≥ 70 years of age (PFS: 73%; OS 78%, **Figure 1B**) supports that a cautious selection of oldest patients as well as adapted treatment based notably on geriatric evaluation allows achieving low toxicity using adequate preparation.

We can conclude that Haplo-SCT is a valid approach for patients over the age of 60 years. While HLA disparity was initially considered as a limitation to transplant elderly patients, Haplo-SCT has finally appeared as a particularly well-adapted alternative in this population. The low incidences of GVHD (less than 10% of severe forms) using a PT-Cy platform could explain in part this specific observation and may challenge the use of unrelated donor that is associated with high incidences of GVHD, especially in older patients as well as more complex logistic and higher costs. Our study underlines that Haplo-SCT using PT-Cy can provide a low-toxicity allogeneic platform for elderly patients, based on which early active post-transplantation strategies should be developed for better disease control.

Image 1:



P07

IMPACT OF EARLY POST-TRANSPLANT 5-POINT DEAUVILLE SCALE (18)F-FDG-PET STATUS ON SURVIVAL OUTCOMES AFTER ALLOGENEIC TRANSPLANTATION FOR LYMPHOMA

Louise Bouard*¹, Caroline Bodet-Milin¹, Thierry Guillaume¹, Pierre Peterlin¹, Clément Bailly¹, Alice Garnier¹, Amandine Le Bourgeois¹, Béatrice Mahe¹, Viviane Dubruille¹, Nicolas Blin¹, Pierre Gallas¹, Cyrille Touzeau¹, Thomas Gastinne¹, Anne Lok¹, Lucie Planche¹, Steven Legouill¹, Philippe Moreau¹, Françoise Kraeber-Bodere¹, Patrice Chevallier¹

¹CHU Nantes, Nantes, France

Background:

Conversely to what is observed for autotransplant, most studies have shown that pre-transplant Fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) status does not appear to predict survival after allotransplant for lymphoma patients. However it is less clear what is the impact of early FDG-PET status on outcomes after allotransplant, especially when using Deauville 5-point scale which has become a standard of care for staging and re-staging of FDG-PET.

Methods:

This retrospective study included all lymphoma patients who underwent FDG PET before and/or early after allotransplant in our institution and who were alive at least 3 months after transplant. The primary objective was to study the impact on OS and LFS of pre-transplant (within 1 month) and early post-transplant (+3 months and within +6-9 months) FDG PET in these allotransplanted lymphoma patients. All FDG-PET were reviewed by a nuclear medicine expert and restaging was done according to 5-point Deauville scale(DS). Two thresholds of positivity were used: a score of at least 3 (DS3, i.e. scores 3-5) and a score of at least 4 (DS4, i.e. a score of 4 or 5).

Results:

Between April 2005 and December 2015, 103 patients fulfilled the inclusion criteria. There were 69 males (66%) and median age was 51.6 years old (range: 22-67). Forty-seven patients had high-grade non-Hodgkin lymphoma (NHL), 6 had low-grade NHL, 34 T-cell lymphoma and 16 Hodgkin lymphoma. Most patients were considered in complete remission at time of transplant (n=56) and received a reduced-intensity conditioning regimen (n=90). The number of patients with available FDG PET before transplant, at 3 months and between 6-9 months post-transplant were 81, 93 and 61, respectively. Deauville FDG PET staging identified 29 DS3 and 20 DS4 patients before transplant, 28 DS3 and 20 DS4 cases at 3 months, and 25 DS3 and 18 DS4 cases between 6-9 months post-transplant, respectively.

With a median follow-up of 49.5 months (range: 6-140.5) for alive patients, 3-year OS and LFS were 81% [71-87] and 65% [54-74] for the whole cohort, respectively. Twenty-six patients relapsed at a median time of 4.5 months (range: 2.9-15.9) from transplant.

In univariate analysis, only post-transplant FDG-PET status influenced outcomes. Thus, factors associated with lower OS were DS3 and DS4 patients at 3 months (HR: 2.25; 95%CI: 0.93-5.44, $p=0.07$ and HR: 3.00; 95%CI: 1.22-7.36, $p=0.01$, respectively) and DS3 patients between 6-9 months post-transplant (HR: 4.08; 95%CI: 1.00-16.55), $p=0.04$). Factors associated with lower LFS were DS3 and DS4 patients at 3 months (HR: 2.64; 95%CI: 1.30-5.39, $p=0.007$ and HR: 3.86; 95%CI: 1.86-8.02, $p=0.0003$, respectively) and between 6-9 months (HR: 4.20; 95%CI: 1.26-13.98, $p=0.01$ and HR: 2.72; 95%CI: 0.86-8.60, $p=0.08$) post-transplant.

In multivariate analysis, DS4 FDG-PET at 3 months was the only independent factor associated with lower OS (HR 2.8; 95%CI: 1.13-6.97), $p=0.0269$) and DFS (HR 2.44, 95%CI: 0.94-6.33, $p=0.06$).

Total body CTscan evaluation was performed in 16/28 and 14/25 DS3 patients at 3 and between 6-9 months post-transplant, respectively. At 3 months, all CT-scan were considered as normal while 4/14 were considered as positive between 6-9 months. Nodes biopsy were performed in 8/25 DS3 patients at 3 months showing 6 (75%) lymphoma relapse and in 7/25 DS3 patients between 6-9 months post-transplant showing 2 (29%) lymphoma relapse. Six patients received donor lymphocyte infusion between 3 to 9 months post-transplant, including only 2 guided by FDG-PET.

Conclusion:

DS4 FDG-PET status at 3 months is highly predictive of survivals in patients allografted for lymphoma and may help to guide strategies to prevent relapse. These results have to be validated prospectively.

P08

INFUSION OF IN-VIVO EXPANDED CORD BLOOD LYMPHOCYTES: A NEW STRATEGY TO CONTROL RESIDUAL DISEASE?

Sylvain Lamure*¹, Jérémy Delage¹, Laure Vincent¹, Nathalie Fegueux¹, Lu Zhao-Yang², Guillaume Cartron³, Patrice Ceballos¹, John De Vos⁴

¹Département d'Hématologie Clinique, ²Unité de Thérapie cellulaire, ³CHU Montpellier, Montpellier, France, ⁴Institut de médecine régénératrice et biothérapies, CHU Montpellier, Montpellier, France

Abstract:

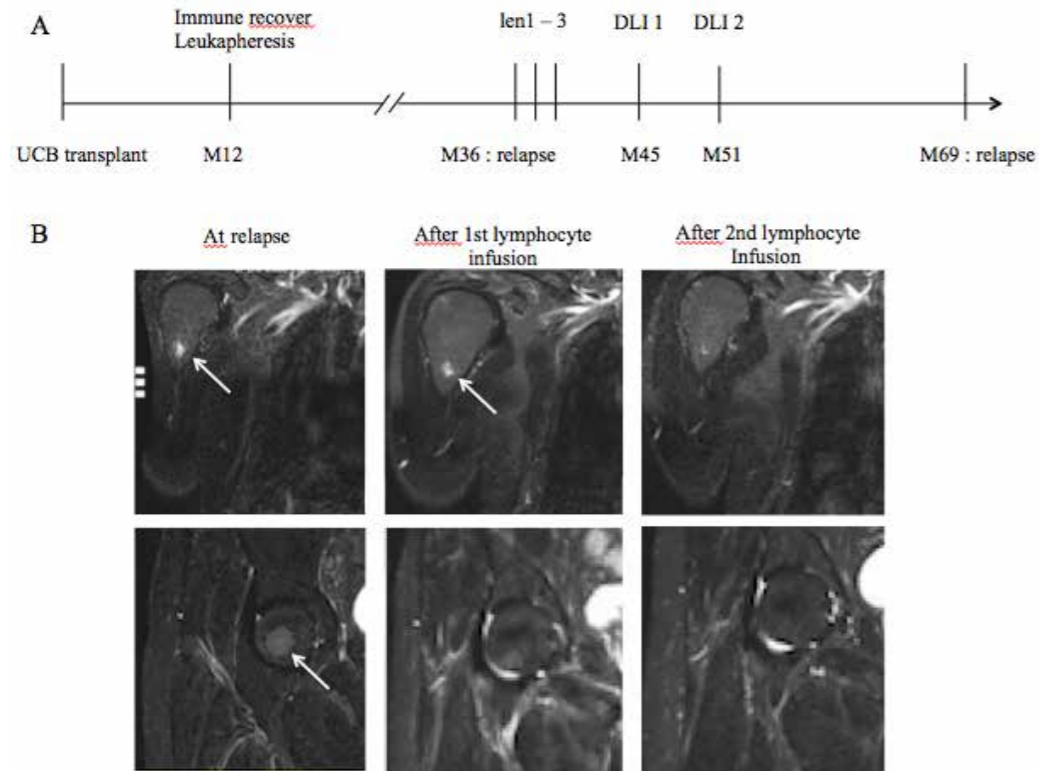
The main limitation of cord blood transplant is the ethical impossibility to provide donor lymphocyte infusion (DLI). To overcome this issue, we purpose collection of *in vivo* expanded lymphocytes and subsequent re-infusion. We report our first experience.

Sixty years old man with refractory free light chain (FLC) myeloma was rescued with lenalidomide and dexamethasone followed by a double cord blood unit (CBU) allogeneic transplantation. Conditioning regimen included fludarabine, cyclophosphamide and total body irradiation. One year after transplantation he achieved complete response (CR). He experienced stage 3 hepatic acute graft versus host disease (GVHD) followed by limited chronic oral GVHD. Eighteen months after transplant, lymphocyte count was 2.8 10E6 elements per liter (G/L) with normal sub population ratio. Chimerism evaluation showed more than 99% of donor T cells. We proceeded leukapheresis and collected 4.25 x10E7 CD3 for cryoconservation.

The patient experienced extra-medullary relapse after 32 months: MRI and PET TDM showing active focal lesions on the right femur and humerus. Histology of humeral lesion showed a proliferation of plasma cells. Serum FLC ratio was increased (10.9). The lymphocyte count was 1,7 G/L. A 27 grays irradiation was delivered to the femoral lesion. The FLC ratio was normalized after three courses of lenalidomide and dexamethasone. At this time, Pet-CT demonstrated no significant fluorodeoxyglucose (FDG) uptake and MRI showed stable bone lesions. Lenalidomide and dexamethasone were discontinued for toxicity. Six month after the last lenalidomide and dexamethasone intake, the lymphocyte count kept deteriorating to 0,30 G/L. Patient remained in CR. Infusion of cryo-preserved donor lymphocytes was carried out (0.5 x 10E7 CD3⁺ lymphocytes per kg of body weight). One month later the lymphocyte count increased to 0,54 G/L for the benefit of CD4⁺ and CD8⁺. Active GVHD with oral lichen had been observed. MRI evaluation showed regression of the irradiated femoral lesion and stability of the humeral lesion. A second infusion (2 x 10E7 CD3⁺ lymphocytes per) was done 6 months after the first. No toxicity was reported. One year after the first lymphocyte infusion the patient was in complete remission with normal serum FLC ratio and disappearance of bone lesions (**Figure 1**). Lymphocyte count and phenotype were normal. Subsequent follow-up showed biological relapse of myeloma after 18 months of CR, with slowly increasing FLC ratio.

ASCT for multiple myeloma provides 24% of progression free survival at 3 years but high proportion of extra-medullary relapses. Combination of immune-modulatory drugs with DLI is a treatment option. Our experience suggests that, in controlled disease, prolonged remission can be obtained with infusion of cord blood lymphocytes collected after the transplantation. However this is a single case report and there are many biases. This procedure is easy to set up in hospitals practicing blood and marrow transplantation. A phase one clinical trial could determine the safety and effectiveness of the procedure, the ideal time to collect lymphocyte and the best approach in terms of indication: prophylaxis, pre-emptive strategy, curative in association with antineoplastic therapy or loss of chimerism.

Image 1:



P09

INTERIM DISEASE EVALUATION POST INDUCTION CHEMOTHERAPY FOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA

El Cheikh Jean^{*1}, Nour Moukalled¹, Radwan Massoud¹, Rami Mahfouz¹, Zaher Chakhachiro¹, Samer Nassif¹, Ali Bazarbachi¹

¹American university of Beirut, Beirut, Liban

Introduction:

Interim disease evaluation and its timing during induction chemotherapy (day 14 or day 21) for patients with acute myeloid leukemia (AML) remains controversial. It has been suggested that failure to achieve complete remission (CR) at day 21 is associated with a poor prognosis. Nonetheless, the significance of persistent disease and the need for an early double induction is questionable.

Methods:

We performed a retrospective single center study at the American University of Beirut Medical Center, Lebanon, approved by the institutional review board, to evaluate the early response to induction chemotherapy in patients with AML, assessing the significance of residual disease at day 21 and its impact on progression free and overall survival (PFS and OS respectively). Consecutive patients with newly diagnosed (N=48) or recurrent AML (N=4), excluding acute promyelocytic leukemia, treated over an 8 year period (2008-2016), with available post induction bone marrow evaluation at day 21 were included (Table 1). Medical records for enrolled patients were reviewed to identify the morphological/molecular assessment of the bone marrow at presentation and then at day 21 post induction, in addition to significant outcomes including mortality and risk of relapse.

Results:

We identified a total of 52 patients over the specified period. The median age at diagnosis was 49.5 [range 18-74]. 26 patients (50%) had an abnormal karyotype, out of which 6 patients had a complex karyotype. 34 patients (65 %) achieved morphological remission at day 21 with <5% blasts on bone marrow evaluation, while 18 patients had

residual/progressive disease. All patients did not receive re-induction chemotherapy before day 28. 7 patients or around 39% of those with early residual disease later achieved complete remission by day 28. There was a mild increase in the risk of relapse/progression in those with early residual disease (HR 1.2, p-value<0.05), but no statistically significant increase in terms of in-hospital mortality, taking into account that only 2 patients died during hospitalization for induction therapy, both of whom had residual disease at day 21. Risk of death at last follow up was slightly higher among those with residual disease at day 21 (HR 1.3, p-value <0.05). However, a statistically insignificant improvement in PFS/OS was noted in those achieving early remission.

Conclusion:

Early residual disease post induction chemotherapy for AML does not appear to be a significant prognostic indicator. Disease evaluation should thus be individualized, since many patients with residual blasts ultimately achieve CR by day 28 without the need for re-induction therapy. Larger prospective studies are needed to confirm the need and significance of day 21 marrow evaluation, and those who would benefit from it for prognostic and therapeutic indications.

Image 1:

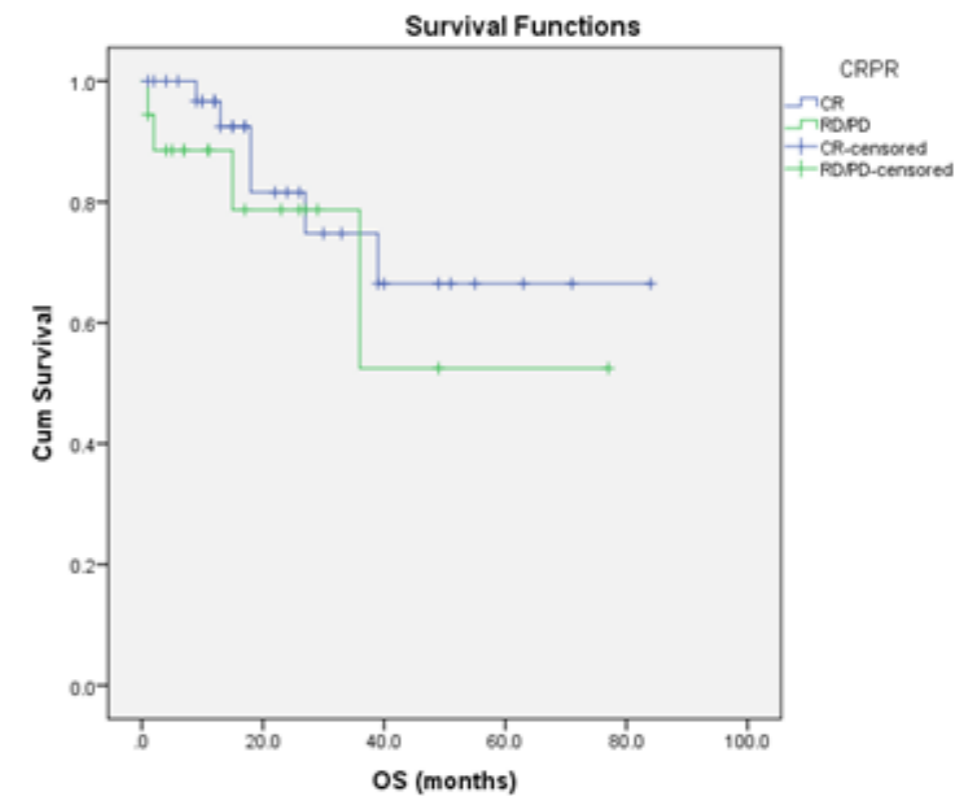


Image 2:

Variable	N (%)
Total	52
Median Age at diagnosis (range)	49.5(18-74)
Male/Female	35/17
Karyotype	
Normal	25(48)
Abnormal	26(50)
Failed	1(2)
Molecular	
FLT3-ITD/FLT3-D835	10/5 (19/10)
NPM1	18 (35)
cKIT	3 (6)
CEBPa	3 (6)
Others	8 (15)
Induction regimen	
Ida-high dose AraC	37 (71)
Ida-AraC 3+7	2 (4)
FLAG-Ida	8 (15)
CLAG	2 (4)
CIA	1 (2)
Vidaza/Unknown	1/1 (2/2)
Day 21 (morphological)	
CR	34 (65)
RD/PD	18 (35)
Day 21 (molecular)	N=34 with baseline molecular abnormality/ies
CR	6 (18)
RD	19 (56)
NA	9 (26)
In-hospital mortality	2 (4)
Deceased at last follow up	10 (17)
CR at day 21	6 (60)
RD/PD at day 21	4(40)
Mean PFS depending on day 21 marrow	(Months)
CR	22
RD	19 p-value 0.63
Mean OS	
CR	26
RD	19 p-value 0.3

Image 3:

Legend: Others =inv(16), t(8;21), t(9;22), t(9;11), Ida-AraC=Idarubicin/Cytarabine, FLAG-Ida=Fludarabine-Cytarabine-Idarubicin-filgrastim, ATRA=All-trans retinoic acid, CLAG=Cladribine-Cytarabine-filgrastim, CIA=Clofarabine-Idarubicin-Cytarabine, CR=complete response, RD=residual disease, PD=progressive disease, NA=not done, APL=acute promyelocytic leukemia, AML=acute myeloid leukemia, PFS=progression free survival, OS=overall survival

P10 PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE NON INFECTIEUSE POST-ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Hélène Salvator^{*1, 2, 3}, Aleksandra Belz¹, Emilie Catherinot¹, Elisabeth Rivaud¹, Alexandre Chabrol¹, Stéphanie Nguyen⁴, Felipe Suarez⁵, Federica Giannotti⁶, Elisabeth Longchamp⁷, Leila Zemoura⁷, Marie-Laure Chab⁸, Edouard Sage⁹, Colas Tcherakian^{1, 2, 3}, Louis-Jean Couderc^{1, 2, 3}

¹Service de Pneumologie, Hôpital Foch, ²UPRES EA 220 Suresnes, ³Faculté des Sciences de la Vie Simone Veil, Université Versailles Saint-Quentin, Montigny-le-Bretonneux, ⁴Service d'Hématologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, ⁵Service d'Hématologie, Hôpital Necker, ⁶Service d'Hématologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris, ⁷Service d'Anatomopathologie, ⁸Service de Radiologie, ⁹Hôpital Foch, Suresnes, France

Introduction :

Les complications respiratoires tardives non infectieuses après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont fréquentes, majoritairement bronchiolites oblitérantes (BO) et pneumopathies interstitielles (PI). Le but de l'étude est de décrire les modalités diagnostiques et le traitement des PI compliquant les allogreffes de CSH

Méthodes :

Étude rétrospective unicentrique des 410 patients hospitalisés pour complications respiratoires à plus de 100 jours d'une allogreffe de CSH dans le service de Pneumologie de l'Hôpital Foch entre 2000 et 2017.

Le diagnostic de PI était établi sur l'aspect tomodensitométrique (TDM) et/ou analyse des biopsies pulmonaires, après élimination d'une pathologie infectieuse et cardiaque. La BO était définie par un trouble ventilatoire obstructif (TVO) non réversible persistant.

Résultats :

Parmi les 410 patients, 40 présentaient une PI post allogreffe (Tableau 1).

L'âge médian à la greffe était de 49 ans [IQR 44-54,5].

Les hémopathies menant à la greffe étaient : leucémie aiguë (n=15 : 10 LAM, 5 LAL), lymphome non hodgkinien (n=6) et Hodgkin (n=2), syndrome myéloprolifératif (n=7), myélodysplasie (n=1), leucémie lymphoïde chronique (n=3) et myélome (n=6). Le conditionnement était myéloablatif dans la majorité des cas (n=35) avec irradiation corporelle totale (n=16) ou régime à base de busulfan (n=19). Vingt-quatre patients avaient présenté une maladie du Greffon Contre l'Hôte (GVH) aiguë.

Le délai médian de la survenue de la PI après la greffe était de 287 jours [181.5-451].

Au diagnostic, 32 malades présentaient une GVH chronique. Une BO était concomitante chez 19 patients. Vingt et un étaient sous traitement immunosuppresseur pour la GVH, dont 11 sous corticostéroïdes.

Le LBA (n=34) montrait une cellularité moyenne de 393 000 cellules/mm³ et 18 patients présentaient une lymphocytose > 20%.

Le TDM montrait principalement des opacités en verre dépoli (n=31), des condensations alvéolaires (n=20) et des réticulations (n=20).

Une biopsie pulmonaire chirurgicale a été réalisée chez 13 patients. Elle était responsable d'une dégradation respiratoire chez 5, dont trois sont décédés dans les 21 jours. Aucun agent infectieux n'était détecté.

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) retrouvaient un syndrome restrictif chez 21/36 patients, un trouble de la diffusion dans 14 cas et un TVO isolé chez 8 patients.

Après le diagnostic de PI, un traitement immunosuppresseur était instauré ou majoré chez 36/40 patients : 35 recevaient des corticoïdes, dont 15 des bolus de méthylprednisolone. Un autre immunosuppresseur était ajouté chez 28 patients (mycophenolate mofetil 9, ciclosporine 7, ruxolitinib 4, rapamycine 1, tacrolimus 1, mabthera 1). Un traitement par etanercept était utilisé chez 10 patients (durée moyenne 8 semaines) et de la photochimiothérapie chez 4 patients.

La durée de suivi médiane était de 29 mois [8,5-91].

Trente-deux patients ont bénéficié d'au moins deux EFR. L'évolution fonctionnelle était favorable chez 12 patients (gain de plus de 10% de CVF et/ou VEMS), 14 patients restaient stables et 6 patients se sont dégradés, conduisant à une transplantation pulmonaire chez 2.

Onze patients rechutaient de leur hémopathie après un délai médian de 25,5 mois post greffe et 15 mois après le diagnostic de PI (min: 0, max: 108) Treize patients décédaient dans un délai médian de 18 mois [1-55]. La cause du décès était une insuffisance respiratoire dans 10 cas et une rechute hématologique dans 3 cas.

Conclusion :

Les PI post allogreffe sont fréquemment associées à une BO. Les biopsies pulmonaires sont à éviter car n'apportent pas de diagnostic supplémentaire et sont responsables de complications graves. Les traitements immunosuppresseurs permettent dans 1/3 des cas une amélioration. La place de l'etanercept est à discuter. Une surveillance fonctionnelle et radiologique est indispensable après allogreffe de CSH pour une prise en charge précoce des complications respiratoires non infectieuses.

Image 1:

N=40		31/9
Sexe H/F		31/9
Age (an) médiane [IQR]		49 [44-54,5]
Délai entre allogreffe et PI (jours) médiane [IQR]	287 [181,5-451]	< 6 mois après greffe n= 10 > 18 mois après greffe n= 8
Type de greffon (N)	Cellules souches périphériques Moelle osseuse Sang de cordon	18 19 1
Conditionnement (N)	Myeloablatif > TBI + Cyclophosphamide > A base de Busulfan Non-myeloablatif	35 16 19 5
Prophylaxie de la GVH (N)	Anticalcineurine seul Anticalcineurine + mycophénolate mofetil Anticalcineurine + methotrexate Tacrolimus + methotrexate	10 6 23 1
GVH aigue (N= 24)	Cutanée seule Hépatique seule Digestive seule Cutanée + Hépatique Cutanée + Hépatique + Digestive Cutanée + Digestive	15 1 2 2 1 3
GVH chronique (N=32)	Cutanéo-muqueuse seule Bronchiolite oblitérante (BO) seule Cutanéommuqueuse + hépatique/digestive Cutanéommuqueuse + BO Cutanéommuqueuse + hépatique/digestive +BO	10 5 3 10 4
TDM thoracique	Verre dépoli seul Condensation seules Verre dépoli + condensations Réticulations et épaississement des septa Dilatation des bronches/ épaississement des parois bronchiques	13 2 18 20 17
Lavage broncho-alvéolaire moyenne (écart type)	Cellules/ml Lymphocytes Polynucléaires neutrophiles Polynucléaires éosinophiles Macrophages	393 117.65 (327 746) 30.2% (25) 17.36% (19.35) 2.24% (3.98) 51.09% (23.05)
EFR au diagnostic moyenne (écart type)	CVF VEMS VEMS/ CVF DCL0c	2.45 L (0.67) 1.82 L/s (0.57) 73.88 % (15.78) 35.21% (8.82)
Histologie N=13	Infiltrat interstitiel inflammatoire Alvéolite macrophagique Pneumopathie organisée Domage alvéolaire Bronchiolite Fibrose pleurale	13 13 10 7 7 4

Tableau 1. Caractéristiques des patients avec PI post allogreffe

P11

PREP@GREF: ÉLABORATION D'UN OUTIL INFORMATISÉ ACCESSIBLE EN LIGNE POUR LE PILOTAGE DES PARCOURS DE SOINS PARALLÈLES DES DONNEURS ET RECEVEURS DE GREFFE DE CELLULES HÉMATOPOÏÉTIQUES ALLOGÉNIQUES (RECHERCHE ET QUALIFICATION DONNEUR, QUALIFICATION PATIENT)

Claude Lemarié*¹, Sabine Furst¹, Didier Blaise¹, Christian Chabannon¹, Sylvain Fluzin¹

¹Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

Votre abstract :

Compte tenu de l'augmentation constante du nombre d'allogreffes réalisées dans l'établissement et de l'absence d'outils informatiques disponibles sur le marché, la création d'un logiciel s'est imposée, afin d'optimiser la gestion des étapes parallèles pré allogreffe concernant les donneurs et les receveurs. Ceci permet aux multiples acteurs impliqués de réduire le risque d'oubli ou d'erreurs et de limiter la charge de travail de chacun.

Les principaux objectifs et outils sont les suivants :

- 1) Réduire les délais des étapes du processus préparatoire à l'allogreffe grâce à la création de :
 - listes de travail spécifiques à chaque fonction, mises à jour en temps réel (voir image 1),
 - alertes automatisées pour le non-respect des délais de réalisation des tâches de chacun.

2) Faciliter les interactions entre les professionnels (internes et externes à l'établissement) grâce au partage en temps réel de l'ensemble des informations et documents associés.

3) Eviter la perte d'information et sécuriser les échanges.

Les principaux bénéfices observés sont les suivants :

- probabilité augmentée d'identifier un donneur en temps voulu (réduction de 13% de la fréquence des recherches génoidentiques durant plus de 45j lors de la 1^{re} année d'utilisation),
- risque fortement réduit qu'un patient disparaisse de la file active,
- accès en temps réel à l'ensemble des informations, réduisant la charge de travail,
- les appels téléphoniques et la perturbation du travail des différents acteurs,
- archivage des documents sources (compte-rendus de typages HLA par exemple) permettant un accès en ligne par tous les intervenants,
- réduction de la fréquence / durée des réunions entre les acteurs du processus,
- calcul automatique d'indicateurs.

Le processus ayant été optimisé en amont de l'utilisation de ce logiciel (réduction de 3 mois du délai de recherche d'un donneur non apparenté entre 2007 et 2010), les autres indicateurs d'efficacité sont restés stables depuis l'introduction du logiciel.

L'outil Prep@gref représente un prototype de modélisation de processus de soins complexes, susceptible d'être adapté au pilotage d'autres activités dans le domaine de la santé (autogreffe par ex), voire en dehors.

Les outils disponibles sur le marché ne permettent pas de suivre un flux de patients de façon dynamique. L'outil développé permet de dépasser le stade de l'organisation habituelle et artisanale mise en place au sein de nombreux hôpitaux pour piloter des processus de soins complexes. Le processus préallogreffe inclut 120 tâches, pas systématiquement effectuées dans le même ordre. Le logiciel s'adapte en temps réel, et redéfinit le parcours patient / donneur en fonction de la réponse apportée à chaque étape (600 valeurs possibles). Lors de la 1^{re} année d'utilisation, 10 400 actions ont été recensées dans le logiciel, effectuées par les 20 acteurs internes ou externes à l'établissement.

Image 1:

n° IPP	Nom	Prénom	Age	H/F	Diag	Tâches en cours			Actions										
						n°	statut	responsable	retard	modif. dates	compléter inscription	contat	arrêter	renouveler	suspendre	Historique	Documents	Info patient	Diagn. clés
1414111	ROUSSEAU	Jean claude	58	♂	LAM	30c	CR consultation médicale pré allo patient	Médecin U2T	0j										
8802532	ROMANO	Jean louis	57	♂	LAM	25a	Résultats typages donneur(s) haplo dans la fratrie	EPS	8j										

P12

PROTÉINOSE ALVÉOLAIRE ET INFECTION À MYCOBACTERIUM ABSCESSUS CHEZ UNE PATIENTE ALLOGREFFÉE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES : RÔLE DU RUXOLITINIB ?

Hélène Salvator*^{1,2,3}, Enora Berti⁴, Emilie Catherinot¹, Elisabeth Rivaud¹, Alexandre Chabrol¹, Stéphanie Nguyen⁵, Leila Zemoura⁶, Emilie Cardot⁷, Colas Tcherakian^{1,8,9}, Louis-Jean Couderc^{1,8,9}

¹Service de Pneumologie, Hôpital Foch, ²UPRES EA 220, UPRES EA 220, Suresnes, ³Faculté des Sciences de la Vie Simone Veil, Université Versailles Saint-Quentin, Montigny-le-Bretonneux, ⁴Hôpital Foch, Suresnes, ⁵Service d'Hématologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, ⁶Service d'Anatomopathologie, ⁷Service de Microbiologie, Hôpital Foch, ⁸UPRES EA 220, Suresnes, ⁹Université Versailles Saint-Quentin, Montigny-le-Bretonneux, France

Votre abstract :

La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) est une maladie rare caractérisée par l'accumulation de matériel lipoprotéique dans les alvéoles, due à un dysfonctionnement du macrophage alvéolaire. Trois formes ont été décrites :

PAP congénitale secondaire à la mutation des gènes codant pour le surfactant, PAP auto-immune liée à la présence d'anticorps anti GM-CSF et PAP secondaire à diverses pathologies, notamment les hémopathies malignes.

Nous reportons le premier cas de PAP post allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), associé à une infection à *Mycobacterium abscessus*, suspecté d'être secondaire à un traitement par ruxolitinib.

Cas Clinique :

Une patiente de 66 ans bénéficiait d'une allogreffe de CSH en 2013 pour une myélodysplasie de type AREB II. Il s'agissait de cellules souches périphériques (donneur : sœur). Le conditionnement consistait en fludarabine-busulfan-serum anti lymphocytaire.

Elle développait une GVH cutanée chronique sévère, nécessitant plusieurs lignes d'immunosuppresseurs. Le ruxolitinib (20mg/jour) était introduit à partir d'Octobre 2015. La GVH était alors stabilisée par l'association de corticoïdes (15mg/jour), ciclosporine, methotrexate, photochimiothérapie extra corporelle et ruxolitinib.

Une dyspnée chronique non fébrile s'installait à partir de Mai 2016. Le scanner thoracique montrait du verre dépoli et des épaississements des septas (**Figure 1**). Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) étaient normales en dehors d'un trouble de la diffusion (DLCO corrigée à 50% théorie). En Novembre 2016, une fibroscopie bronchique était normale. L'analyse du lavage broncho-alvéolaire montrait : 50 000 cellules/ml dont 88% de macrophages, 8% de lymphocytes et 4% de neutrophiles. Le bilan infectieux était négatif. L'atteinte pulmonaire s'aggravait malgré l'arrêt du methotrexate et un traitement antibiotique probabiliste.

Une biopsie pulmonaire chirurgicale, réalisée en Janvier 2017, révélait un matériel protéique éosinophile granulaire obstruant les alvéoles et prenant la coloration PAS, caractéristique de la protéinose alvéolaire (**Figure 2**). La culture des biopsies pulmonaires était rapidement positive pour *M. abscessus*. L'état de la patiente s'aggravait avec fièvre, oxygénodépendance, anémie à 6g/dl et thrombopénie à 75 000/mm³. Le scanner thoracique s'aggravait avec des images de crazy paving et des condensations pulmonaires. Le chimérisme sanguin restait 100% donneur. Un myélogramme ne montrait pas de myélodysplasie, la recherche d'anticorps anti GM-CSF et anti GATA2 était négative. Un traitement de la mycobactérie (imipenem, amikacine, azithromycine) était instauré. Du fait des cytopénies, le ruxolitinib était interrompu. L'évolution était rapidement favorable avec apyrexie et sevrage de l'oxygène. Le traitement anti infectieux était poursuivi et le ruxolitinib remplacé par du mycofenolate-mofetil. Trois mois plus tard, la patiente était moins dyspnéique, son scanner et ses EFR s'amélioraient significativement.

Discussion :

Des cas de PAP survenant précocement après allogreffe ont déjà été décrits. Ce cas est particulier par son caractère tardif et le rôle causal supposé du ruxolitinib.

Le ruxolitinib est un inhibiteur des Janus Kinases (JAK) 1-2, utilisé dans les myélofibroses et les GVH sévères. GM-CSF est un facteur de croissance essentiel pour les macrophages ; son récepteur est couplé à une JAK 2. L'interruption du signal du GM-CSF secondaire à l'inhibition de JAK2 par le ruxolitinib pourrait être à l'origine de l'apparition d'une PAP.

L'infection à *M. abscessus* aurait également pu être favorisée par le ruxolitinib qui altère la fonction des cellules immunitaires locales. Il a été précédemment associé à un risque accru de réactivation tuberculeuse.

La chronologie suggère l'implication du ruxolitinib dans l'apparition de la PAP et de l'infection à *M. abscessus*. Le signalement de ces effets secondaires est essentiel pour cerner le profil de toxicité de ces nouveaux traitements.

Image 1:

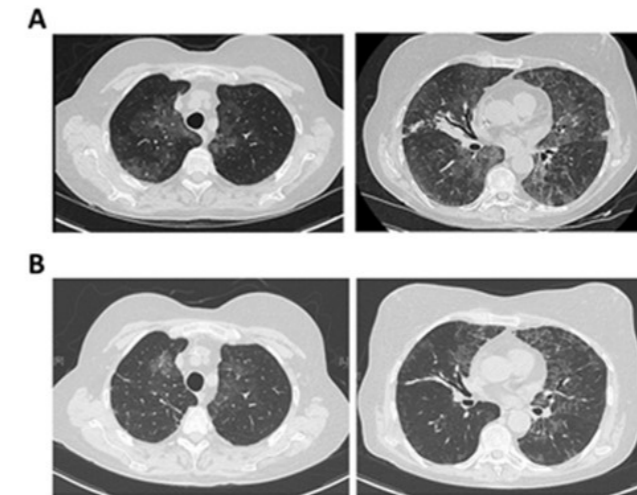


Figure 1

- A. Scanner thoracique au moment du diagnostic, avant la biopsie pulmonaire: opacités en verre dépoli, épaississements des septa interlobulaires et condensations parenchymateuses.
- B. Evolution radiologique trois mois après le début du traitement anti-mycobactérie et arrêt du ruxolitinib.

Image 2:

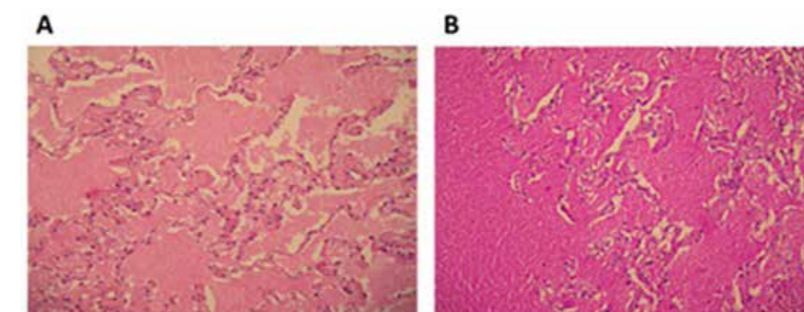


Figure 2 Analyse histologique des biopsies pulmonaires

- A. coloration hematoxylin-eosinophil-safran (20x)
- B. coloration Periodic acid-Schiff (20x). Les espaces alvéolaires sont obstrués par un matériel protéique granulaire et éosinophile abondant.

P13

SAFETY AND EFFICACY OF THIOTEPA BASED CONDITIONING REGIMEN IN PATIENTS UNDERGOING ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION: A RETROSPECTIVE SINGLE CENTER EXPERIENCE

El Cheikh Jean*¹, Radwan Massoud², Nour Moukalled², Basel Haffar², Ammar Zaherddine², Maya Charafeddine², Rami Mahfouz², Ali Bazarbachi²

¹Internal Medicine, ²American university of Beirut, Beirut, Liban

Introduction:

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-SCT) offers a chance of long-term remission and possibly cure for many hematologic malignancies. The conditioning regimen plays an important role and its choice is influenced by various factors, such as age of the patient, performance status, disease risk, and remission status at the time of transplantation.

Patients and methods:

In this study, we compared outcomes between 5mg/kg (T5) and 10mg/kg (T10) Thiotepa-based conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in adults with hematological malignancies. A total of 29 patients with different hematological malignancies were identified. Thirteen patients (45%) received 5 mg/kg Thiotepa; the remaining 16 patients (55%) received 10 mg/kg Thiotepa. The median age at transplant was 43 years (range 25-65) in the T5 group vs 37 years (range 21-55) in the T10 group. Thirty eight percent of patients in both groups received stem cells from matched related sibling, and 62% from haplo-identical donor (haplo). Disease status at transplant was first complete remission (CR1) in 38% and 56% in the T5 and T10 groups respectively; CR2 was 8% and 25% respectively. None of the patients in the T10 group were transplanted in CR≥3, while 23% in the T5 group were in CR≥3. Three patients (10%) had partial response (PR) (all of them in the T5 group), while 4 patients (14%) had progressive disease (3 in the T10 group and one in the T5 group) at the time of transplant.

Results:

The incidence of acute graft-versus-host disease (aGVHD) (grade > II) was 24%, while chronic (cGVHD) occurred in 6% of the patients at 1 year. With a median follow-up of 11 months, the transplant related mortality (TRM) was 0% and 14% at 100 days and 1 year, respectively, with TRM observed only in the T5 group (p=0.016). The relapse incidence at 1 year was 20%, none of them was in CR1 at the time of transplant. The one-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 60% and 65%, respectively. At one year the PFS and OS were 30% vs 87% (p=0.012) and 46% vs 87% (p=0.008) in the T5 and T10 groups, respectively. In univariate and multivariate analysis, only age at transplant and the total dose of Thiotepa had a significant impact on TRM, PFS and OS.

Conclusion:

These results suggest that a Thiotepa-based conditioning for allogeneic transplantation in high risk hematological malignancies is feasible and effective, including in the haplo setting. The effect of the total dose of Thiotepa on transplant outcomes needs to be confirmed in a larger study.

Image 1:

Table: patient and transplant characteristics

	Total N (%)	T5 N (%)	T10 N (%)	P value
Number of patients	29 (100)	13 (45)	16 (55)	ns
Age at diagnosis	36 (21-64)	43 (24-64)	36 (21-54)	ns
Age at transplant	37 (21-65)	43 (25-65)	37 (21-55)	ns
Female / Male	9 (31) / 20 (69)	1 (8) / 12 (92)	8 (50) / 8 (50)	0.017
Disease type				
AML	12 (42)	5 (38)	7 (44)	ns
ALL	9 (31)	2 (15)	7 (44)	ns
HL	3 (10)	1 (8)	2 (13)	ns
NHL	4 (14)	4 (31)	0 (0)	0.0184
MDS	1 (3)	1 (8)	0 (0)	ns
Karyotype				
Normal/ Abnormal	20 (69) / 9 (31)	11 (85) / 2 (15)	9 (56) / 7 (44)	ns
Molecular abnormalities				
FLT3	4 (14)	1 (8)	3 (19)	ns
NPM1	5 (17)	1 (8)	4 (25)	ns
Ig	3 (10)	1 (8)	2 (13)	ns
TCR	2 (6)	1 (8)	1 (6)	ns
BCR-ABL	4 (14)	1 (8)	3 (19)	ns
Disease risk index				
Intermediate	15 (52)	5 (38)	10 (63)	ns
High	14 (48)	8 (62)	6 (38)	ns
HCT-CI	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-2)	ns
Type of donor				
haplo- donor	18 (62)	8 (62)	10 (63)	ns
Matched sibling donor	11 (38)	5 (38)	6 (38)	ns
Status at transplant				
CR	22 (76)	9 (69)	13 (81)	ns
CR1	14 (49)	5 (38)	9 (56)	ns
CR2	5 (17)	1 (8)	4 (25)	ns
CR=3	3 (10)	3 (23)	0 (0)	0.0466
PR	3 (10)	3 (23)	0 (0)	0.0466
PD	4 (14)	1 (8)	3 (19)	ns
Molecular status at transplant				
Positive	7 (24)	4 (31)	3 (19)	ns
Negative	22 (76)	9 (69)	13 (81)	ns
PBSC	29 (100)	13 (100)	16 (100)	ns
CD34x 10 ⁶ /kg median (range)	7.74 (4.4-10.37)	7.04 (5.22-10.37)	7.74 (4.4-10.22)	ns
CD3x 10 ⁸ / kg median (range)	2.085 (1.12-8.38)	2.11 (1.12-3.87)	2.085 (1.5-8.38)	ns
ANC >50 days median (range)	14 (10-18)	14 (12-18)	14 (10-18)	ns
platelet > 50K days median (range)	13 (8-48)	13 (8-25)	13 (10-48)	ns
GVHD prophylaxis				
CSA	29 (100)	13 (100)	16 (100)	ns
MMF	18 (62)	8 (62)	10 (63)	ns
Dead at last follow up				
TRM	8 (28)	6 (46)	2 (13)	0.0526
acute GVHD	4 (14)	4 (31)	0 (0)	0.016
Infection	1 (3)	1 (8)	0 (0)	ns
Death progression	3 (10)	3 (23)	0 (0)	0.0466
	4 (14)	2 (15)	2 (13)	0.8791

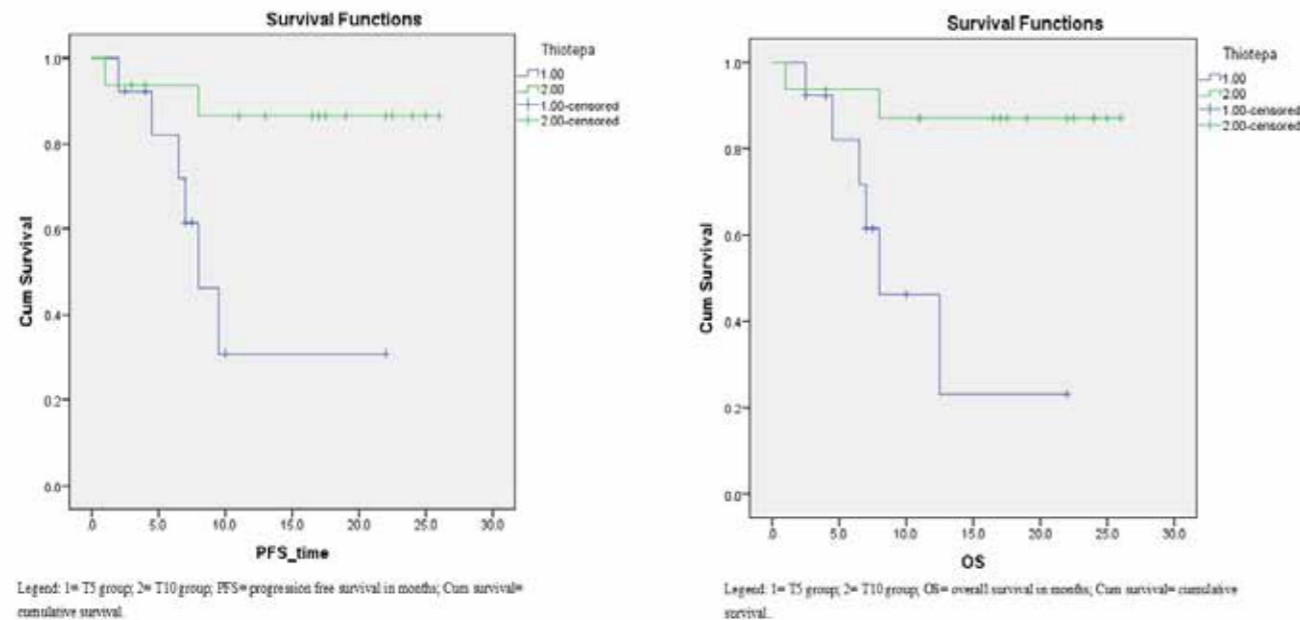
Legend: T5= 1 day thiotepa conditioning (5mg/kg total dose); T10= 2 days thiotepa conditioning (10mg/kg total dose); HCT-CI, Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index; CR=complete remission; CR1= 1st complete remission; CR2= second complete remission; CR=3 = third or more complete remission; PD= progressive disease; PR= partial response; PBSC= peripheral blood stem cell; ANC= absolute neutrophil count; GVHD= graft versus host disease; CS= cyclosporine; MMF= mycophenolate mofetil.

Image 2:

	El-Cheikh et al 2017	Eder et al 2017	Eder et al 2016	Raiola et al 2000	GELATMO
Type of study	Retrospective Single center 29 patients	Retrospective Multicentric 323 patients	Retrospective Multicentric 121 patients	Retrospective Multicentric 33 patients	Prospective Multicentric 18 patients
Conditioning regimens	TBF+ATG	TBF/ TF / TB / MelF/ TMel/ others	TCy/ TBF/ others	TCy	TMelF+Y90-ibratumumab+Rituximab
Conditioning intensity	T5/T10	RIC/ MAC	RIC/ MAC	T10	T5 RIC
Age at transplant	37 (21-65)	43 (18-76)	42 (18-65)	52 (43-60)	50 (32-63)
Disease types	myeloid and lymphoid	ALL	AML	myeloid and lymphoid	refractory relapsed B-cell lymphoma
Type of donor	MSD/Haplo	MSD-MUD	MSD-MUD	MSD	MSD
Stem cell source	PBSC	BM/PBSC	BM/PBSC	BM/PBSC	BM/PBSC
aGVHD	24%	27%	25%	52%	72%
cGVHD	6%	36%	41%	45%	59%
Relapse incidence	1 year: 20%	1 year: 33%	2 year: 17%	2 year: 43%	1 year: 26%
Transplant related mortality	Day100: 0% 1 year: 14%	Day100: 12% 1 year: 25%	2 years: 24%	2 years: 22%	Day100: 22% 1 year: 28%
Progression free survival	1 year: 60%	1 year: 57%	2 year: 59%	2 year: 60%	1 year: 50%
Overall Survival	1 year: 65%	1 year: 66%	2 year: 61%	2 year: 72%	1 year: 55%

TABLE 3: Legend: T=Thiotepa; B=busulfan; F=Fludarabine; ATG= antithymocyteglobulin; Mel=Melphalan; Cy= cyclophosphamide; T5=5mg/kg thiotepa; T10= 10mg/kg thiotepa; RIC= reduced intensity conditioning; MAC= myoablative conditioning; ALL= acute lymphoblastic leukemia; AML= acute myeloid leukemia; MSD= matched sibling donor; MUD= matched unrelated donor; haplo= haplo-identical donor; BM= bone marrow; PBSC= peripheral blood stem cells; aGVHD= acute graft versus host disease; cGVHD= chronic graft versus host disease;

Image 3:



P14

SEQUENTIAL REGIMEN WITH THIOTEPA, CYCLOPHOSPHAMIDE, ETOPOSIDE, FLUDARABINE AND BUSULFAN IN ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR THE TREATMENT OF RELAPSED AND REFRACTORY HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

El Cheikh Jean*¹, Haidar El Darsa¹, Radwan Massoud¹, Ammar Zahreddine¹, Ali Bazarbachi¹

¹American university of Beirut, Beirut, Liban

Context:

Relapsed / refractory leukemia and lymphoma (R/R, L/L) patients have a very poor prognosis despite all the well-known therapeutic strategies. Sequential conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) provides an efficient disease control in those high risk patients.

Objective:

To assess the safety and efficacy of sequential conditioning in allo-SCT.

Design:

Retrospective study at the American University of Beirut medical center (AUBMC) including consecutive patients from July 2014 to May 2017.

Setting:

Study was approved by the institutional review board of American University of Beirut Medical Center.

Patients or other participants:

We included fifteen consecutive patients with (R/R, L/L) who received sequential conditioning followed by allo-SCT from either matched related or haploidentical donors. All patients and transplant characteristics are listed in Table 1.

Interventions:

Patients were evaluated for engraftment, chimerism, graft versus host disease (GVHD), toxicity, relapse and infections on days +30, +100 and 1year post allo-SCT.

Main outcomes measures:

Safety and efficacy of this new sequential conditioning in allo-SCT.

Results:

After a median follow up of 10.6 months (range 3-36) post-allo-SCT, all patients had neutrophil engraftment after a median time of 14 days (range, 10-20), and 13 patients had platelets engraftment after a median time of 15 days (range, 10-100). One patient failed to have platelets engraftment. At the time of last follow up, 10 patients (67%) were still alive; 7(47%) were in CR and 3(20%) had disease relapse. Among the 10 patients who had disease progression at time of transplantation, 5(5/10) are still alive; 3 in CR, one in molecular relapse and one with hematological relapse. The cumulative incidence of Grade II-IV acute GVHD (aGVHD) was 20%. Three patients (20%) developed chronic GVHD (cGVHD). 6 Patients (40%) relapsed at a median of 113 days post allo-SCT (range, 60-296) and 3 (20%) died due to disease progression. Transplant related mortality (TRM) occurred in two patients (13%) who developed veno occlusive disease and died due to liver failure and infection.

Conclusions:

Our results indicate that this sequential conditioning regimen appears to be feasible, with low TRM, allows high rate of engraftment and good disease control among high-risk patients. Further large prospective trials needed to evaluate that.

Image 1:

	Total N (%)
Number of patients	15
Age at transplant median (range)	37 (20-65)
Male/Female	9 (60) / 6 (40)
Disease type	
Acute Myeloid Leukemia	8 (53)
Acute lymphoblastic leukemia	1 (7)
Hodgkin Lymphoma	2 (13)
Peripheral T Cell Lymphoma	4 (27)
Median lines of treatment pretransplant	3 (range 1-8)
Status at transplant	
Complete remission 2	3 (20)
Partial response	2 (13)
Progressive disease	10 (67)
Donor type	
Matched siblings donor	9 (60)
Haploidentical	6 (40)
PBSC	15 (100)
Conditioning regimen	15 (100)
Thiotepa (5mg/kg/day) day-13 and -12	
Cyclophosphamide (400mg/m ² /day) day -11 to day -8	
Etoposide (100mg/m ² /day) day -11 to day -8	
Fludarabine (30mg/m ² /day) day -5 to day -1	
Busulfan (130mg/m ² /day) day -5 and day -4	
ATG (thymoglobuline) 2,5 mg/kg on day-2 and -1	
GVHD prophylaxis	
Cyclosporine	15 (100)
Mycophenolate mofetil	7 (47)
Treatment Post transplantation (including prophylactic)	5 (33)
S-Azathioprine	5 (33)
Sorafenib	1 (7)

Image 2:

Outcome and complications	Total N (%)
Median time to neutrophils engraftment in days (range)	14 (10-20)
Number of patients who had neutrophils engraftment	15 (100)
Median time to platelets engraftment in days (range)	15 (10-100)
Number of patients who had platelets engraftment	14 (93)
CMV reactivation	10 (67)
Median (range) days to reactivation	34 (13-45)
EBV reactivation	9 (60)
Median (range) days to reactivation	34 (24-131)
BKV hemorrhagic cystitis	6 (40)
Median (range) days to hem-cystitis	31 (11-35)
HHV6 reactivation	1 (7)
aGVHD	3 (20)
Grade II	2 (13)
Grade III-IV	1 (7)
cGVHD moderate	2 (13)
cGVHD severe	1 (7)
Last follow up	
Alive	10 (67)
CR and FDC	7 (47)
Disease Relapse	3 (20)
Dead	5 (33)
Cause of Death	
Disease progression	3 (20)
TRM (VOD and Infection)	2 (13)

P15

USE OF G-CSF AFTER HAPLOIDENTICAL PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION WITH POST TRANSPLANTATION CYCLOPHOSPHAMIDE

Valerio Maisano*¹, Raynier Devillier¹, Sabine Fürst¹, Faezeh Legrand¹, Samia Harbi¹, Catherine Faucher¹, Christian Chabannon¹, Angela Granata¹, Pierre-Jean Weiller¹, Didier Blaise¹

¹Institut Paoli Calmettes, Marseille, France

Introduction:

T-repleted haplotype mismatched (haplo) hematopoietic stem cell transplant (haplo-HSCT) from a relative has emerged during the last decade as a new modality of allogeneic transplant (allo-HSCT). The use of post-transplant high-dose cyclophosphamide (PT-HDCY) has been successfully introduced by the Johns Hopkins team. Initially this modality encompassed with non-myeloablative conditioning (NMAC) and bone marrow (BM) as stem cell source followed by post-transplantation G-CSF (PT-GCSF) until engraftment. Then some teams investigated alternatives with more intensive preparation, either reduced intensity (RIC) or myeloablative (MAC) conditionings as well as the use of peripheral blood stem cells (haplo-PBSCT). In the latter situation, G-CSF was usually kept contrary to what is usually done after HLA-matched PBSCT. In a cohort of 58 successive patients treated with haplo-PBSCT followed with PT-HDCY we did not administer any in-vivo G-CSF. In this retrospective study, we compared the results of this cohort with an historical control group of 173 haplo-PBSCT treated with PT-GCSF.

Materials and methods:

The goal of the study was to assess the impact of PT-GCSF on neutrophil and platelet recovery, and to evaluate the impact on overall survival (OS), progression-free survival (PFS), non-relapse mortality (NRM), incidence of relapse (IR) and incidence of acute/chronic GVHD. Patients' characteristics of both cohorts are resumed in Table 1.

Median time to neutrophils recovery (ANC >500 x10⁶/L) was d+ 25 (range 15-43) in the group not treated with PT-GCSF, versus d+21 (range 13-112) in the control group (p .006) while platelet recovery (PLT > 20 G x 10⁹/L) was achieved at d+29.5 (range 13-169) and d+32 (range 10-394), respectively (p 0.03). One-year OS and PFS in the study group were 63% and 65% respectively, versus 71% and 64% in the historical cohort (OS: p 0.2; PFS: p 0.8). The analysis of 1-year NRM (27% vs 18%, p 0.3) or incidence of relapse (7% vs 17%, p 0.3) showed no significant difference.

One-year cumulative incidence of grade II-IV aGVHD was 26% in the study group versus 20% in the control cohort (p 0.2) while the incidence of moderate-severe cGVHD was 10% versus 19%, respectively (p 0.05).

Conclusions:

We conclude that PT-GCSF post haploidentical PBSCT significantly enhances the time for neutrophils recovery. These results, however, doesn't seem having any significant impact on OS, PFS, NRM, IR or acute GVHD incidence. Despite the small number of patients and the limitations of a retrospective study, we found a trend in cGVHD incidence, with patients who never received G-CSF support experiencing a slightly higher rate of moderate-severe cGVHD. These results, however, need to be further confirmed in larger studies or, possibly, randomized clinical trials.

Image 1:

Table 1			
Characteristics	No GCSF	GCSF	
n=	58	173	
Age	58 (24-69)	59 (19-74)	NS
Male Gender	31 (53%)	106 (61%)	NS
HCTCI >2	39 (67%)	113 (65%)	NS
Diagnosis :			.09
• AML and ALL	29 (50%)	66 (38%)	
• Myeloid Malignancies	16 (28%)	38 (22%)	
• Lymphoid Malignancies	13 (22%)	69 (40%)	
DRI			NS
• Low	5 (8%)	18 (10%)	
• Intermediate	36 (63%)	101 (59%)	
• H and VH	17 (29%)	54 (31%)	
Donor			NS
• Age	40 (19-66)	41 (19-67)	NS
• Male Gender	36 (62%)	95 (55%)	NS
• Relationship			NS
o Sibling	24 (41%)	72 (42%)	
o Parent	4 (7%)	12 (7%)	
o Child	27 (47%)	87 (50%)	
o others	3 (5%)	2 (1%)	
ABO			.005
• Compatible	34 (59%)	110 (64%)	
• Minor incompatibility	15 (26%)	33 (19%)	
• Major incompatibility	9 (15%)	30 (17%)	
Graft Content			.01
• CD34+ x 10 ⁶ /kg	6.9 (2.3-18.1)	5.2 (1.5-17)	
• CD3+ x 10 ⁶ /kg	359 (135-706)	291 (38-704)	
Conditioning			.004
• NMAC	17 (29%)	90 (52%)	
• RIC	32 (55%)	56 (33%)	
• MAC	8 (14%)	16 (9%)	
• Sequential	1 (2%)	11 (6%)	

sévères après 2^e allogreffe (HR=0,42, IC 95% [0,21-0,84], $p=0,01$). La mortalité liée à la deuxième allogreffe était de 24%. L'incidence des GVH aiguës sévères après 2^e allogreffe était de 16,7%, et l'incidence des GVH chroniques de 31,6% dont 14% de formes extensives. 62,3% des patients avaient présenté au moins un épisode infectieux sévère après leur 2^e allogreffe, et 32,5% avaient présenté d'autres complications sévères. L'ajout de SAL au conditionnement de la 1^{re} allogreffe était corrélé positivement à la survenue de complications sévères après 2^e allogreffe (OR=7,19, IC95% [1,77 - 49,28], $p=0,0149$). L'analyse de cette cohorte peut servir de base pour une réflexion aboutissant à la construction d'un protocole multicentrique permettant d'améliorer le pronostic des enfants ayant rechuté de leur leucémie aiguë après 1^{re} allogreffe traités par une 2^e allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

P17

GREFFES ALLOGENIQUES DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOIÉTIQUES (CSH) CHEZ 340 PATIENTS ATTEINTS D'APLASIE MÉDULLAIRE ACQUISE

Hanane Bouarab*¹, Malek Benakli¹, Farih Mehdid¹, Nadia Rahmoune¹, Mounira Baazizi¹, Rachida Belhadji¹, Dina Ait Ouali¹, Sara Zerkout¹, Kahina Tarhi¹, Chahrazed Benchouk¹, Rose-Marie Hamladji¹, Redhouane Ahmed Nacer¹

¹Service d'Hématologie-Greffe de moelle osseuse CPMC, Alger, Algérie

Introduction :

L'allogreffe est actuellement le seul traitement curatif de l'aplasie médullaire sévère (AMS) en particulier chez les sujets jeunes, puisqu'une reconstitution hématologique complète est obtenue dans 60 à 80% des cas. Nous rapportons les résultats d'allogreffes de CSH réalisés chez 340 patients (pts) atteints d'AMS.

Patients et Méthodes :

Sur une période de 223 mois (du 19/05/1998 au 31/12/2016) 340 pts atteints d'aplasie médullaire acquise ont bénéficié d'une allogreffe génoidentique. L'aplasie médullaire était sévère chez 217 pts (63,8%), très sévère chez 115 pts (33,8%) et modérée transfusion dépendante chez 8 pts (2,3%). L'âge moyen est de 21,2 ans (3-52) : 131 pts (38%) d'âge inférieur à 20 ans, 203 pts (60%) entre 20 et 40 ans et 6 pts (2%) d'âge supérieur à 40 ans. Le sex ratio (M/F) est de 1,61, l'intervalle diagnostic greffe est en moyenne de 10,8 mois (1-114) dont 273 pts (80,29%) ont un intervalle diagnostic greffe ne dépassant pas un an. Tous les pts ont été transfusés avant la greffe dont 101 pts (29,7%) avec plus de 20 culots globulaires. Quatre vingt trois pts (24,4%) ont reçu un traitement immunosuppresseur au préalable. Le conditionnement appliqué à des périodes différentes a comporté l'association : C1 : procarbazine (37,5 mg/kg) - cyclophosphamide (200 mg/kg) - thymoglobuline (40 mg/kg) pour 97 pts ; C2 : fludarabine (150 mg/m²) - cyclophosphamide (120 mg/kg) - thymoglobuline (40 mg/kg) pour 16 pts ; C3 : cyclophosphamide seul (200 mg/kg) pour 181 pts et C4 : cyclophosphamide (200 mg/kg) et thymoglobuline Sangstat 5 mg/kg pour 46 pts. La prophylaxie de la GVHD a associé ciclosporine et méthotrexate en cycle court. Les greffons utilisés ont été des cellules souches périphériques (CSP) chez 325 pts avec un taux moyen de cellules CD34⁺ de 8,35 X10⁶/kg (0,6-26) et greffons médullaires chez 15 pts avec un taux moyen de cellules nucléées : 4,09 X10⁸/kg. Au 31 mai 2017, le recul minimum est de 6 mois et le recul maximum est de 228 mois.

Résultats :

Le délai moyen de sortie d'aplasie est de 14,1 jours (8-74). Une GVHD aiguë a été observée chez 66 pts (21,63 %) de grade II-IV chez 58 pts (19,01%) avec une différence significative entre les protocoles C3 et C4 (23,9% et 8,8% ; $p : 10^{-9}$). Une GVH chronique chez 93 pts (35,22%) dont 36 extensives (13,58%) avec une différence significative entre C3 et C4 (43,7% et 4,8% ; $p : 10^{-5}$). Une réactivation CMV a été observée chez 72 pts (24,08%). Un rejet du greffon a été observé chez 29 pts (9,76%), dont 14 sont vivants (11 pts après Boost et 03 pts après 2^e allogreffe). Après un suivi médian de 88 mois (6-228), 257 pts (75,5%) sont vivants avec prise du greffon et 83 pts sont décédés (24,5%) dont 70 pts en rapport avec la procédure (TRM : 20,5%) : infections : 28, GVHD : 31, syndrome hémorragique : 3, cardiaque : 2, métabolique : 1, neurologique 1, une insuffisance rénale aiguë : 3, syndrome de fuite capillaire : 1) et de rejet : 15 pts. La TRM en fonction des protocoles est : C1 : 25,7%, C1 : 31,2%, C3 : 18,2%, C4 : 10,8% sans différence significative

Allogreffe clinique pédiatrie

P16

ÉVALUATION DES RÉSULTATS DES 2^{ES} ALLOGREFFES DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOIÉTIQUES POUR RECHUTE DE LEUCÉMIE AIGUË APRÈS UNE 1^{RE} ALLOGREFFE CHEZ L'ENFANT

Lucile Bessi*¹, Jean-Pierre Vannier¹

¹CHU Rouen, rouen, France

Votre abstract :

Les enfants traités pour leucémie aiguë rechutant après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ont un pronostic extrêmement défavorable et posent des difficultés thérapeutiques importantes pour les cliniciens. Dans beaucoup de centres, une 2^e allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est proposée à ces patients, cependant peu de données existent sur ces enfants doublement allogreffés. Nous avons entrepris une étude rétrospective multicentrique, en collaboration avec la SFGM-TC, dont l'objectif était d'évaluer la survie de ces patients après 2^e allogreffe et la mortalité liée à la 2^e allogreffe, et de corrélérer ces résultats aux caractéristiques de la maladie et aux traitements reçus. Cette étude portait sur l'ensemble des patients de moins de 18 ans ayant reçu une 2^e allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement de leur rechute de leucémie aiguë après 1^{re} allogreffe entre 2000 et 2015 dans l'un des centres de la SFGM-TC. 114 patients ont été inclus. La survie globale après 2^e allogreffe était de 58,8% à 1 an, 35,3% à 3 ans et 29,3% à 5 ans. La survie sans rechute après 2^e allogreffe était de 51,6% à 1 an, 37,1% à 3 ans et 35,3% à 5 ans. La survie sans rechute après 2^e allogreffe était corrélée positivement à la survenue d'une GVH chronique après 2^e allogreffe (HR=0,36 IC 95% [0,16-0,81], $p=0,01$) et à la présence de complications non infectieuses

entre C3 et C4 (p :0,13). Les survies actuarielles globale (SG) et sans rejet (SSR) à 228 mois sont respectivement de 74,85 % et 71,47%. Les SG et SSR en fonction du conditionnement sont respectivement : C1 :73,67 % et 71,45% ; C2 :50% et 43,75% ; C3 :75,39 % et 70 ,43% ; C4 :86,84 % et 84,21% et montrent une différence non significative (0,05<p<0,10).

Conclusion :

Le conditionnement EDX-SAL à dose modérée de référence utilisé dans notre service depuis 5 ans donne des résultats excellents en termes de survenue de GVHD, survies et TRM.

Autogreffe

P18

ANALYSE DES DÉLAIS, DE SORTIE D'APLASIE DE 855 PATIENTS AUTO ET/OU ALLO GREFFÉS DANS DES ETABLISSEMENTS DE SANTÉ (ES) DE LA RÉGION PACA AVEC LES CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (CSH) PRÉPARÉES PAR LA PLATE-FORME RÉGIONALE DE THÉRAPIE CELLULAIRE DE L'EFS AM

Patrick Jean-Marie Philip^{*1}, Anne-Catherine Michea², Lauris Gastaud³, Anna Borra³, Lionel Mannone⁴, Pierre-Simon Rohrllich⁵, Frédéric Sanderson⁶, Pascale Poullin⁶, Laure Delassus⁷, Abdelaziz Chaib⁸, Régis Costello⁷

¹EFS AM, Nice, France, ²Thérapie cellulaire, EFS AM, ³Onco-Hématologie CAL, ⁴Médecine Interne, ⁵Unité de greffe cellulaire et génique, CHU Archet 2, NICE, ⁶Service Hémathérèse AP-HM Conception, ⁷Service Hémathologie AP-HM Conception, Marseille, ⁸Médecine Interne CHIC, Aix en Provence, France

Introduction :

La recherche d'indicateurs permettant d'évaluer et d'améliorer la qualité des produits de Thérapie cellulaire (PTC) est une nécessité. Cette évaluation peut se faire : **a/** sur des critères intrinsèques aux Produits de Thérapie cellulaire (PTC) tels que le nombre de CSH injectées, la viabilité cellulaire, les tests de fonctionnalité ; **b/** sur des critères extrinsèques liés à des paramètres cliniques et thérapeutiques. Cette durée de sortie d'aplasie des patients auto et/ou allo greffés résulte des processus physiologiques liés à la reprise de l'hématopoïèse qui impactent de multiples facteurs biocliniques difficilement évaluables individuellement tant leurs interactions sont complexes.

Objectif :

Peu de données sont connues concernant les délais de prise des auto et allo greffes et leurs degrés de variations. L'objectif de cette étude est : **1/** de comparer les moyennes respectives des sorties d'aplasie observées par type de greffe, par type de PTC et par ES ; **2/** d'évaluer la place et la pertinence qu'il est possible d'attribuer au délai de sortie d'aplasie dans une démarche d'assurance qualité.

Résultats :

Les résultats des délais de prise de greffe ont été analysés sur 855 greffes pratiquées entre 2011 et 2017. Ces 855 greffes comprennent 629 autogreffes et 226 allo greffes. Les autogreffes sont réalisées par 4 centres de la région PACA dont les PTC sont préparés par la plateforme régionale de Thérapie cellulaire de l'EFS AM : centre N°1 AP HM, n=136 patients) ; centre N°2 CHU Nice, n=100 patients) ; centre N°3 CAL, n=363 patients) ; centre N°4 CHIC Aix Pertuis, n=30 patients). Tous les PTC sont préparés et libérés aux ES par la plateforme régionale de Thérapie cellulaire de l'EFS AM dans des containers qualifiés pour garantir un transport avec des températures stabilisées entre 4°C et 10°C pour les autogreffes. Toutes les allo greffes sont réalisées au CHU de Nice avec des transports qualifiés soit à

température ambiante (18°C-24°C) pour les allo greffes de CSH de Moelle osseuse (MO), soit entre 4°C et 10°C pour les CSH de sang de cordon (SCO) ou de cytophèreses. La moyenne des délais de sortie d'aplasie observée est de : **a/** 13,35+/- 2,57 jours pour l'ensemble des 629 auto greffes ; **b/** 28,17 +/-8,37 pour les allo greffes de CSH de SCO 25+/- 5,29 jours ; **c/** pour les allo greffes de CSH de MO et d/ 16,72+/-4,23 jours pour les allo greffes de CSP. L'analyse des sorties d'aplasie par centre d'auto greffes, montre une moyenne de : 13,76+/-2,65 (centre N°1 AP HM) ; 13,84+/-2,62 (centre N°2 CHU Nice) ; 13,11+/- 2,46 (centre N°3 CAL) ; 12,28+/- 2,55 (centre N°4 CHIC Aix Pertuis). Cette moyenne de sortie d'aplasie est donc reproductible en inter centre mais aussi en intra centre au cours du temps (**Figure 1-2**). Aucune corrélation entre le nombre de CD34*CD45*7AAD*/Kg et le délai de sortie d'aplasie n'est trouvé pour chaque centre. Les délais de sorties d'aplasie des allo greffes varient donc selon la nature des cellules injectées (CSH de SCO ; CSH de MO ; CSH de CSP) représentant différentes programmations de reprises de l'hématopoïèse consécutives aux conditionnements des patients et aux PTC de nature et de compositions cellulaires différentes.

Conclusion :

Ces résultats montrent que les délais de sortie d'aplasie apparaissent comme une constante bioclinique représentative de processus chrono biologiques multiples et complexes associés à des périodes programmées, requises et associées pour une reprise physiologique de l'hématopoïèse. Cette reprise n'est pas corrélée au nombre des cellules CD34*CD45*7AAD*/Kg réinjectées aux patients. Toute augmentation de cette constante de prise de greffe doit en faire rechercher les facteurs responsables. Ces facteurs peuvent être autant des facteurs exogènes tels que la pathologie, des infections et/ou des effets thérapeutiques secondaires sur les cellules impliquées dans l'hématopoïèse et leurs microenvironnements que des facteurs endogènes associés à la composition cellulaire et la qualité des PTC utilisés.

Image 1:

Figure 1. Délais de sortie d'aplasie de 855 patients auto et allo greffés des ES de la région PACA avec des CSH préparées par la plateforme régionale de Thérapie Cellulaire de l'EFS AM

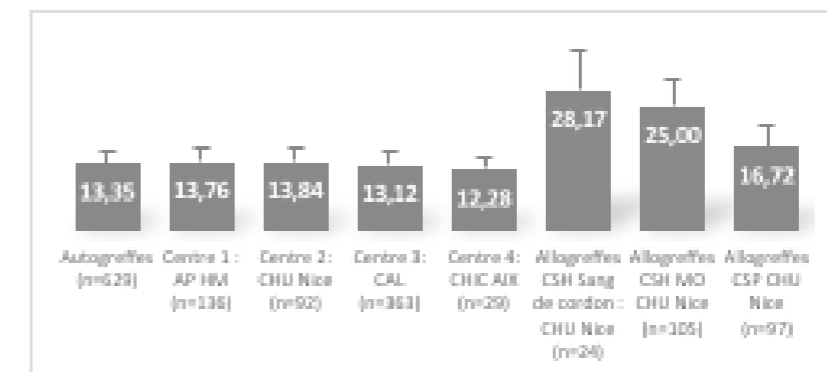
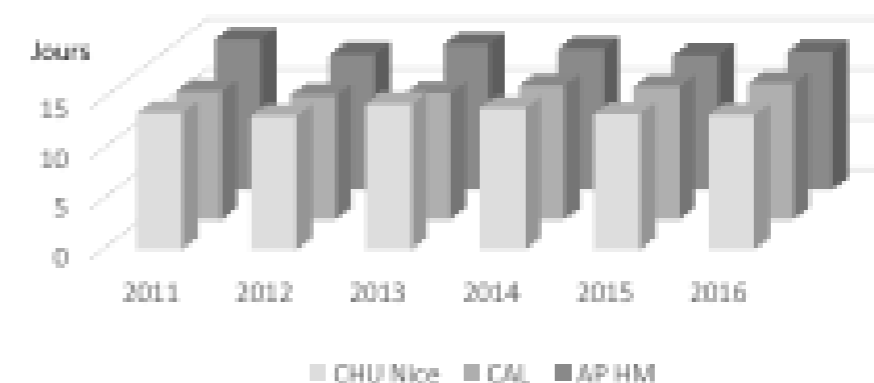


Image 2:

Figure 2. Moyenne annuelle des délais de sortie d'aplasie d'autogreffes de 3 ES



P19

CONSOLIDATION WITH BORTEZOMIB, LENALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE UPGRADES THE COMPLETE REMISSION RATE AFTER AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

El Cheikh Jean*¹, Imane Abou Dalle², Basel Haffar³, Radwan Massoud³, Ali Bazarbachi¹

¹Internal Medicine, American university of Beirut, Beirut, Liban, ²MD Anderson, Texas, États-Unis,

³American university of Beirut, Beirut, Liban

Introduction:

High-dose therapy (HDT) combined with autologous stem cell transplantation (ASCT) is a standard front-line treatment strategy for patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). Unfortunately, almost all the patients will eventually relapse, emphasizing the need for new treatment options or strategies to improve outcomes in these patients. A recent metaanalysis clearly demonstrated that post-transplant lenalidomide maintenance improves overall survival (OS), conflicting results were reported on the benefit of early post-transplant consolidation with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRD). The aim of this study was to assess the effect of VRD consolidation on complete remission (CR) rate at Day100 post ASCT, a surrogate marker for progression free survival (PFS) and OS.

Methods:

This study was conducted at the American university of Beirut Medical Center, Lebanon. A total of 42 patients newly diagnosed with MM had received ASCT, followed by a total post-transplant treatment consisted of 2 cycles of VRD consolidation and maintenance lenalidomide. These patients were treated and followed between 2011 and 2016. All patients received pre-transplant bortezomib based induction. Of them, 17 (41%) patients had VRD triplet combination. The conditioning regimen consisted of high dose melphalan. The consolidation regimen consisted of bortezomib 1.3 mg/m² I.V. (days 1, 8, 15 and 22 of each 28-day cycle), lenalidomide 25 mg orally daily for 21 days every 28 days, dexamethasone 20 mg total orally (days 1, 8, 15 and 22 of each 28-day cycle) for a total of 2 cycles. Patients and disease characteristics are summarized in table 1.

Results:

Median age at transplantation was 55 (41-75) years. Median time from diagnosis to transplant was 5 (3-49) months. The median number of days to reach an absolute neutrophil count more than 500/mm³ post-ASCT was 11 days. VRD consolidation therapy was initiated at a median of 59 (34-201) days from transplantation. In total, 40 (95%) patients completed 2 cycles of VRD without grade3/4 adverse events. One patient could not receive bortezomib during cycle 2 because of severe peripheral neuropathy. At time of transplant, only 4 (10%) patients were in complete remission (CR), 25 (59%) patients in very good partial remission (VGPR), and 11 (26%) patients in partial remission. Day 30 evaluation post-transplant, 11 (26%) patients were in CR, 6 (14%) patients in VGPR. Importantly, assessment of disease status at day 100 post-transplant identified 17 (40%) patients in CR. After a median follow up of 26 months, the 2 years PFS was 81% and OS was 92.9%.

Conclusion:

VRD consolidation significantly upgrades the CR rate after ASCT in patients with MM. These encouraging findings need to be verified and confirmed in prospective randomized trials, establishing a new standard of post-transplant treatment in MM.

Image 1:

Table 1. Factors affecting engraftment in APSCT obtained by univariate and multivariate analyses

Parameters associated with early neutrophil engraftment (= 10 days)	OR (95% CI)	P value
Univariate analysis		
Age = 45 years	1.28 (1.08-1.51)	0.003
Diagnosis (other than MM)	1.56 (1.26-1.95)	<0.0001
Number of apheresis (one apheresis)	1.38 (1.07-1.77)	0.006
Disease status at transplant (in CR)	1.23 (1.05-1.45)	0.016
DMSO dose (<0.2 g/kg BW)	1.29 (1.03-1.62)	0.025
CD34+ cells infused (>6x10 ⁶ /kg)	1.56 (1.23-1.97)	<0.0001
Multivariate analysis		
Diagnosis (other than MM)	2.07 (1.33-3.23)	0.001
DMSO dose (<0.2 g/kg BW)	1.61 (1.03-2.51)	0.035
CD34+ cells infused (>6x10 ⁶ /kg)	1.66 (1.06-2.58)	0.025
Parameters associated with early platelet engraftment (=15 days)		
Univariate analysis		
Disease status at transplant (in CR)	1.32 (1.11-1.59)	0.004
DMSO dose (<0.2 g/kg BW)	1.48 (1.19-1.83)	<0.0001
CD34+ cells infused (>6x10 ⁶ /kg)	1.52 (1.22-1.89)	<0.0001
Multivariate analysis		
DMSO dose (<0.2 g/kg BW)	1.84 (1.22-2.78)	0.004
CD34+ cells infused (>6x10 ⁶ /kg)	1.96 (1.29-2.96)	0.001

P20

ÉVALUATION DANS UN CENTRE D'APHÉRÈSE DE LA PRESCRIPTION DE PLERIXAFOR EN MOBILISATION DE CELLULES SOUCHES SANGUINES AUTOLOGUES APRÈS ÉLABORATION D'UN ALGORITHME DÉCISIONNEL

Frédéric Sanderson*¹, Pascale Poullin¹, Patrick Philip², Corinne Nicolino Brunet¹, Régis Costello¹

¹Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille - Hôpital de la Conception, Marseille, ²EFS Alpes-Méditerranée, Saint-Laurent-du-Var, France

Votre abstract :

Le plerixafor a une AMM pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques sanguines autologues chez les patients mauvais mobilisateurs, son utilisation optimale « just in time » a fait l'objet de plusieurs publications mais chaque centre ayant des pratiques de mobilisation et de collecte souvent différentes, nous avons voulu élaborer un algorithme décisionnel pour optimiser l'administration de ce produit coûteux.

Une première étude rétrospective porte sur 42 patients (myélomes et lymphomes essentiellement) ayant eu au moins une administration de plerixafor (68 injections au total), représentant 45 mobilisations et 82 cytophères réalisées.

L'efficacité de la mobilisation est analysée selon:

- les facteurs de risque de mauvaise mobilisation (35,6% 3 facteurs de risque ou plus, 6,7% aucune facteur risque),
- les régimes de mobilisation (24,4% à l'équilibre, 75,6% post chimiothérapie).

L'apport du plerixafor est évalué par l'efficacité des collectes (1 injection en moyenne se traduit par une collecte

de 3,99 10⁶/kg CD34) et 94,3% des cytophères après l'injection sont optimales (>2 10⁶/kg CD34) et analysé selon les facteurs de risque de mauvaise mobilisation, les régimes de mobilisation. Il en ressort que la prescription était facilitée par les échecs antérieurs (40% des cas), plus de 3 facteurs de risque (35,6%) mais aussi des causes organisationnelles (mobilisation tardive en fin de semaine (17,8%).

L'efficacité de la prescription en terme de collecte le lendemain est confrontée à la numération des leucocytes et progéniteurs CD34⁺ du jour.

Ce premier volet nous a fait rédiger un algorithme d'utilisation du plerixafor en distinguant la mobilisation à l'équilibre où seule la numération de CD34⁺ < 15/μL impose l'administration du produit de la mobilisation en post chimiothérapie où la numération des leucocytes intervient également (seuil de 10⁹/L).

La deuxième étude est prospective sur l'application de l'algorithme sur 40 patients (49 mobilisations - 79 cytophères). Les groupes prospectif et rétrospectif sont comparables pour les régimes de mobilisation, l'âge mais pas pour les facteurs de risque de mauvaise mobilisation.

L'algorithme a été appliqué à 83% des 141 décisions à prendre, 33 injections de plerixafor ont été décidées. Les résultats en terme d'efficacité seront discutés : globalement les objectifs de collecte par mobilisation sont atteints à 77,6 % (85,7% pour la collecte d'un seul greffon à 4 10⁶/kg CD34)

Au total, notre première étude a permis d'optimiser la prescription de plerixafor ; la seconde encore en cours permettra d'évaluer l'efficacité de l'algorithme dans une démarche de type Evaluation des Pratiques Professionnelles.

Image 1: Utilisation MOZOBIL chez les patients mauvais mobilisateurs* (à l'équilibre)

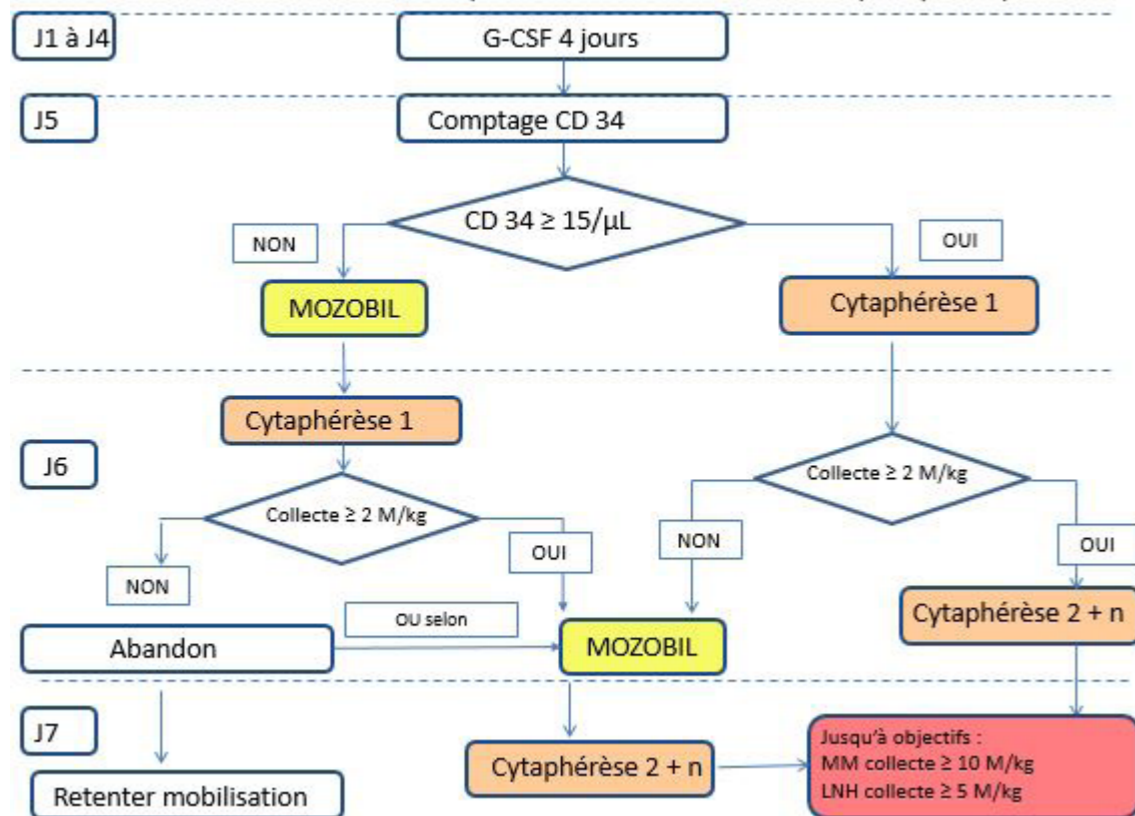
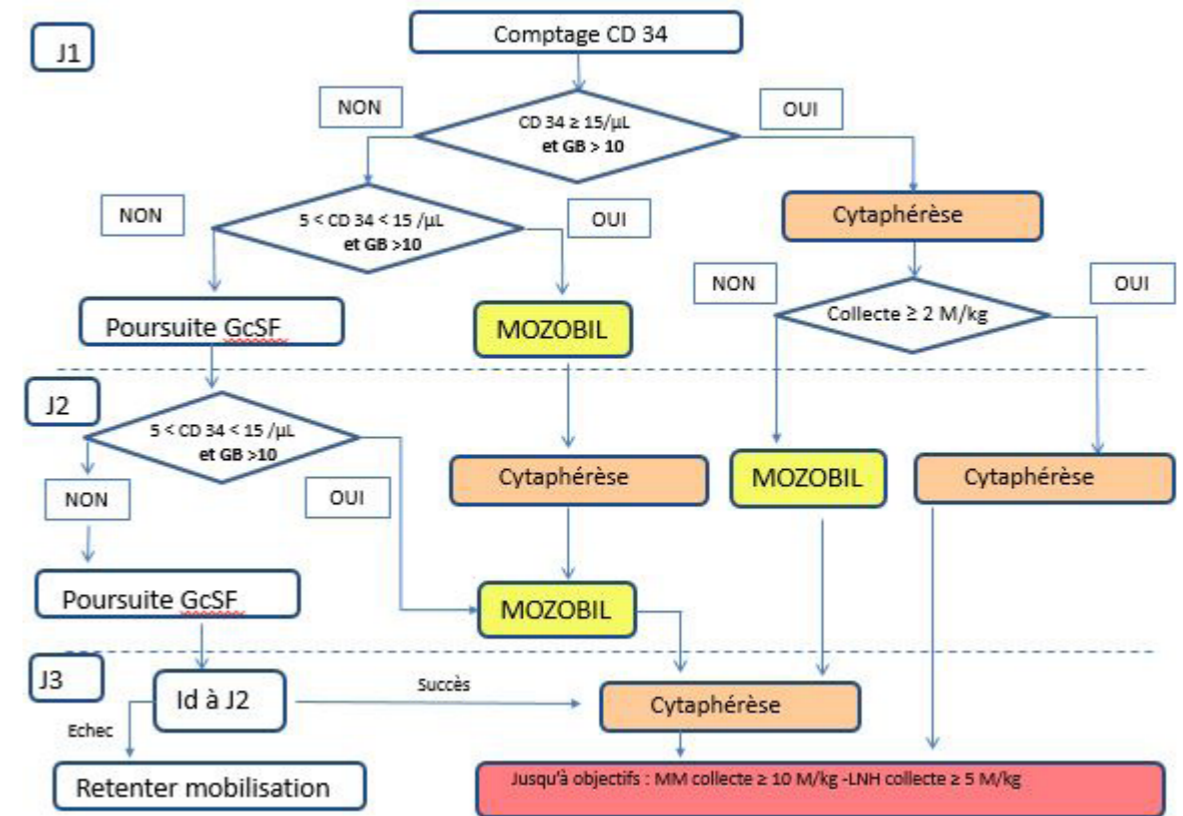


Image 2: Utilisation de MOZOBIL chez les patients mauvais mobilisateurs* (post-chimio ou endoxan)



P21

INFLUENCE OF VERY SHORT CRYOPRESERVATION DURATION OF PERIPHERAL BLOOD STEM CELLS ON HEMATOPOIETIC RECOVERY AFTER TRANSPLANTATION

Camille Maheux*¹

¹APHP, Paris, France

Abstract:

Peripheral blood stem cells (PBSCs) for autologous blood stem cell transplantation (ABSCt) are usually stored for months or even years until their use. Several reports have demonstrated that long-term cryopreservation does not affect their engraftment potential. Here, we retrospectively investigated the influence of very short-term storage on quality control of PBSC products and hematopoietic recovery post ABSCt.

A retrospective single-center analysis of both myeloma (MM) and Non Hodgkin Lymphoma (NHL) patients who underwent ABSCt in the last 2 years was performed. Included patients were grafted with PBSCs product with a storage duration less than one month and collected by 1 or 2 cytopheresis. Clinical parameters (gender, age), mobilization therapy, PBSC collection results, viability and yield of CD34⁺ cell number before thawing, remission status and hematological reconstitution data were collected retrospectively and evaluated. If possible, included patients were transplanted in the same year (2016±1 year). 6 patients for whom platelets did not fall <20×10⁹/L or the date of platelet recovery was not available (≥50×10⁹/L) were excluded. The 38 patients likely to be analyzed (short-term storage group) were matched with patients having received PBSCs product with a storage duration from 1 month to 1 year (usual-term storage group). Comparisons between groups were performed with the Mann-Whitney test for continuous variables and with the Log-Rank test for time to hematopoietic recovery. All tests were two-sided. The alpha level was set at 0.05.

The 2 groups included 56 patients with myeloma and 20 with NHL, 26 Females and 50 Males with an average age of

60 years [range, 33 to 72]. Both had similar conditioning regimen prior to transplantation, mainly Melphalan 200 mg for patients with MM and TEAM (Thiotepa, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) for patients with NHL. According to matching, PBSCs product showed similar yield and functional properties with in the short-term storage group, an average of 4.8 [range, 2.9 to 11.5] CD34⁺ viable cells x10⁶/Kg harvested with a CFU-GM/CD34 ratio of 17.1 [range, 6.5 to 75.9], compared to 4.8 [range, 2.5 to 12.2] x10⁶/kg CD34⁺ cells and a 14.9 CFU-GM/CD34 ratio [range, 9.4 to 36.6] in the usual-term storage group.

After thawing, the averages CD34⁺ cells viability and recovery were 71% [range, 39 to 92] and 66% [range, 32 to 88] in the short-storage group compared to 69% [range, 38 to 89] and 62% [range, 28 to 93] in the usual-storage group (P: NS). No significant differences between the PBSC storage groups were found with regard to aplasia duration after ABSCT. A granulocyte recovery of $\geq 1 \times 10^9/L$ was observed respectively at day 12 [range, 10 to 13] and day 12 [range, 10 to 18] in short- and usual-term storage groups after ABSCT. Respectively, platelet reconstitutions of $\geq 50 \times 10^9/L$ were observed after median times of 15 [range, 10 to 34] and 16 [range, 10 to 35] days after ABSCT (P: NS). There was not either influence of PBSC storage duration on the number of red blood cells and platelet transfused and the last day of required platelet transfusion (P: NS).

Conclusion:

These results suggest that both very short or long time storage of autologous PBSC products do not influence CD34⁺ viability and function after thawing with similar hematopoietic recovery post transplantation. Such results do not support specific transplantation program considering shorten cryopreservation.

P22

INTÉRÊT D'UNE INTENSIFICATION SUIVIE D'UNE AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES DANS LES STADES AVANCÉS DE LA MALADIE DE HODGKIN

*Kamila Amani^{*1}, Souad Talhi², Mohamed Amine Mazari³, Amina Krim³, Hafida Ouldjeriouat³, Badra Entasoltan³, Samira Bouchama³, Leila Charef³, Nabil Yafour³, Faiza Serradj³, Soufi Osmani³, Mohamed Brahimi³, Rachid Bouhass³, Abdessamed Arabi³, Mohamed Amine Bekadja³*

¹Établissement hospitalier universitaire 1^{er} novembre, Oran, Algérie, ²Service d'Hématologie et de Thérapie cellulaire, Établissement hospitalier universitaire 1^{er} novembre, ³Service d'Hématologie et de Thérapie cellulaire, Oran, Algérie

Introduction :

La maladie de Hodgkin (LH) est l'une des hémopathies malignes, dont le taux de guérison est le plus élevé. Cependant, dans les stades avancés, 15 à 20% des patients ne sont pas répondeurs à un traitement optimal et nécessitent un traitement de rattrapage avec intensification et dont seulement la moitié vont être en réponse complète. Aujourd'hui, l'intensification avec autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) est proposée précocement après une évaluation positive du TEP-Scanner. Nous rapportons dans ce travail, les résultats thérapeutiques comparatifs des stades avancés traités, soit par une intensification suivie d'autogreffe de CSP en 1^{re} intention, soit après une rechute.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, de 2009 à 2015 au cours de laquelle 85 patients atteints d'un LH de stade avancé, ont subi une autogreffe de CSP. Deux groupes de patients ont été identifiés, G1 (n= 49) : autogreffe en 1^{re} intention et G2 (n=36) : autogreffe après rechute. Les caractéristiques cliniques des patients sont reportées dans le tableau 1. L'évaluation a porté sur les taux de réponse en post greffe, la survie globale et la survie sans progression.

Résultats :

patients	G1 (n=49)	G2 (n=36)	p-value
âge médian an (intervalle)	28 (16-50)	27 (16-55)	-
Sexe H/F	28/21	17/19	0.49
Signes B n (%)	37 (76)	27 (75)	0.9
Stade : n (%)			
IIB	2(4)	6 (17)	0.06
III	13 (27)	7(19)	0.56
IV	28 (57)	22 (61)	0.8
Stade IV : n viscères (%)			
1 :	10 (36)	14 (64)	0.06
>2 :	18 (64)	8 (36)	0.16
Traitement induction :			
ABVD	28 (57)	22 (61)	0.8
BEACOPP	21 (43)	14 (39)	0.8

Table 1 : Caractéristiques des patients au diagnostic.

	G1 (n=49)	G2 (n=36)	p-value
Mobilisation (µg/kg/j x 5)	15	15	-
Cytaphérèse	2 (1-3)	2 (1-4)	-
CD34 ⁺ x10 ⁶ /kg	5.3 (2.78-21.05)	4.3 (1.90-13.2)	-
Conditionnement n (%) :			
CBV	5 (10)	-	
BEAM	30 (61)	25 (70)	0.57
EAM	12 (25)	08 (22)	0.9
BeEAM	02 (4)	03 (8)	0.4
Durée aplasie (jours)	13.5 (7-39)	13 (8-32)	-
TRM n (%)	02 (4)	01 (3)	0.8
Réponse post AG : n, (%) :			
RC	39 (80)	27 (75)	0.8
RP	01 (2)	04 (11)	0.1
Echec	01 (2)	04 (11)	0.1
Rechute	05 (10)	04 (11)	0.8
Suivi, n, (%) :			
Décès	07 (14)	11 (30.5)	0.07
vivants	42 (86)	25 (69.5)	0.07
Survie globale	94% à 83 mois	46% à 87 mois médiane=43 mois	Log Rank : 0.001
Survie sans progression	87% à 83 mois	12% à 87 mois médiane=36 mois	Log Rank : 0.0001

Tableau 2 : Résultats de prise de greffe, de réponse et de survies actuarielles des groupes G1 et G2.

Conclusion :

Notre recrutement est constitué de stades IV de très mauvais pronostic dans plus de la moitié des cas dans les deux groupes. Nos résultats suggèrent que l'atteinte multiviscérale est une indication d'intensification en 1^{re} intention dans nos conditions locales de travail.

P23

LA VIABILITÉ, LE NOMBRE ET LE RENDEMENT DES CELLULES CD45⁺CD34⁺7AAD⁻ DÉCONGELÉES ET RE-INJECTÉES AUX PATIENTS SONT-ILS CORRÉLÉS AUX DÉLAIS DE SORTIE DES AUTOGREFFES ET PEUVENT-ILS ÊTRE PROPOSÉS COMME DES CRITÈRES D'ASSURANCE QUALITÉ PRÉDICTIONNELS D'UN PRODUIT DE THÉRAPIE CELLULAIRE ?

Patrick Jean-Marie Philip^{*1,2}, Anne-Catherine Michea¹, Lauris Gastaud³, Anna Borra³, Lionel Mannone⁴, Pierre-Simon Rohrllich⁵, Frédérick Sanderson⁶, Pascale Poullin⁶, Laure Delassus⁷, Régis Costello⁷

¹Thérapie cellulaire EFS AM, Saint-Laurent-du-Var, ²EFS AM, ³Onco-Hématologie CAL, ⁴Unité de Thérapie cellulaire et Génique CHU Archet 2, ⁵Unité de Thérapie cellulaire et Génique, CHU Archet 2, Nice, ⁶Service Hémathérèse AP-HM Conception, ⁷Service Hématologie AP-HM Conception, Marseille, France

Introduction :

La préparation des produits de Thérapie cellulaire à partir de CSP décongelées nécessite avant leurs libérations pour autogreffes, un certain nombre de contrôles de qualité dont : **1/** une numération des cellules CD34⁺CD45⁺7AAD⁻ pour déterminer le nombre de cellules CD34⁺CD45⁺7AAD⁻/Kg de poids du patient ; **2/** la détermination du pourcentage de viabilité des cellules CD34⁺CD45⁺7AAD⁻ ; **3/** le calcul du rendement des cellules CD34⁺CD45⁺7AAD⁻ obtenues après leurs décongelations. Ces indicateurs sont actuellement considérés comme des critères d'évaluation de la qualité de : **1/** la prestation du laboratoire de Thérapie cellulaire ; **2/** la qualité du produit de Thérapie cellulaire en qualifiant un risque potentiel pour le patient. Peu de données dans la littérature analysent les relations qui existent de facto entre ces critères utilisés de manière conventionnelle et réglementaire et la réalité du risque sur un plan clinique, tout spécialement lorsque ces indicateurs (viabilité et rendement des cellules CD34⁺CD45⁺7AAD⁻) sont abaissés après les décongelations cellulaires.

Objectif :

Les contrôles qualité associant la viabilité et le rendement des cellules CD34⁺CD45⁺7AAD⁻ après décongelation des CSP, sont comparés aux délais respectifs des sorties d'aplasie (PNN>500) observés chez les patients auto greffés. L'objectif est de déterminer : **1/** s'il existe ou non une corrélation bioclinique prédictive entre ces critères de contrôle qualité utilisés pour qualifier les PTC et les processus physiologiques associés à la prise de greffe des CSP ; **2/** l'intérêt et le cadre de leur utilisation dans un contexte de biovigilance.

Résultats :

Une analyse rétrospective est réalisée sur la base de 629 autogreffes pratiquées entre 2011 et 2017 en collaboration avec la plateforme du laboratoire régional de Thérapie cellulaire de l'EFS AM. Les résultats montrent pour l'ensemble des patients auto greffés : **1/** un pourcentage moyen de la viabilité des cellules CD34⁺CD45⁺7AAD⁻ réinjectées de 61,4+/-18,9% ; **2/** un rendement moyen des cellules CD34⁺CD45⁺7AAD⁻ réinjectées de 50,6%+/-16,17 ; **3/** un nombre de cellules CD34⁺CD45⁺7AAD⁻/Kg réinjectées de 2,14.106+/- 1,32 ; **4/** un délai moyen de prise de greffe de 13,34+/-2,56 jours. Aucune corrélation n'est observée entre : **1/** le pourcentage de viabilité des cellules CD34⁺CD45⁺7AAD⁻ réinjectées et le délai de prise de greffe (coefficients de corrélation = -0,2 et de détermination = 0,04) ; **2/** le rendement des cellules CD34⁺CD45⁺7AAD⁻/Kg réinjectées et le délai de prise de greffe (coefficients de corrélation = -0,4 et de détermination = 0,1) ; **3/** le nombre de cellules CD34⁺CD45⁺7AAD⁻/Kg réinjectées et le délai de prise de greffe (coefficients de corrélation = -0,2 et de détermination = 0,1). Ces résultats montrent que : **1/** toute anomalie observée au niveau des contrôles qualité des CSP décongelées ne peut être en l'état corrélée de manière prédictive à un délai de sortie d'aplasie ; **2/** toute anomalie détectée ponctuellement au niveau de ces critères intrinsèques de qualité des PTC doit être considérée comme relevant des conséquences d'une fragilisation multiparamétriques du prélèvement mais sans conséquence démontrée d'une prise de risque ni d'un lien objectif avec le délai de sortie d'aplasie du patient ; **3/** toute anomalie persistante de ces critères d'assurance qualité, doit en faire rechercher la cause.

Conclusion :

Les cellules CD34⁺CD45⁺7AAD⁻ actuellement analysées avec ces contrôles de qualité, ne représentent qu'une infime composante des multiples populations cellulaires associées aux mécanismes impliqués dans les délais de prise de greffes. Si ces critères d'assurance qualité des PTC basés sur ces cellules CD34⁺CD45⁺7AAD⁻ permettent un contrôle qualité à minima des PTC et un suivi de la qualité des prestations d'une plateforme de Thérapie cellulaire, ils ne peuvent pas constituer en soi et en l'état des facteurs prédictifs corrélés aux délais de prise de greffe des patients.

P24

LONG-TERM SURVIVAL OF PATIENTS WITH CHRONIC PHASE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WHO RECEIVED AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION AND FURTHER EXPOSED TO TYROSINE KINASE INHIBITORS. A STUDY ON BEHALF OF THE FRENCH SOCIETY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION AND THE FRENCH GROUP OF CML

Mauricette Michallet^{*1}, Mohamad Sobh², Aude Charbonnier³, Éric Deconinck⁴, Viviane Dubruille⁵, Valérie Coiteux⁶, Martine Delain⁷, Françoise Hugué⁸, Delphine Rea⁹, Dominique Bron¹⁰, Nicole Raus¹¹, Alain Delmer¹², Pascal Lenain¹³, Noël Milpied¹⁴, François-Xavier Mahon¹⁴, Franck-Emmanuel Nicolini¹, Gabriel Etienne¹⁵

¹Centre Léon Berard, Lyon, France, ²Hématologie, Centre Léon Berard, Lyon, ³Institut Paoli Calmettes, Marseille, ⁴CHU Besançon, Besançon, ⁵CHU Nantes, Nantes, ⁶CHU Lille, Lille, ⁷CHU Tours, Tours, ⁸Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse, ⁹Hôpital Saint-Louis, Paris, ¹⁰Institut Jules Bordet, Bruxelles, ¹¹SFGM-TC, Lyon, ¹²CHU Reims, Reims, ¹³Centre Henri Becquerel, Rouen, ¹⁴CHU Bordeaux, ¹⁵Institut Bergonie, Bordeaux, France

Background:

Prior to the introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKI), the median survival of chronic phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) patients was approximately 60 months [Roy L et al, Blood 2006] and the standard treatment with interferon-alpha resulted in complete cytogenetic responses in about 30% of the patients [Bonifazi F. et al, Blood 2001]. Peripheral blood autologous stem cell transplantation (Auto-SCT) was first attempted for patients in transformation in order to restore a second CP and was introduced secondarily in CP to try to prolong the response. The principal rationale for autografting in CP resides on the reduction of the tumor burden and the number of leukemic cells at risk of developing blastic transformation, and the possibility of eradicating already mutated cells. In addition, it takes advantage as well of the endogenous mobilization in the circulation of Ph⁻ HSCs. Nevertheless, Auto-SCT alone was not able to maintain a long-term cytogenetic and/or molecular remission. Nowadays, TKIs represent the state-of-the-art therapy for CML and the concept of Auto-SCT has only little interest while long-term follow-up and outcome in this setting are currently unknown.

Aims:

The aim of our study is to evaluate the long-term outcome of CP-CML patients who received Auto-SCT and who have received TKIs later during their treatment course.

Patients:

A total of 182 patients were included in this study, 114 (63%) were males and 68 (37%) females. The median age at diagnosis was 45 years (range: 20-66), interferon-alpha was initiated and then all patients received Auto-SCT between years 1989 and 2004 while they remained in CP, 30% of these patients were included in the auto-CML trials and the rest were treated accordingly. The median time between diagnosis and Auto-SCT was 24 months (range: 1-113). Stem cells source was peripheral blood in 172 (95%) of patients, mostly collected at diagnosis, and bone marrow in 10 (5%) patients. Patients were conditioned by Busulfan 4mg/Kg/day 4 days + Melphalan 140 mg/m² 1 day prior to the cells reinfusion. TKIs were introduced later on in these patients, information concerning the context of their use as well as response after treatment is currently under collection from centers and will be reported later during the meeting.

Results:

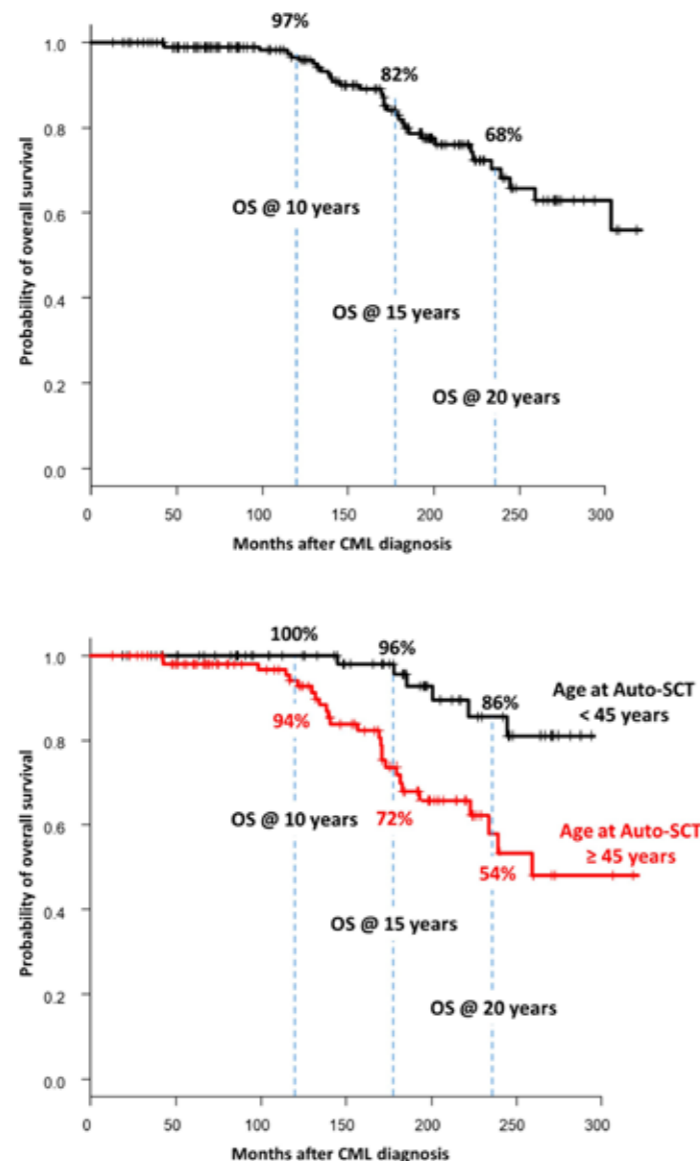
After a median follow-up of 14.5 years (range: 2-30), the probability of overall survival (OS) for the whole population from diagnosis at 10, 15 and 20 years is 97% [95% CI: 92-99], 82% [95% CI: 74-88] and 68% [95% CI: 56-77]. OS from date of Auto-SCT at 10, 15 and 20 years was 90% [95%CI: 83-94], 78% [95% CI: 69-85] and 63% [95%CI: 51-74] respectively. When we stratify the population according to age at Auto-SCT, patients younger than 45 years had an OS from diagnosis at 10, 15 and 20 years of 100%, 96% and 86% respectively compared to 94%, 72% and 54% respectively for those with 45 years and older, $p=0.0015$. A total of 33 (18%) patients died, 15 (8%) of them because of disease progression, 2 secondary malignancies, and the rest because of other causes including pneumonia, hemorrhage, renal failure and cirrhosis.

Additional data requests have been sent to centers querying about prognosis, molecular responses, treatment and disease details. An extensive analysis will be performed and the study will be updated with more results.

Conclusion:

We demonstrate here with the preliminary results that Auto-SCT followed by TKIs has induced remarkable rates of long-term survival not shown to date in CML, and raise the question about the place of intensification in the therapeutic strategy in CML.

Image 1:



P25

PREDICTORS OF EARLY ENGRAFTMENT IN AUTOLOGOUS PERIPHERAL STEM CELL TRANSPLANTATION. A SINGLE CENTER EXPERIENCE

*El Cheikh Jean*¹, Radwan Massoud¹, Zaher Otrouk², Basel haffar¹, Rami Mahfouz¹, Ammar Zahreddine¹, Nabila Kreidieh³, Rita Nehme⁴, Ali Bazarbachi¹*

¹American university of Beirut, Beirut, Liban, ²Washington University, Washington DC, États-Unis, ³Pathology, ⁴Nuring, American university of Beirut, Beirut, Liban

Introduction:

Autologous peripheral blood stem cells transplantation (AP SCT) is a treatment option used in various hematological malignancies. AP SCT can prolong disease free survival, improve survival, and may be curative. We investigated the variables affecting engraftment among patients treated with high dose-chemotherapy and AP SCT.

Methods:

364 adult patients underwent 419 AP SCT from 2001 to 2016, at the American University of Beirut Medical Center. There were 207 males and 157 females, with a median age of 45 years (17-74). The cohort included 126 multiple myeloma (MM), 120 non-Hodgkin lymphoma, and 108 Hodgkin lymphoma, while 10 patients had other malignancies. All patients received high-dose chemotherapy regimens without total body irradiation. The median time from diagnosis to first transplant is 11.9 months (range 2-288). The median number of apheresis was 1 (range 1-5).

Results:

The median number of infused CD34⁺ cells was 5.8x10⁶/kg (range 0.71-24.9) which contained DMSO at a median dose of 0.2 g/kg BW (range 0.0375-0.91). Patients exhibited an absolute neutrophil count (ANC) recovery of ≥0.5x10⁹/L at a median of 10 days (range 1-97). Platelet recovery to ≥20x10⁹/L occurred at a median of 15 days (range 7-46). Status of the disease at transplant of the 419 AP SCT was as follows: 130 patients were in complete remission (CR), 242 in partial remission (PR), and 47 patients were in stable or relapse disease status.

The findings of univariate and multivariate analyses are summarized in **Table 1**. Diagnosis other MM, low DMSO dose (< 0.2 g/kg BW), and high infused CD34⁺ cell count (>6x10⁶/kg) were associated with engraftment of neutrophils within 10 days from stem cell infusion. Low DMSO dose and high infused CD34⁺ cell count were associated with engraftment of platelets within 15 days.

Conclusion:

Our results imply that the infused CD34⁺ cell count is an important predictor of hematopoietic engraftment, namely neutrophil and platelet engraftment. In addition, DMSO dose is another factor affecting engraftment, a finding that needs to be verified in larger scale studies.

P26

QUALIFICATION MÉTROLOGIQUE DES MATÉRIELS DESTINÉS À CONSERVER LES CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES (CSP) ENTRE 4°C ET 10°C LORS DES TRANSPORTS ENTRE LE LABORATOIRE DE THÉRAPIE CELLULAIRE DE L'EFS AM ET LES CENTRES D'AUTOGREFFES DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ (ES) DE LA RÉGION PACA

*Anne-Catherine Michea*¹, Cheima Baraket², Patrick Jean-Marie Philip³*

¹Thérapie cellulaire, EFS AM, Nice, ²EFS AM, ³Thérapie cellulaire, Saint-Laurent-du-Var, France

Introduction :

La durée du transport et la température de conservation des CSP sont deux facteurs importants pouvant influencer sur les propriétés thérapeutiques des préparations de Thérapie cellulaire. L'ANSM a préconisé en 2012, une température de consigne à +22°C pour les transports inférieurs à 6 heures et une température de consigne à +6°C pour les transports d'une durée supérieure. Le laboratoire de Thérapie cellulaire de l'EFS AM a démontré l'intérêt de maintenir la chaîne du froid entre 4°C et 10°C après la décongélation des CSP pour des transports inférieurs à 6h, tant sur la viabilité des cellules que sur le nombre de CFU-GM.

Objectifs :

L'objectif de cette qualification est de pouvoir valider sur une base métrologique, les transports des Produits de Thérapie cellulaire (PTC) qui doivent être conservés entre +4°C et +10°C. L'objectif est : **1/** de mesurer l'impact des variations des températures externes (+4°C, +24°C +45°C) imposées expérimentalement au container sur les températures enregistrées dans différentes zones disposées autour des poches à l'intérieur du container ; **2/** de mesurer sur 24h et pour chaque température externe imposée, les variations de température relevées à l'intérieur du container ; **3/** de pouvoir à partir de ces études métrologiques garantir pendant quelle durée la stabilité des températures à l'intérieur du container peut être maintenue entre +4°C et +10°C pour chaque plage de température externe étudié (+4°C, +22°C et +45°C), températures représentant des conditions de températures extrêmes qui pourraient se présenter lors de transports.

Résultats :

Le container utilisé (Vital Pack-E3 Cortex) est conditionné avec tous les composants associés aux transports (4 dispositifs d'accumulation de froid de types Eutectiques), 1 poche de transfert contenant 600 ml ou 200 ml d'albumine humaine à 4 % (VIABELEX 40mg/ml), un emballage primaire, un emballage secondaire (pochette transparente rigide résistante à 95 kPa), des traceurs températures (SPY USB multi), les documents administratifs, 2 filtres à plaquettes et du papier bulle). Pour chaque test, deux containers sont soumis à différentes températures extérieures pouvant être rencontrées lors des transports : + 4°C (testé dans une chambre froide) ; +22°C (testé dans une pièce à température ambiante contrôlée) ; + 45°C (testé dans une enceinte thermo régulée). Un ensemble de capteurs enregistreurs de température (10 sondes SPY USB multi) est disposé à l'intérieur de chaque container durant tous ces essais. Le conditionnement des eutectiques avant le transport est un facteur clef pour obtenir une température de départ stabilisée. Dans nos conditions expérimentales, nous avons défini un temps de stabilisation des Eutectiques congelés (-25°C) pendant 2h entre 18°C-24°C avant le colisage. Les résultats expérimentaux montrent que pour des containers conservés dans un environnement externe de : **1/** + 22°C, les températures enregistrées à l'intérieur du container sont stables pendant 24h : a/ pour les poches de 600 ml (moyenne/24h des températures = +3,9+/-0,3°C au-dessus de la poche et +5,5+/-0,5°C en dessous de la poche) ; b/ pour les poches de 200 ml (moyenne/24h = +4,0+/-0,3°C au-dessus de la poche et +5,5+/-0,4°C en dessous de la poche) ; **2/** + 4°C, les températures à l'intérieur du container sont stables entre +4 et +10°C: a/ pendant 30 min, pour les poches de 600 ml (moyenne/24h des températures = +0,2+/-0,7°C au-dessus de la poche et +0,9+/-1,2°C en dessous de la poche) et b/ 1h04 mn, pour les poches de 200 ml (moyenne/24h des températures = -0,1+/-0,8°C au-dessus de la poche et de +0,2+/-1°C en dessous de la poche) ; **3/** + 45°C, les températures enregistrées à l'intérieur du container sont stables entre +4 et +10°C: a/ pendant 26 min pour les poches de 600 ml (moyenne/24h des températures = + 10,9+/-2,2°C au-dessus de la poche et de 14,8°C +/-2°C en dessous de la poche) et b/ pendant 32 mn pour les poches 200 ml (moyenne/24h des températures de +9,8+/-1,9°C au-dessus de la poche et de 14,7+/-1,8°C en dessous de la poche).

Conclusion :

Les temps de transports des CSP aux niveaux de la région PACA étant compris entre 30 min et 3h, la température de conservation de ces prélèvements décongelés doit être comprise entre +4 et +10°C pour une conservation optimale des PTC dans un container de transport qualifié.

Études translationnelles et expérimentales

P27

ÉVALUATION D'UNE NOUVELLE TECHNOLOGIE DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DÉTERMINANT LA PURETÉ D'UN TRI EN CD3⁺ : IMPACT SUR LA QUANTIFICATION DU CHIMÉRISME

*Aurélien Lopasso*¹, Mélanie Velier¹, Sarah Dassa¹, Noura Kouba¹, Virginie Ferreira¹, Corinne Nicolino-Brunet², Sophie Simon¹, Agnes Basire¹, Christophe Picard^{1,3}*

¹EFS AM, ²Laboratoire Hématologie Conception, ³UMR 7268 ADES Aix Marseille université/EFS/CNRS, Marseille, France

Contexte :

Le chimérisme est l'analyse clef du suivi post-greffe. Il détermine de manière quantitative la proportion de cellules en provenance du donneur au sein d'un échantillon biologique : sang total, moelle osseuse ou cellules triées (principalement lymphocytes CD3⁺). Lorsque le chimérisme est réalisé sur cellules triées, l'European Federation for Immunogenetics (EFI) recommande aux laboratoires, de travailler sur des échantillons avec une pureté ≥95%. La méthode de référence actuelle pour analyser le rendement et la pureté du tri est la cytométrie en flux ; méthode lourde et coûteuse pour une utilisation en routine. Aujourd'hui, de nouvelles méthodes de biologie moléculaire permettent de mesurer directement la pureté en CD3⁺. Ces dernières sont basées sur la quantification des réarrangements génomiques des gènes du TCR, subies par les lymphocytes T au cours de leur différenciation.

Objectif :

Évaluer la trousse qPCR Non-T Genomic Kit (Accumol®), dans sa capacité à quantifier la proportion d'ADN génomique de cellules non T après purification en CD3. La répétabilité et la reproductibilité de détection de la population non T seront déterminées et les résultats du kit seront comparés à ceux de la cytométrie en flux. L'impact des contaminations cellulaires sera évalué sur le chimérisme des cellules triées.

Matériels et Méthodes :

L'évaluation de méthode se fera, via une gamme d'échantillons initialement purifiés avec le kit EasySep™ Human Whole Blood CD3 Positive Selection Kit (STEMCELL™ technologies). Ces échantillons seront contaminés par des cellules non T à hauteur de 0, 1, 5, 10, 20 et 30%. La gamme sera analysée par la trousse qPCR Non-T Genomic Kit et en cytométrie en flux avec le kit CYTO-STAT tetraCHROME (Beckman Coulter®). L'analyse des produits de PCR s'effectue via l'observation de deux pics sur la courbe de dissociation. Le kit permet, à la fois, l'amplification d'une séquence ultra-conservée du génome humain, engendrant un pic à une Tm entre 79°C et 81°C (UCS) et de fragments d'ADN spécifiques aux cellules non T, engendrant un pic à une Tm entre 83°C et 84°C (Non T Peak). La pureté dans un échantillon est estimée grâce au calcul du ratio de la hauteur des deux pics (Non T Peak/UCS). Une série de patients avec des cas de lymphopénie et de lymphocytose sera également étudiée. Les taux de contamination seront évalués par analyse du chimérisme (QTRACE™, JETA molecular®).

Résultats :

Le kit qPCR Non-T Genomic Kit est corrélé avec la cytométrie en flux avec une équation de type $y=0.0142x-0.017$ et avec un coefficient de corrélation à 0.98. La méthode est répétable et reproductible avec des CV inférieurs à 20% sur toute la gamme de contamination cellulaire, hormis sur les échantillons purifiés situés en limite de détection de la courbe de dissociation. Cette technique est capable de détecter, de manière précise, des contaminations en cellules non T ≥1%. Un échantillon purifié peut être, avec cette technique, considéré comme « non contaminé » lorsque le ratio des pics des dérivés issues des courbes de dissociation est inférieur à 0.033 (soit la moyenne +/-3 déviations standards). Un seuil de contamination à 5% équivaut à un ratio de 0,072. La série d'échantillons patients montre que la purification en CD3⁺ est fiable lorsque le rapport CD3⁺/leucocytes totaux est ≥10%. L'étude du chimérisme, quant à elle, atteste qu'une contamination de 1% est susceptible de modifier les résultats et valide les contaminations cellulaires réalisées au cours de cette étude.

Conclusion :

Le kit qPCR Non-T Genomic Kit s'avère être une technique plus sensible et plus précise que la cytométrie en flux. Ce kit est donc un outil efficace, permettant l'évaluation précise des taux de contamination dans un échantillon. Son utilisation en routine permettra alors de répondre aux exigences EFI et d'améliorer le suivi des patients greffés à un coût équivalent à celui de la cytométrie en flux.

P28

ÉVALUATION MULTICENTRIQUE D'UNE NOUVELLE TROUSSE DE GÉNOTYPAGE ET DE QUANTIFICATION DE CHIMÉRISME

*Aurélié Lopasso¹, Isabelle Top-Raymond², Pauline Varlet², Noura Kouba¹, Dominique Bories³, Vincent Elsermans², Christophe Picard^{*1}*

¹EFS AM, Marseille, ²CHRU, Lille, ³CHRU Henri Mondor, Créteil, France

Introduction :

L'analyse du chimérisme est l'analyse clef du suivi post-greffe, déterminant la proportion de cellules issue du donneur et du receveur dans un échantillon de sang périphérique ou de moelle osseuse. Elle s'effectue en deux temps, avec une première phase de typage et une deuxième phase de quantification. Le typage permet de déterminer des marqueurs informatifs spécifiques du donneur et du receveur. La quantification détermine, quant à elle, la proportion cellulaire du donneur et du receveur à l'aide des marqueurs informatifs choisis au préalable. Actuellement, la PCR en temps réel est la technique principalement utilisée pour réaliser l'analyse du chimérisme, en obtenant des pourcentages compris entre moins de 0,1% à 30%. Plusieurs fournisseurs nous permettent, aujourd'hui, de réaliser cette analyse.

Objectifs :

Dans cette étude, les kits **KMRtype® & KMRtrack®** (GenDx) et son logiciel d'interprétation **KMRengine®** ont été évalués et comparés au kit de référence commercialisé par la société Abbott.

Matériels et Méthodes :

Il s'agit d'une étude multicentrique (3 centres), évaluant les réactifs **KMRtype® & KMRtrack®** (GenDx) à la fois sur l'étape de typage (multiplex) et sur l'étape de quantification par PCR en temps réel. Dans un premier temps, 30 couples donneur/receveur ont été typés, afin d'évaluer le nombre de marqueurs informatifs. Les couples correspondent à des greffes apparentées, non apparentées et à des greffes avec double sang de cordon. Dans un deuxième temps, l'étape de quantification a été évaluée en inter et intra site avec l'analyse de 60 échantillons post-greffe sélectionnés et avec des marqueurs informatifs receveur identiques. Le kit **KMRtrack®** a été évalué en terme de linéarité, de répétabilité, de reproductibilité intra et inter-site et comparé à une méthode de référence (kit Abbott).

Résultats :

Les différents typages réalisés montrent la présence de marqueurs informatifs pour tous les couples donneur/receveur ; ceci permettant le suivi des différents patients, quel que soit le type de greffe. D'autre part, le kit **KMRtrack®** présente des linéarités satisfaisantes avec les différents marqueurs testés. La limite de quantification est estimée à un pourcentage de 0,05%. La répétabilité et la reproductibilité sont également satisfaisantes (CV<15% quel que soit le pourcentage de chimérisme et le marqueur utilisé). Les résultats sont corrélés avec ceux d'Abbott avec une équation de type $y=0,9269x+0,215$ et avec un coefficient de corrélation à 0,95. Le logiciel, très convivial, permet de réaliser une feuille de travail et une intégration des résultats issus de la PCR en temps réel ainsi que leur interprétation.

Conclusion :

Les kits **KMRtype® & KMRtrack®** permettent l'analyse complète du chimérisme et présentent des résultats similaires à ceux obtenus avec le kit Abbott. Ce kit répond donc aux attentes de nos laboratoires et offre la possibilité d'un suivi optimal des patients greffés, y compris ceux suivis préalablement par les kits Abbott.

P29

XENOGENEIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE AND GRAFT-VERSUS-LEUKEMIA EFFECTS IN HUMANIZED NSG AND NSG.A2 MICE

*Grégory Ehx^{*1}, Joan Somja¹, Delens Loïc¹, Gilles Fransolet¹, Philippe Delvenne¹, Joséphine Muller¹, Yves Beguin¹, Muriel Hannon¹, Stéphanie Humblet-Baron², Frédéric Baron¹*

¹Université de Liège, Liège, ²KUL-University of Leuven, Leuven, Belgique

Background:

Humanized mice models of xenogeneic graft-versus-host disease (xGVHD) are increasingly used to study the impact of immunosuppressive therapies on human T cells.

Methods:

Here, we described xGVHD induced by injection of human peripheral blood mononuclear cells (hPBMCs) in classical NSG mice and assessed the impact of the expression of HLA-A2 and B2 microglobuline by NSG mice cells (NSG.A2 mice) on xGVHD and graft-versus-leukemia (GvL) effects.

Results:

xGVHD was more severe in NSG.A2 than in NSG mice while there was higher absolute counts of human cells in the blood of NSG.A2 than in NSG mice on day 14 after transplantation. The proportions of T-cell subtypes infiltrating the lungs and the liver were comparable in NSG and NSG.A2 mice but were different from the proportions of T-cell subtypes infiltrating the spleen (higher proportion of effector T cells and significantly lower expression of the immune inhibitory checkpoint PD-1). However, there was a higher proportion of naive CD8⁺ T cells in the blood of NSG than in the blood of NSG.A2 mice (16% vs 8%, $P=0.007$), demonstrating higher T-cell differentiation in NSG.A2 mice. Analyses of TCRVB repertoire by deep sequencing demonstrated that the productive clonality was lower in the spleen and in the lungs of NSG.A2 than in these organs of NSG mice suggesting that additional antigens were recognized by donor T cells in NSG.A2 in comparison to NSG mice. RNA sequencing of T cells sorted from spleen of both NSG and NSG.A2 mice highlighted a significant upregulation of transcripts associated with TCR signaling, costimulation signaling and proliferation process. Further, the expression signature observed in NSG and NSG.A2 mice was closely related to the profile found in T cells stimulated *in vitro* with CD3CD28 beads. Finally, GvL effects against the HLA-A2 THP-1 cell line were higher in NSG.A2 than in NSG mice.

Conclusions:

Our data indicate that NSG.A2 mice are suitable to study xGVHD and GvL effects.

Soins de support, sciences infirmières et paramédicales

P30

ÉVALUATION D'UN PROGRAMME D'ACTIVITÉ PHYSIQUE ADAPTÉE SUR LA QUALITÉ DE VIE, LA CONDITION PHYSIQUE ET L'ANXIÉTÉ DE PATIENTS ADULTES EN RÉMISSION D'UNE HÉMOPATHIE MALIGNE OU D'UNE ALLOGREFFE : RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE DE FAISABILITÉ INTERMÉDIAIRE

Claire Fournié¹, Quentin Cabrera^{*2}, Chantal Verkindt¹, Damien Trouspance¹, Nicolas Bouscaren³, Georges Dalleau¹, Catherine Mohr², Patricia Zunic²

¹Laboratoire IRISSE EA 4 0 7 5, Université de la Réunion, Le Tampon, ²Service d'Hématologie Clinique, CHU Sud Réunion, ³Centre d'Investigation Clinique, Inserm CIC 1 4 1 1 0, CHU Sud Réunion, Saint-Pierre, Réunion

Contexte et objectifs :

L'altération de la qualité de vie perdure jusqu'à trois ans après une allogreffe[*]. Bien que l'Activité Physique Adaptée (APA) soit reconnue efficace en tant que soin de support en oncologie, les modalités d'une intervention efficace en hématologie restent à définir [**] [***]. Cette étude de faisabilité à 6 semaines s'inscrit dans la perspective d'un essai contrôlé randomisé incluant un programme d'APA de 12 semaines qui débutera en octobre 2017 au CHU de la Réunion, chez des patients en rémission d'une hémopathie maligne. Nous rapportons ici la faisabilité, l'adhésion et l'efficacité du programme sur la qualité de vie, la condition physique et l'anxiété.

Sujets et méthode :

Onze patients adultes en rémission d'une hémopathie maligne ont été inclus : 8 (72%) patients 2 à 3 ans après une greffe de cellules souches hématopoïétiques et 3 (28%) patients un an après le dernier traitement de chimiothérapie. Ils étaient âgés de 34 ans ±10 et tous présentaient un déconditionnement physique avec un score OMS à 0. L'inclusion s'est faite sur prescription médicale de l'hématologue.

Chaque patient a suivi pendant 6 semaines un programme d'APA combinant un entraînement aérobie et en résistance de 3h/semaine à raison de 2 séances d'1h30.

À l'inclusion et à 6 semaines, la passation des questionnaires de qualité de vie (QLQ-C30), d'anxiété et de dépression (HADS) et de fatigue (MFI-20) était réalisée. La condition physique fut évaluée par un test de 6 min marche, de la force de préhension, de la vitesse de marche, de l'équilibre unipodal et de la souplesse. Les résultats avant et après le programme ont été comparés par un test de Wilcoxon.

Résultats et conclusion :

Sept (64%) patients ont terminé le programme de 6 semaines dont 5 (71%) patients allogreffés. Pour ces 7 patients, un taux d'adhésion aux séances de 77% a été mesuré. 4 (36%) patients ont arrêté le programme en cours pour des raisons médicales ou de transport.

À l'issue des 6 semaines, le programme a permis une amélioration de l'ensemble des dimensions de la condition physique, avec des bénéfices significatifs pour l'endurance +102 ±79 m (p=0.05), la force de préhension +5.8 ±2.9 kg (p=0.02) et la vitesse de marche -1±0.6 s (p=0.02). Nous observons également une amélioration de la fatigue générale -1±1.9 (MFI-20), du fonctionnement +7.3±10 et des symptômes -7.3±10 (QLQ-C30) et de l'anxiété -1.9±4.1 (HADS), bien que ces résultats ne soient pas significatifs.

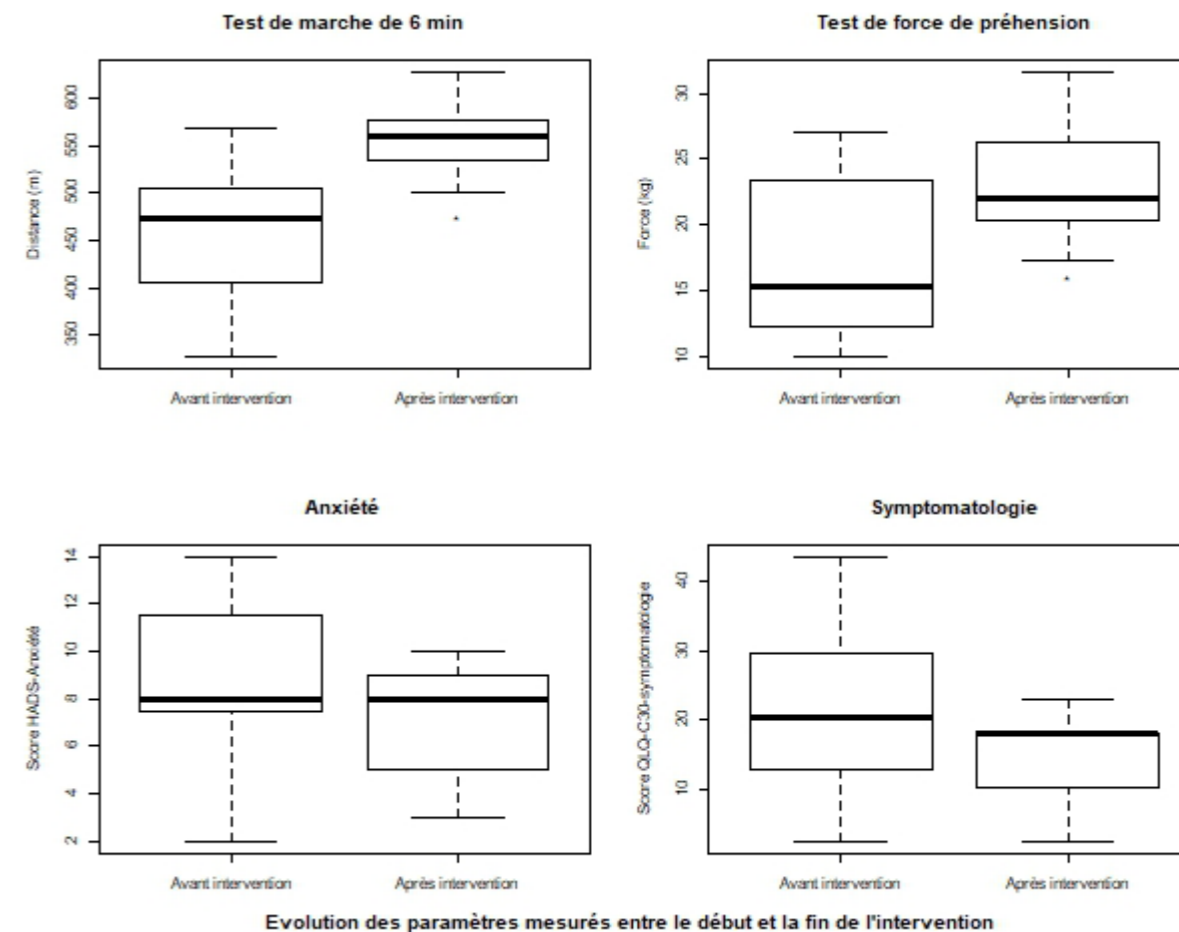
En conclusion, nos résultats confirment l'intérêt d'un programme d'APA et l'adhésion des patients, même tardivement après une allogreffe, et sont prometteurs pour l'élaboration de l'étude randomisée débutant prochainement avec une intervention de 12 semaines en post-traitement plus précoce. Cette pré-étude a montré une très bonne adéquation du programme avec les attentes des patients et des pistes d'amélioration sont en cours pour offrir de meilleures conditions d'accès aux patients.

[*] Grulke, N., Albani, C., & Bailer, H. (2012). Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. *Bone marrow transplantation*, 47(4), 473-482

[**] Bergenthal, N., Will, A., Streckmann, F., Wolkewitz, K. D. et al (2014). Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *The Cochrane Library*

[***] Wiskemann, J. (2013). Exercise in the setting of hematopoietic stem cell transplantation. *European Review of Aging and Physical Activity*, 10(1), 15

Image 1:



P31

LOCAL ICEPACK APPLICATION AFTER BONE MARROW HARVEST TO DIMINISH PROCEDURAL PAIN: A RETROSPECTIVE SINGLE CENTER ANALYSIS

Alizee Soldati^{*1}, Marilyne Le Vergé¹, Annie Chassang¹, Genevieve Draï¹, Jean Massiera¹, Lionel Mannone¹, Faezeh Legrand¹, Pierre Rohrllich¹, Thomas Cluzeau¹

¹CHU de Nice, Nice Cedex 3, France

Introduction:

Procedural pain is a recurrent drawback of bone marrow harvest (BMH) for allogeneic donation. More than 75% of the patients experience pain, thus frequently needing analgesic drugs (Pulsipher et al. Blood 2013). We hypothesized that the subcutaneous blood suffusion caused by BMH contributes to procedural pain by generating a local inflammatory response. Since 2011, we have systematically used icepack application after BMH to diminish the local back pain.

Methods:

We have retrospectively assessed the use of pain killers after BMH in 51 donors, 23 male, 28 female from 2011 to mid of 2017. All donors underwent BMH under general anesthesia. After bone marrow harvest and local dressing, sterile icepacks (-20°C) were applied for at least 6h. The evaluation of pain and administration of painkillers was systematically recorded.

Results:

Median donor age was 53y (26-72). Median duration of the harvest was 105 mn (20-210). Median harvested BM volume was 1169 ml (702-2000). Twenty donors (39%) experienced grade I-4 pain needing intravenous analgesia. Pain killer WHO level was grade I in 6 (12%), grade II in 12 donors (24%) and III in 2 (4%). The median number of antalgic injections was 1 (1-14). Self-assessment of pain at post anaesthesia awakening was 0 on a 1-10 scale (0-8). Maximum median assessment during hospital stay was 2 (0-8). Median assessment at hospital discharge was 0 (0-5).

The overall median duration of hospital stay was 2 nights (2-3). Only one donor was readmitted within one week for sciatic pain and received WHO grade II antalgics. Other main side-effects included local bleeding (1) and sciatic pain lasting more than one week (1). No donor received allogenic or autologous red blood transfusion. No local skin alteration was noticed after removal of dressings.

Conclusions:

Local icepack application after BMH appears as a simple and safe procedure. The rate of analgesic needs after BMH was lower than in published series. This effect might lead to lessen the use of opioids after bone marrow donation and thus diminish the side-effects of pain killers. Although we can not exclude a single center effect, we postulate that icepack application has an antalgic significant effect. A more thorough national evaluation comparing centers using or not icepacks would lead to more definitive conclusions and recommendations.

P32

TRAITEMENT DE SORTIE POST-ALLOGREFFE : NÉCESSITÉ D'AMÉLIORER LA GESTION DE LA PRISE MÉDICAMENTEUSE.

*Laure Tardieu*¹, Carole Genty¹, Marion Feille¹, Julien Vaidie¹, Pascal Turlure¹, Arnaud Jaccard¹, Stéphane Girault¹*

¹CHU Limoges, Limoges, France

Votre abstract :

La greffe de cellules souches hématopoïétiques nécessite un lourd traitement médicamenteux en sortie d'hospitalisation afin d'assurer son succès thérapeutique. La gestion à domicile de ce traitement est capitale pour la réussite de la greffe et le devenir du patient. C'est pourquoi son observance doit être rigoureuse au risque de complications graves.

Le nombre important de médicaments à préparer quotidiennement à domicile peut être source de difficultés pouvant entraîner des oublis voire des erreurs de prises.

Dans ce contexte, nous avons réalisé une enquête auprès de patients récemment sortis à domicile après l'hospitalisation pour leur allogreffe.

Méthode :

Un questionnaire anonyme a été élaboré pour évaluer le mode de préparation à domicile des médicaments en sortie d'hospitalisation des patients allogreffés au CHU de Limoges. Ce questionnaire a été remis au patient par le médecin ou l'infirmière coordinatrice lors du suivi post greffe en consultation ou en hospitalisation de jour.

Résultats :

17 patients ont répondu au questionnaire avec un âge médian de 58,5 ans.

En sortie d'hospitalisation, le traitement médicamenteux est préparé en grande majorité par le patient lui-même (47%) ou avec l'aide d'un proche (35%). Seul 1 patient a eu recours à l'aide d'un professionnel de santé.

Près d'un tiers des patients déclare avoir eu des difficultés pour préparer leur traitement, mais seulement 18,75% d'entre eux avouent avoir oublié une prise médicamenteuse.

59% des patients utilisent déjà un dispositif de type pilulier pour la préparation de leurs médicaments. Cependant, les dispositifs vendus dans le commerce ne répondent pas totalement à leurs besoins.

Discussion :

Le nombre de médicaments (comprimés, gélules, sachets, capsules...) au retour à domicile se situe le plus souvent entre 20 et 30 par jours.

Les cases horaires ne sont pas de taille suffisante pour contenir tous les médicaments à prendre à des heures précises. Le traitement anti rejet (NEORAL®) qui se présente sous forme de capsule ne peut pas être déconditionné du blister à l'avance.

Le nombre de cases disponibles sur les piluliers commercialisés est insuffisant au regard du nombre de prises médicamenteuses réparties sur toute la journée. Par exemple, la prise de NEORAL® est décalée des autres prises médicamenteuses avec des horaires fixes à intervalle de 12 heures (10h-22h) et nécessite donc une case spécifique.

Pour certains patients, le coût d'un pilulier est un frein à son achat d'autant que le dispositif ne paraît pas adapté à leurs besoins.

16 sur 17 patients allogreffés trouveraient utile la création d'un outil d'éducation thérapeutique adapté à leurs besoins.

Conclusion :

La gestion du traitement médicamenteux à domicile des patients allogreffés nécessite une prise en charge spécifique avec une éducation thérapeutique par l'infirmière coordinatrice de greffe à la sortie d'hospitalisation. L'abondance des médicaments quotidiens et la rigueur des horaires de prise est une véritable source de difficultés et augmente encore le stress du retour à domicile.

Malgré le carnet national de suivi post greffe élaboré par la SFGM-TC remis à chaque patient, il nous est apparu nécessaire de développer un outil pratique pour optimiser l'observance et la gestion du traitement médical.

Notre enquête confirme les difficultés des patients dans la préparation des traitements qu'ils gèrent seuls ou avec un proche. La majorité utilise un pilulier mais qui n'est pas adapté à leurs besoins.

C'est pourquoi nous avons créé avec le soutien logistique du laboratoire ASTELLAS un pilulier « HELPILIM » plus adapté aux besoins des patients allogreffés avec un nombre adéquat de cases horaires, de taille suffisante pour contenir la totalité du traitement quotidien.

Thérapie cellulaire et Médicaments de Thérapie Innovante dans le contexte de la greffe de CSH

P33

EVALUATION OF A NEW METHOD FOR INTRA-PROCESSUS QUALITY CONTROL AND QUICK GRAFT RELEASE IN CELLULAR THERAPY PRODUCTS FOR HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Laurence Fantin¹, Charles-Vivien Olivier², Sylvain Olivero^{*1}

¹CHU de Nice, Nice, France, ²Unité de Thérapie cellulaire et Génique, CHU de Nice, Nice, France

Introduction:

Introduction of standards had altered preparation of cellular therapy products in the hematopoietic stem cell (HSC) transplantation settings. Up today, quality controls (QC) are performed at each critical step of cell processing to evaluate nucleated cell (NC) loss and NC viability. In the first step of HSC processing, optimizing NC concentration before cryopreservation have been studied. Maximal cell concentration at freezing is 150 x 10⁸ Total NC/ml and cell bag number to prepare relies on the total quantity of NC in the product and the freezing bag volume. At the end of the processing, NC viability in thawed grafts is considered as a representative assay at infusion and allows graft quick release. Several methods are available for NC enumeration and viability determination. Enumeration of NC using a haematological analyzer is widespread but don't discriminate viable and dead cells and requires validation for cell therapy products particularly HSC collected by apheresis and thawed products. Microscopy methods, such as hemocytometer and trypan blue exclusion by viable cells, have poor reproducibility and high variability. NC by flow cytometry is feasible but costly, time consuming, delays graft release and often not available for all cell therapy center. The need for a quick method allowing determination of cell viability in a raw is mandatory for intra-process QC and graft release. For these reason, we evaluated in our practice, a bench-top flow cytometer, the Muse™ Cell Analyzer (Merck) and the Count & Viability Assay Kit (C&VA-Kit) allowing to determinate NC concentration and viability.

Materials & Methods:

The C&VA-Kit is a simple no-wash, mix-and-read kit determining the absolute total cell counts and viability. Based on differential permeabilities of two DNA-binding dyes, a nuclear dye stains only NC, while a viability dye stains dying and dead cells. To evaluate the substitution of the Muse™ to hematological cell counter (Sysmex™) or to flow cytometry CD45⁺ cells enumeration (BD™ SCE-Kit), we systematically enumerate leukocytes concentration with these 3 methods on cell products at collection (n = 57), after volume reduction (n = 48) and after thawing (n = 42).

Results:

Before and after each manipulation, the 3 methods didn't yield similar results for total NC quantity in a Friedman test ($p \leq 0,001$). A Wilcoxon test on paired data showed a good agreement between Sysmex™ and Muse™ ($p = 0,86$ after platelet removal) and significant differences between Sysmex™ and SCE-Kit or between SCE-Kit and Muse™ ($p \leq 0,001$). Nevertheless, these statistical differences didn't translate into significant laboratory discrepancies since the mean number of frozen cell bag per collection was 2,5 for Sysmex™ and Muse™ ($p = 0,802$) and 2,7 for SCE-Kit. This translated only in 1 additional frozen bag in 11 cyopreservation within 57 procedures. Total NC viability is considered as a graft quality marker and could be considered as a release criteria. Cell viability (CV) determined with the Muse™ and C&VA-Kit (with PI) and CV assessed with the SCE-Kit (with 7-AAD) didn't present a statistical different in a Wilcoxon test on paired data ($p = 0,4683$; n = 42). The bias between these two methods was only about 0,76% regarding a Bland-Altman Plot (n = 37). For clinical release, when considering a threshold of 60% for CV, data show only one discrepancy between the two methods (54,5% for 7-AAD and 60,8% for IP).

Discussion:

Our study showed that Muse™ Cell Analyzer could be used for in-process and release of HSC products. Slightly differences in cell concentration between Muse™ and SCE-Kit™ didn't translate into significant discrepancies in graft manipulation. On freeze/thawed products, to avoid extensive loss of viable cells and delay in graft reinfusion, we recommend the use of Muse™ for assessing cell viability because of its high concordance with the reference method (7-AAD) but could be done in a shorter time.

P34

PRECLINICAL ASSESSMENT OF THE LOVO DEVICE FOR DMSO REMOVAL AND CELL CONCENTRATION IN THAWED HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELL GRAFTS

Bechara Mfarrej^{*1}, Guillaume Bouchet¹, Jerome Couquiaud¹, Lionel Regimbaud¹, Steven Binninger², Mathieu Mercier², Claude Lemarie¹, Pascal Houze³, Christian Chabannon¹, Boris Calmels¹

¹Centre de Thérapie cellulaire, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France, ²Fresenius Kabi, Lake Zurich, Illinois, États-Unis, ³Hôpital universitaire Necker - Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

Background:

Cryopreserved hematopoietic progenitor cell (HPC) grafts are widely infused to patients with malignant and nonmalignant conditions. Despite reduction of immediate side effects linked to DMSO- and cell debris-containing grafts, and comparable hematopoietic engraftment between washed and unwashed cryopreserved products, bedside infusion of thawed HPC grafts is still preferred. Introduction of automated devices is important for standardization and consistency of graft manipulation. Additionally, these techniques are likely to be useful for the delivery of innovative cell-based medicinal products that are currently under development.

Methods:

In this study, we evaluated three consecutive versions of the Lovo™ device (Fresenius Kabi) for automated washing of thawed HPC products. A total of 42 HPC products intended for destruction were used. Measured outcomes included viable CD34⁺ cell recovery, viability, total processing time, and post-washing stability.

Results:

Preliminary data using the prototype Lovo™ 0.0 to process a single HPC unit, shows better recovery and viability of CD34⁺ cells using a 2-cycle than 3-cycle wash, with >95% DMSO elimination. The Lovo™ 1.0 performed equally well. When simultaneously processing two HPC units, the upgraded Lovo™ 2.0 device demonstrated comparable CD34⁺ recovery, DMSO elimination efficiencies, and time-saving capacity. Furthermore, washed cell products were stable for four hours at room temperature.

Discussion:

Lovo™ device satisfies clinically-relevant issues: ability to efficiently wash two HPC units simultaneously and compatibility with transport to nearby transplant centers.

Image 1:

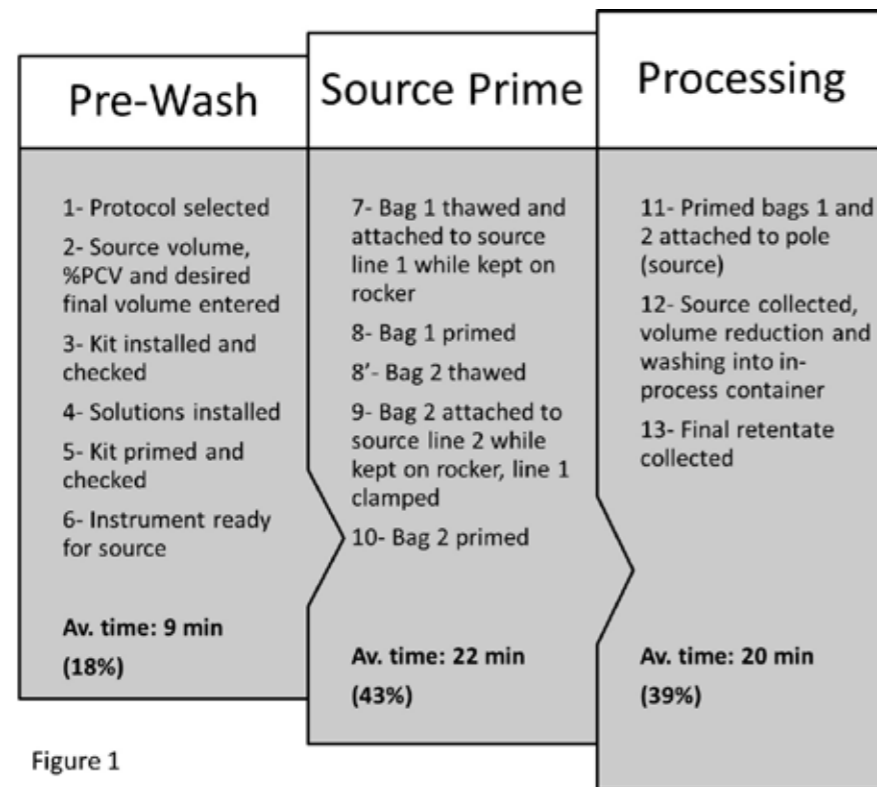


Figure 1

P35

PROCESSING GRAFT DEPLETION IN CD4⁺ CCR7⁺ T CELLS TO REDUCE ALLOREACTIVITY AFTER HAPLOIDENTICAL ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Pauline Varlet* 1, Myriam Labalette¹, Ibrahim Yakoub-Agha¹

¹CHU Lille, Lille, France

Introduction:

Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation (haplo-HSCT) is an interesting alternative because it widens number of potential donors for a candidate.

Though haplo-HSCT increased application is undeniable, much progress has to be done. New therapeutic concepts must be developed to reduce Graft-versus-Host Disease (GVHD) while potentiating the Graft-versus-Leukemia (GVL) effect.

Our previous results show high proportion of CD4⁺ CCR7⁺ T-cells in a graft represents a risk factor of acute GVHD incidence, precocity and severity without influence on chronic GVHD or relapse. We confirmed our *in vivo* data by *in vitro* approach verifying that CD4⁺ CCR7⁺ T-cell selective depleted HSCT samples preserve an acquired anti-infective response and generate less GVHD.

Methods:

We developed and evaluated a two-step clinical-grade procedure for immunomagnetic depletion of CD4⁺CCR7⁺ T cells from granulocyte colony stimulating factor mobilized peripheral blood stem cell (PBSC) apheresis products (n=10).

Results:

A median 89% depletion (82-94%) of CD4⁺ CCR7⁺ T cells was obtained by using first CD8 and CD19 beads simultaneously for positive selection, and then CCR7 beads to reduce the proportion of naïve and central memory T

cells from the CD8⁺ and CD19⁺ depleted fraction. In the ten mixed cell selection products tested, CD4⁺CCR7⁻ T cells, naïve and memory CD8⁺ T cell subsets, B cells and NK cells as well as CD34⁺ stem cells and hematopoietic progenitors (CFU-GM and BFU-E) were preserved. Functional assessment revealed preservation of engraftment capacity and antiviral T-cell reactivity. Alloreactive immune response was reduced compared with unmanipulated cells.

Conclusion:

Clinical-grade partial depletion of CD4⁺ CCR7⁺ T cells from PBSC apheresis products might be useful to restrain the risk of acute GVHD by reducing alloreactivity without compromising the immunotherapeutic effects of haplo-HSCT.

P36

VALIDATION OF RED BLOOD CELL DEPLETION USING SEPAX 2 DEVICE FOR ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANTATION IN ADULTS

Laurence Fantin¹, Sylvain Olivero*¹

¹CHU de Nice, Nice, France

Introduction:

In case of major ABO incompatibility in bone marrow (BM) transplantation, the removal of red blood cells (RBC) is mandatory to avoid intravascular hemolysis. The residual volume of infused RBC shall be as small as possible. Data from literature fluctuate between 5 and 30 ml. Although there is no prohibited high limit level in the literature, it is generally assumed that this volume must be less than 0.2 ml/kg without exceeding 15 ml for adults.

We worked jointly with Biosafe (Biosafe SA, Geneva, Switzerland) on the Sepax 2TM, a fully-automated GMP compliant cell separator device using SmartReduxTM and NeatCellTM dedicated protocols to determine the optimal parameters allowing the obtention of a BM graft with an extremely low residual volume of RBC and a maximal recovery of mononucleated cells (MNC).

We compared two protocols for RBC depletion, an "in-house" optimized version of SmartReduxTM without applying a density gradient separation method (**Method A**) or a standard SmartReduxTM followed by a gradient density separation using the NeatcellTM program and Ficoll-HypaqueTM (**Method B**).

Materials & Methods:

Our assays were performed using non-therapeutic blood products composed of a mixture of two or more whole blood bags and two to four residues of standards platelet concentrates (MCPS).

For Method A, in association with Biosafe, we introduced slightly modifications in the "extraction phase" of buffy-coat (BC) altering the MNC volume reinfused at each cycle of purification in order to improve the cell recovery while eliminating the maximum of RBC. The final volume was flexible to allow a high number of cycle and a volume reduction factor about 14 to 15 fold. Eight tests were performed using this approach.

For Method B, the SmartReduxTM was performed to reduce the volume to 120 milliliters, keeping the hematocrit below 50%. This BC is then processed in an automatic density gradient separation on Ficoll-Hypaque[®] (d = 1.07) using the NeatCellTM automated protocol. After separation, the MNC concentrate is collected in a small volume (about 45 ml) and diluted with human albumin to 100 ml prior to sampling. Four runs were realized.

For each method, we evaluated the recovery of viable total nucleated cells (TNC), the recovery of viable hematopoietic progenitor cells (HPC, CD34⁺), the CD34⁺ cells viability, the efficacy of RBC depletion and the RBC volume before and after application of the protocols on Sepax 2TM. Results are reported in Table I and II.

Results:

Method A: The different settings gave non convincing results. In 3/8 cases, residual RBC volume was inferior or equal to 15 ml but CD34⁺ recovery was highly variable (58,0, 69,8 and 93,9%). For the last 5 runs, CD34⁺ recoveries were systematically above 90% but residual RBC volume was not satisfactory spanning from 17,3 to 31,7ml. We couldn't attribute this variability neither to the graft characteristics nor to the Sepax 2TM settings.

Method B: The CD34⁺ recovery was from 64 to 86% (median 78%). The RBC depletion was drastic with a RBC residual volume inferior to 1ml on 4 consecutive runs.

For all assays, none technical incidents didn't occurred during these manipulations. The microbiological controls performed on the products before and after Sepax 2TM were negative.

Conclusion:

The two RBC removal processes lead to satisfactory CD34⁺ recoveries except in two cases and could be considered as equivalent. A CD34⁺ recovery of 95% can be achieved with in house optimized SmartReduxTM protocol but the residual RBC content was never inferior to 4ml. The most efficient RBC depletion is obtained only with density gradient separation. On the other hand, application of volume reduction plus gradient density separation, is costly, time consuming and requires hard work.

These approaches should be discussed with clinicians considering that the two approaches don't lead to a significant loss of CD34⁺ cells nor in a decrease of CD34⁺ HPC viability.

Image 1:

	Method A (n = 8)			Method B (n = 4)		
	At collection	After cell processing	TNC and CD34+ Recovery (%) or RBC Depletion (%)	At collection	After cell processing	TNC and CD34+ Recovery (%) or RBC Depletion (%)
Product Volume (ml)	976,8 (803,9 - 1352)	230,1 (71,8 - 440)		800,4 (719 - 849,7)	42,8 (41,2 - 45,1)	
Viables TNC (10 ⁹)	12,4 (9,97 - 22,65)	9,08 (4,12 - 19,4)	78,6 (30,7 - 88,6)	17,4 (12,0 - 39,4)	6,79 (4,32 - 22,7)	45 (31 - 58)
Viables CD34+ (10 ⁵)	6,5 (4,96 - 8,63)	5,6 (2,88 - 7,88)	92,6 (58 - 104,8)	7,6 (4,7 - 23,7)	6,1 (3,85 - 15,2)	78 (64 - 86)
CD34+ Viability (%)	93,62 (87,1 - 98,65)	95,9 (84,9 - 98,0)		94,9 (89,4 - 100)	95,1 (91 - 98,2)	
RBC Volume (ml)	353,2 (305,5 - 513,8)	18,73 (4,4 - 31,2)	95,2 (92,3 - 99,02)	312,05 (298 - 431,4)	0,67 (0,41 - 4,65)	99,8 (98,9 - 99,9)

Table 1 : TNC or CD34+ recovery and RBC depletion on non-therapeutic products with Method A (applying the volume reduction "in house" optimized protocol SmartReduxTM, n = 8) or Method B (applying the density gradient separation method, n = 4).

A Abou Dalle Imane..... P18
 Ahmed Nacer Redhouane P19
 Ait Ouali Dina..... O14 P17
 Alsuliman Tamim..... O14 P17
 Amani Kamila..... P03
 Arabi Abdessamad..... P22
 Arat Mutli..... P05 P22
 Arnold Renate..... P05 P22

B Baazizi Mounira..... O03
 Bailly Clement..... O08
 Baraket Cheima O14 P17
 Baret Lucie P07
 Baron Frédéric P26
 Basire Agnès..... O16
 Bazarbachi Ali..... O19 P29
 Beelen Dietrich P27
 Beguin Yves P09 P13 P14 P19 P25
 Bekadja Mohamed Amine O03 O08
 Belaiche Stéphanie O01 O19 P29
 Belhadj Rachida P03
 Belz Aleksandra O14 P17
 Benakli Malek P10
 Benchouk Chahrazed..... O14 P17
 Béné Marie-Christine..... O05 O13 P17
 Berti Enora..... P12
 Bessi Lucile P16
 Bilger Karin O15 O17 P02
 Binninger Steven P34
 Blaise Didier..... O01 O02 O04 O06 O12 O15
 P02 P06 P11 P11
 Blin Nicolas..... O13 P07
 Bodet-Milin Caroline P07
 Bories Dominique P28
 Borra Anna P18 P23
 Bouarab Hanane O14 P17
 Bouard Louise..... P07
 Bouchama Samira..... P22
 Bouchet Guillaume..... P34
 Bouhass Rachid P05 P22
 Boukhenfouf Zohra O14
 Bourhis Jean-Henri O15

Bouscaren Nicolas..... P30
 Brahimi Mohamed..... P22 P05
 Bramanti Stefania O06 O12 P06
 Braticevic Cecile P06
 Brecht Arne..... O08
 Bron Dominique..... P24

C Cabrera Quentin O09
 Calmels Boris..... O16 P30
 Cardot Émilie O02 O04 O06 O12 P34
 Carre Martin..... P12
 Cartron Guillaume..... O03
 Castagna Luca O11 P01 P08
 Catherinot Émilie O06 O12 P06
 Cauchois Raphaël P10 P12
 Ceballos Patrice O06
 Cécile Maud..... O01 O07 O11 O15 P02 P08
 Chabannon Christian..... P06
 Chabi Marie-Laure O02 O04 O06 O12
 P06 P11 P15 P34
 Chabrol Alexandre..... P10
 Chaib Abdelaziz..... P10 P12
 Chakhachiro Zaher P09
 Chalandon Yves O08
 Chantepie Sylvain P02
 Charafeddine Maya..... P13
 Charbonnier Amandine O07 P02
 Charbonnier Aude..... O02 O04 P24
 Charef Leila..... P22
 Chassang Annie..... P31
 Chevalier Nathalie..... O17
 Chevallier Patrice O01 O05 O08 O09 O13 O15
 P02 P07
 Cluzeau Thomas..... P31
 Coiteux Valérie P24
 Contentin Nathalie O07
 Cornillon Jérôme P03
 Costello Régis..... P18 P20 P23
 Couderc Louis-Jean P10 P12
 Couquiaud Jérôme P34

Index des auteurs

D

Dalle Jean-Hugues..... O07
 Dalleau Georges P30
 Dassa Sarah..... P27
 Daulne Coline O019
 David Véronique..... P04
 De Vos John..... O11 P08
 De Wreede Liesbeth..... O08
 De Witte Theo O03
 Deconinck Éric..... O07 P24
 Delage Jérémy O11 P01 P03 P08
 Delain Martine P24
 Delassus Laure P18 P23
 Delens Loïc..... O019
 Delmer Alain P24
 Delvenne Philippe..... P29
 Deschaseaux Frédéric..... O20
 Devillier Raynier O02 O04 O06 O12 P06 P15
 D'incan Evelyne O02 O04
 Draï Geneviève P31
 Dubois Sophie O019
 Dubruille Viviane O13 P07 P24
 Dulery Rémy..... P03
 Dupont Axelle O01

E

Ehninger Gerhard..... O03
 Ehx Grégory..... O019 P29
 Eikema Dirk-Jan..... O08
 Einsele Herman O08
 El Cheikh Jean P09 P13 P14 P19 P25
 El Darsa Haidar P14
 Elsermans Vincent P28
 Entasoltan Badra P22
 Escalier Stéphanie O18
 Espagnolle Nicolas..... O20
 Etienne Gabriel P24

F

Fantin Laurence..... P33 P36
 Faucher Catherine..... O02 O04 O06 O12 P06 P15
 Fegueux Nathalie..... O01 O11 P01 P08
 Feille Marion P32

Ferrant Augustin O010
 Ferreira Virginie P27
 Fiévet Loïc O20
 Finke Jürgen O03 O08
 Fluzin Sylvain P11
 Forcade Edouard..... O01
 Fournié Claire..... P30
 François Sylvie O15
 Fransolet Gilles O19 P29
 Fürst Sabine..... O02 O04 O06 O12 P06 P11 P15

G

Gagez Anne-Laure O11
 Gagne Katia O05
 Gallas Pierre..... O13 P07
 Ganser Arnold..... O03
 Garnier Alice O05 O09 O13 P07
 Gastaud Lauris..... P18 P23
 Gastinne Thomas O13 P07
 Gehlkopf Ève P01
 Genty Carole..... P32
 Giannotti Federica P10
 Girault Stéphane..... P32
 Granata Angela O02 O04 O06 O12 P06 P15
 Greger Peter O08
 Grégoire Céline..... O019
 Guillaume Thierry..... O05 O09 O13 O15 P03 P07
 Guillerme Gaëlle O07

H

Haffar Basel P13 P19 P25
 Hamladji Rose-Marie O14 P17
 Hannon Muriel..... O019 P29
 Harbi Samia O02 O04 O06 O12 P06 P15
 Hicheri Yosr O11
 Holler Ernst..... O08
 Houze Pascal P34
 Huguet Françoise..... P24
 Humblet-Baron Stéphanie P29
 Huynh Anne..... P02

J

Jaccard Arnaud P32
 Jacque Nathalie O07
 Jindra Pavel..... O03

K

Kanz Lothar..... O08
 Kitel Caroline..... P03
 Koc Yener O03
 Koster Linda..... O03
 Kouba Noura P27 P28
 Kraeber-Bodere Françoise..... P07
 Kreidieh Nabila..... P25
 Krim Amina P05 P22
 Kroeger Nicolaus O03 O08

L

Labalette Myriam..... P35
 Labopin Myriam..... O15 P02
 Labussière Wallet Héléne..... O15 P03
 Lambert Catherine..... O10
 Lambert Jérôme O07
 Lamure Sylvain O11 P08
 Larosa Fabrice P03
 Latinne Dominique O010
 Laurent Marie-Noëlle..... O16
 Le Vergé Marilynne..... P31
 Le Gouill Steven..... O13 P07
 Le Bourgeois Amandine .. O05 O09 O13 O15 P02 P07
 Le Bris Yannick O09
 Legrand Faezeh O02 O04 O06 O12 P06 P15 P31
 Legrand Nolwenn O05
 Lemarié Claude..... O02 O04 O06 O12 P11 P34
 Lenain Pascal..... P24
 Lentz Charly..... O21
 Lioure Bruno O07 O17
 Ljungman Per..... O08
 Loic Delens..... P29
 Lok Anne O13 P07
 Longchamppt Elisabeth P10
 Lopasso Aurélie P27 P28

M

Mahe Béatrice O13 P07
 Maheux Camille..... P21
 Mahfouz Rami P09 P13 P25
 Mahon François-Xavier P24
 Maillard Natacha P02

Maisano Valerio..... O02 O04 O06 O12 P06 P15
 Malfuson Jean-Valère O07
 Mamez Anne-Claire O01
 Mannone Lionel..... O07 P18 P23 P31
 Marchand Tony..... O07 P02
 Mariotti Jacopo O12
 Massiera Jean P31
 Massoud Radwan..... P09 P13 P14 P19 P25
 Maury Sébastien O15
 Mazari Mohamed Amine P05 P22
 Médiavilla Clémence P03
 Mehdid Farih..... O14 P17
 Menard Audrey..... O09
 Mercier Mathieu..... P34
 Meunier Mathieu..... O07
 Mfarrej Bechara P34
 Michallet Mauricette O03 O07 P24
 Michea Anne-Catherine O18 P04 P18 P23 P26
 Michel Gérard O07
 Milpied Noël P24
 Mohr Catherine..... O16 P30
 Mohty Bilal O02 O04
 Mohty Mohamad..... O01 O09 O15 P02
 Moreau Philippe..... O09 O13 P07
 Moukalled Nour P09 P13
 Muller Joséphine P29

N

Nagler Arnon..... O08
 Nassif Samer P09
 Nehme Rita P25
 Nguyen Stéphanie O01 O07 P02 P10 P12
 Nicolini Franck-Emmanuel..... P24
 Nicolino Brunet Corinne..... P20 P27
 Niederwieser Dietger O08

O

Olivero Sylvain O21 P33 P36
 Olivieri Charles-Vivien O21 P33
 Osmani Soufi..... P05 P22
 Otrack Zaher..... P25
 Ouldjeriouat Hafida P22

Index des auteurs

P

Pascual Cascon Maria Jesús O03
 Pagliardini Thomas O04 P06
 Paul Franciane O11
 Peffault De La Tour Régis O01 O07 O15 P02
 Perez Élisabeth O16
 Peterlin Pierre O05 O09 O13 P07
 Philip Patrick Jean-Marie ... O18 P04 P18 P20 P23 P26
 Picard Christophe P27 P28
 Planche Lucie P07
 Poiré Xavier O08 O10
 Porcher Raphaël O03
 Poullin Pascale P18 P20 P23

R

Rahmoune Nadia O14 P17
 Raus Nicole P24
 Rea Delphine P24
 Regimbaud Lionel P34
 Retiere Christelle O05
 Rey Jérôme O02 O04
 Rivaud Élisabeth P10 P12
 Rivière Céline O16
 Robin Marie O03 O08
 Robinson Stephen O08
 Rohrllich Pierre P31 P04 P18 P23
 Rousseau Frédérique P06
 Rubio Marie-Thérèse O07

S

Sage Edouard P10
 Saillard Colombe O02 O04
 Salvator Héléne P10 P12
 Sanderson Frédéric P18 P20 P23
 Schetelig Johannes O08
 Sengeloev Henrik O03
 Sensebé Luc O20
 Serradj Faiza P05 P22
 Servais Sophie O019
 Simon Sophie P27
 Knelange Nina Simone O08
 Sirvent Anne O11
 Sobh Mohamad P24
 Soldati Alizée P31
 Somja Joan P29
 Suarez Felipe O01 O07 P02 P10

T

Tabrizi Reza O07 P02
 Talhi Souad P22
 Tardieu Laure P32
 Tarhi Kahina O14 P17
 Tcherakian Colas P10 P12
 Tensaout Farida O14
 Thepot Sylvain O07
 Top-raymond Isabelle P28
 Touzeau Cyrille O13 P07
 Trouspance Damien P30
 Turlure Pascal O07 P02 P32

V

Vaidie Julien P32
 Van Den Neste Éric O10
 Van Lint Maria Teresa O08
 Van Obbergh Florence O10
 Van Muylder Pascale O10
 Van Maalen Aline O10
 Vanlangendonck Nicolas O10
 Vannier Jean-Pierre P16
 Vantghem Sophie O13
 Varlet Pauline P28 P35
 Velier Mélanie P27
 Verkindt Chantal P30
 Vey Norbert O02 O04
 Vincent Laure P08
 Vitek Anthony O08
 Volin Lisa O03 O08
 Vrancken Louise O019

W

Weiller Pierre-Jean O02 O04 O06 O12 P06 P15
 Willem Catherine O05
 Wolschke Christine O08

Y

Yafour Nabil P05 P22
 Yakoub-Agha Ibrahim O07 O08 P02 P03 P35

Z

Zahreddine Ammar P13 P14 P25
 Zemoura Leila P10 P12
 Zerkout Sara O14 P17
 Zhao-Yang Lu O11 P08
 Zunic Patricia O16 P30