10

Greffe de cellules souches hématopoïétiques et thérapies géniques

10-01 Syndrome d'obstruction sinusoidale : alerte sur l'association autogreffe et chimiothérapies à base d'oxaliplatine

PE. Debreaux^{*1}, E. Tavernier², M. Bedoui³, F. Kuhnowski³, J. Tamburini⁴, LM. Fornecker⁵, H. Tilly⁶, D. Sibon⁷, S. Glaisner⁸, S. Mule⁹, J. Calderaro¹⁰, D. Azoulay¹¹, JP. Richardet¹², C. Haïoun¹, J. Dupuis¹

¹ Unité d'hémathologie lymphoïde, CHU Mondor, AP-HP, Paris ;

² Hémathologie, Institut de Cancérologie de la Loire, Saint-Priest-en-Jarez ;

³ Pôle de médecine diagnostique et thérapeutique, Hôpital Institut Curie, Paris ; ⁴ Hémathologie, CHU Cochin, AP-HP, Paris ; ⁵ Service d'hémathologie, CHU de Strasbourg, Strasbourg ; ⁶ Hémathologie, CENTRE HENRI BECQUEREL, Rouen ; ⁷ Hémathologie adulte, Hôpital Necker, Paris ;

⁸ Hémathologie, René Huguenin, Institut Curie, Saint-Cloud ; ⁹ Radiologie, CHU Mondor, AP-HP, Paris ; ¹⁰ Service de pathologie, CHU Mondor, AP-HP, Paris ; ¹¹ Service de chirurgie biliaire et pancréatique, CHU Mondor, AP-HP, Paris ; ¹² Hémathologie et gastro-entérologie, CHU Mondor, AP-HP, Paris

Introduction. L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) a une place centrale dans la prise en charge des lymphomes, principalement lors des rechutes. Le conditionnement par BEAM (carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan) est le plus utilisé avec un faible taux de mortalité. La bendamustine dans l'ACSH (« BendaEAM ») a été parfois utilisée pour remplacer la carmustine lors de défaut d'accès. Le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) est rare dans l'ACSH mais peut être à l'origine d'une importante morbimortalité. Dans une étude rétrospective sur 1 010 ACSH de l'EBMT, l'incidence du SOS est inférieure à 1 % dans le BEAM si le taux d'ASAT/ALAT est normal avant l'ACSH. Après 5 cas de SOS dans notre service sur 3 ans, nous avons réalisé une étude rétrospective française.

Patients et méthodes. Après une alerte nationale relayée par le LYSA et l'ANSM, nous avons recollé les antécédents dont hépatiques, les caractéristiques du lymphome, les chimiothérapies, les facteurs de risques de SOS et le déroulement de l'ACSH. Les critères diagnostiques du SOS utilisés sont ceux de l'EBMT ou sur une biopsie hépatique. Nous avons pu déterminer l'incidence de SOS dans 2 centres où le nombre d'ACSH était disponible.

Résultats. Nous avons observé 6 cas de SOS dans notre centre sur 10 ans (incidence de 4,1 % pour 145 ACSH de lymphome) dont les 5 plus récents ont été exposés à l'oxaliplatine. Dans notre centre, l'exposition à l'oxaliplatine avait une tendance à l'association avec la survenue de SOS ($p = 0,09$). À l'institut Curie, l'incidence de SOS est de 6,5 % (3 SOS sur 46 ACSH) sur 6 ans dont tous ont reçu de l'oxaliplatine. Le recueil national a permis d'identifier 22 cas de SOS dans 10 centres sur les 6 dernières années dont 20 ont été exposés à l'oxaliplatine. La médiane d'âge est de 63 ans (43-72 ans). Six lymphomes du manteau ont présenté cette complication après une ligne de chimiothérapie. Treize patients ont reçu du BEAM et 5 du BendaEAM. La majorité des patients n'avaient pas de facteur de risque classique de SOS. Dix diagnostics de SOS sont confirmés par biopsie hépatique. Onze patients ont présenté des formes sévères ou très sévères de SOS dont 2 ont été fatales. Seize patients ont reçu du défibrotide et 2 une greffe hépatique. Il y a eu un troisième décès lié à une rechute post-ACSH.

Discussion. Dans la prise en charge des rechutes de lymphome, le cisplatine a été remplacé par l'oxaliplatine dans les protocoles DHAP au vu de sa moindre néphrotoxicité. Utilisé en oncologie, l'oxaliplatine en néoadjuvant dans les métastases de cancer du côlon est à l'origine de dommages des cellules sinusoidales (CS) chez près de la moitié des patients sur les pièces d'hépatectomie [1]. L'oxaliplatine serait à l'origine d'une fragilité hépatique exacerbée par le conditionnement d'ACSH qui mènerait au SOS. Également, les CS ont un récepteur au G-CSF et son activation entraîne un état pro-inflammatoire [2]. Le pegfilgrastim est administré à dose fixée dans le début de l'ACSH (J+1 ou +3) avec une faible concurrence des PNN ou des progéniteurs favorisant l'état inflammatoire des CS.

Conclusion. Nous souhaitons alerter sur la probable association d'oxaliplatine et du SOS durant ACSH. Dans certains centres français, l'oxaliplatine est remplacé par le carboplatine.

10-02 Le masquage épitopique de l'antigène cible, après transduction lentivirale d'un récepteur antigénique chimérique des cellules tumorales exprimant la protéine accessoire au récepteur d'interleukine-1, affecte la cytotoxicité

M. Neto Da Rocha¹, W. Warda¹, R. Trad¹, F. Larosa², C. Nicod¹, S. Biichle¹, O. Adotevi¹, M. Deschamps¹, C. Ferrand^{*1}

¹ Timc, UMR1098, EFS BFC, Université de Franche Comté, Besançon ;

² Hémathologie, UMR1098, EFS BFC, Université de Franche Comté, Besançon

Introduction. Le recul maintenant suffisant des 1^{er} essais cliniques ciblant l'antigène CD19 dans les hémathologies B (R/R ALL ou lymphomes) par des stratégies d'immunothérapie utilisant des CART-cells a contribué à la mise en évidence d'échappements des cellules tumorales, dans environ 30 % des cas (ALL) par perte d'expression en surface de l'antigène (rCD19-) lié principalement à des mécanismes d'épissage alternatif ou des mutations du gène CD19 (20 % des cas). D'autres mécanismes de résistance, indépendant de l'expression de CD19 (rCD19+), sont liés à la persistance des CAR T-cells, à l'expression des *immune check-point inhibitors* ou encore l'intervention du microenvironnement tumorale. Des travaux récents ont rapporté un cas clinique d'un autre mécanisme de rechute rCD19- (Ruella et al ; *Nature Medicine*, 2018), conduisant au masquage de l'antigène par le CAR à la surface des cellules leucémiques B-ALL suite à la transduction virale inattendue d'une cellule leucémique, présente dans le prélèvement de cytophères.

Matériels et méthodes. L'objectif de ce travail est de reproduire ce modèle de résistance par masquage épitopique, dans notre modèle d'immunothérapie CAR T-cells ciblant la protéine accessoire au récepteur d'interleukine-1 (IL-1RAP) exprimée par la cellule souche leucémique (Warda et al ; *Cancer Research* 2019). Des lignées leucémiques exprimant différents niveaux d'antigène IL-1RAP, ont été transduites soit avec un vecteur lentiviral portant un CAR de troisième génération, un gène suicide iCASP9 et un gène de surface Δ CD19, soit par un vecteur control Mock (dépourvu du CAR). Nous avons vérifié, par cytométrie de flux (CMF), la densité de sites antigéniques à la surface et son impact sur la cytotoxicité tumorale *in vitro*.

Résultats. La détermination du nombre de site antigénique IL-1RAP à la surface des cellules a permis de déterminer 3 types de lignées cellulaires : *low* (IL-1RAP_{low}), *intermediate* (IL-1RAP_{inter}) et *high* (IL-1RAP_{high}), exprimant respectivement 1 500, 7 156 et 14 267 sites. L'expression autocrine du CAR à la surface des lignées cellulaires, après transduction lentivirale, a été confirmée en CMF par marquage avec la protéine IL-1RAP biotinylée. Nous avons montré que l'intensité du marquage IL-1RAP membranaire diminue sur les lignées IL-1RAP_{inter} et IL-1RAP_{high} et disparaît complètement à la surface de la lignée IL-1RAP_{low}. Par un test de cytotoxicité (marquage 7-AAD en CMF), les IL-1RAP-CART-cells induisent une mortalité équivalente des lignées IL-1RAP_{high} et IL-1RAP_{inter} CAR+ (respectivement 88 % et 76 %), alors que la lignée IL-1RAP_{low} CAR+ est moins sensible (57 %).

L'efficacité cytotoxique des CART-cells est corrélée avec l'importance du masquage épitopique en relation avec le nombre de sites antigéniques exprimés à la surface des lignées IL-1RAP+, moins conséquent pour les lignées IL-1RAP_{high}, et IL-1RAP_{inter} par rapport à la lignée IL-1RAP_{low}. Enfin, l'exposition 24 h à l'AP1903, des lignées leucémiques IL-1RAP+/CAR+, permet d'éliminer > 85 % des cellules.

Conclusion. Nous avons donc confirmé que l'expression du CAR IL-1RAP par une cellule leucémique IL-1RAP+ peut diminuer l'expression

membranaire de l'antigène ciblé et que la forte densité épitopique permet de conserver une sensibilité aux CART-cells. Le système suicide iCASP9/AP1903 permet de sécuriser cette approche d'immunothérapie pour une utilisation future dans un essai clinique de phase 1.

10-03 Efficacité et sécurité de l'administration d'une thérapie génique par LentiGlobin chez les patients atteints de bêta-thalassémie dépendante des transfusions et porteurs du génotype non- β^0/β^0 : résultats des études Northstar

I. Thuret¹, M. Walters², J. Kwiatkowski³, S. Hongeng⁴, J. Rasko⁵, M. Sauer⁶, A. Thrasher⁷, J. Porter⁸, G. Schiller⁹, H. Elliot¹⁰, Y. Chen¹⁰, G. Tao¹⁰, M. Asmal¹⁰, F. Locatelli¹¹, A. Thompson¹²

¹ Service d'oncologie pédiatrique, centre de référence des thalassémies, AP-HM, Marseille ; ² Benioff Children's Hospital, UCSF, Oakland, États-Unis ; ³ Children's Hospital of Philadelphia, Division of Hematology, Philadelphia, États-Unis ; ⁴ Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thaïlande ; ⁵ Department of Cell & Molecular Therapies, Royal Prince Alfred Hospital, Sidney, Australie ; ⁶ Pediatric hematology and Oncology, Medizinische Hochschule Hannover, Hanovre, Allemagne ; ⁷ Great Ormond Street Institute of Child Health, UCL, Londres, Royaume Uni ; ⁸ Haematology Department, University College London Hospitals, Londres, Royaume Uni ; ⁹ Medicine, Hematology-Oncology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, États-Unis ; ¹⁰ Bluebird Bio, inc, Bluebird Bio, inc, Cambridge, États-Unis ; ¹¹ Department of Hematology/Oncology and Cell and Gene Therapy, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italie ; ¹² Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, États-Unis

Introduction. Si les progrès de la transfusion sanguine et du traitement de la surcharge en fer ont amélioré le pronostic des patients atteints de bêta-thalassémie dépendante des transfusions (TDT), l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste en pratique courante le seul traitement curatif de la maladie. L'administration de LentiGlobin, produit de thérapie génique contenant des cellules autologues CD34+ transduites *ex vivo* avec le vecteur lentiviral (LVV) BB305 codant pour le gène de la β -globine (β -AT87Q-globine), peut constituer une option thérapeutique pour les patients atteints de TDT.

Patients et méthodes. Les résultats de deux études permettant d'évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement par LentiGlobin chez les patients atteints de TDT (besoins transfusionnels > 100 mL/kg/an de concentré de globules rouges, CGR, ou ≥ 8 transfusions/an) et porteurs d'un génotype thalassémique non- β^0/β^0 (production réduite mais non nulle de chaînes β -globine) sont ici rapportés : l'étude de phase 1/2 Northstar (NCT01745120, achevée) et l'étude de phase 3 Northstar-2 (NCT02906202, en cours) utilisant un procédé de fabrication du LentiGlobin optimisé. Après mobilisation par G-CSF et Plérixafor, les cellules souches hématopoïétiques ont été recueillies par aphérèse, transduites par LVV BB305 et cryopréservées. Au terme des tests de validation, LentiGlobin a été administré par voie intraveineuse après un conditionnement par Busulfan à dose myéloablatrice. Les résultats de suivi des patients sont exprimés en médiane (min-max).

Résultats. Au 14 septembre 2018, 10 et 16 patients atteints de TDT et porteurs du génotype non-bêta 0/bêta 0 (12 patients E/Thal) ont été traités respectivement dans Northstar (âge 16-34 ans ; suivi 36,0 [29,3-48,1] mois) et Northstar-2 (âge 8-34 ans ; suivi 9,3 [0,7-20,4] mois). Tous les patients ayant été suivis pendant un minimum 2 mois ont eu une reconstitution granulocyttaire et acquise une autonomie plaquettaire. Dans l'étude Northstar, 8 des 10 patients ont atteint et maintenu l'indépendance transfusionnelle (IT : maintien d'un taux moyen pondéré d'hémoglobine [Hb] ≥ 9 g/dL et absence de transfusion de CGR pendant ≥ 1 an) avec une durée médiane d'IT de 38,0 [21,2-43,6] mois. La médiane des taux moyens d'Hb est de 10,2 [9,3-13,2] g/dL. Dans l'étude Northstar-2, 10 des 11 patients suivis pendant au moins 3 mois ont arrêté les transfusions avec un taux d'Hb entre 11,1-13,3 g/dL dont 7,7-10,6 g/dL d'HbAT87Q à la dernière visite. Chez 5 des 6 patients suivis ≥ 12 mois une amélioration du rapport de la cellularité médullaire myéloïde/érythroïde a été observée.

Les effets indésirables non hématologiques de grade ≥ 3 observés dans les 2 études chez au moins 3 patients après perfusion de LentiGlobin ont été : mucite, maladie hépatique veino-occlusive, neutropénie fébrile, épistaxis, aménorrhée, pyrexie. Il n'y a pas eu de mortalité liée à la greffe ni de répllication de lentivirus ou de dominance clonale.

Conclusion. L'indépendance transfusionnelle a été obtenue chez 80 % des patients porteurs d'un génotype non-bêta 0/bêta 0 dans l'étude Northstar et les résultats préliminaires de l'étude Northstar-2 suggèrent que les patients peuvent atteindre un taux d'Hb quasi normal sans transfusion. Le profil de sécurité de LentiGlobin observé reflète les effets indésirables liés à l'utilisation de Busulfan à dose myéloablatrice.

10-04 Étude comparative entre le melphalan 200 mg/m² versus 140 mg/m² aux cours des intensifications chez les patients en réponse complète (RC) ou en très bonne réponse complète, éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques au cours du myélome multiple

B. Mansour, H. Ouldjeriouat, M. Brahimi, B. Entasoltan, S. Osmani, R. Bouhass, A. Arabi, A. Bekadja*

Hématologie et thérapie cellulaire, Établissement Hospitalier Universitaire 1^{er}-Novembre, Oran, Algérie

Introduction. L'utilisation du melphalan haute dose (200 mg/m²) est le schéma de conditionnement standard pour les patients atteints de MM présentant une fonction rénale normale et éligibles à une greffe de cellules souches autologues. La dose de melphalan de 140 mg/m² a été utilisée dans les cas d'insuffisance rénale ou bien chez les patients plus âgés. L'objectif de ce travail est d'évaluer la dose de melphalan de 140 mg/m² en dehors des cas cités précédemment, chez les patients en RC ou en TBRC, en termes de toxicité et d'efficacité.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude prospective de mai 2017 à octobre 2018. 37 patients atteints de MM, en RC ou en TBRC et éligibles à une autogreffe de CSH ont reçu une intensification de 140 mg/m², ont été inclus (Groupe B). Ce groupe B est comparé à celui répondant aux mêmes critères d'éligibilité mais ayant reçu une intensification de 200 mg/m² de melphalan (Groupe A, n = 38) ou bras de référence. Les deux groupes ont été appariés selon l'âge (53,57 vs 53,37 ans ; p = 0,840), le sex-ratio M/F (22/16 vs 22/15 ; p = 0,844), le composant monoclonal : IgG (25 vs 23 ; p = 0,741), IgA (5 vs 6 ; p = 0,803), chaînes légères (6 vs 5 ; p = 0,703), stade pronostic : IIIA (31 vs 29 ; p = 0,726), IIIB (7 vs 8 ; p = 0,417), ISS I (12 vs 11 ; p = 0,865), ISS II (14 vs 12 ; p = 0,689), ISS III (7 vs 8 ; p = 0,726), NF (5 vs 6 ; p = 0,711), le nombre de lignes thérapeutiques : 1 ligne (27 vs 28 ; p = 0,652), plus d'une ligne (11 vs 9 ; p = 0,652), le délai diagnostic-autogreffe avant 12 mois (32 vs 30 ; p = 0,718) et après 12 mois (6 vs 7 ; p = 0,779), le statut prégreffe : RC (11 vs 8 ; p = 0,465) et TBRC (27 vs 29 ; p = 0,465) et enfin les CD34+ réinjectés (3,38 [2,2-4,22] vs 3,62 [2,32-5,34] ; p = 0,079). L'évaluation des deux groupes a porté sur la toxicité extra-hématologique digestive, en particulier la fréquence de la mucite, sa sévérité et sa durée, et la toxicité hématologique, en particulier, les besoins transfusionnels (CG et CPA), la durée d'aplasie, la durée d'hospitalisation, la mortalité liée à la procédure (TRM) et l'évaluation à J100 post-AG.

Résultats. La mucite est plus fréquente dans le groupe A (72,45 % vs 39,55 % ; p = 0,0017) et plus sévère (grade III-IV) dans le groupe A que B (8,37 % vs 1,7 % ; p = 0,042). La durée moyenne de la mucite est plus longue dans le groupe A (6,13 vs 3,05 jours ; p < 0,00001). Toxicité hématologique : La durée médiane de l'aplasie granulocyttaire est plus longue dans le groupe A (10,71 vs 8,37 jours ; p < 0,00001). La durée médiane de l'aplasie plaquettaire est également plus longue dans le groupe A (13,42 vs 8,86 jours ; p = 0,0037). Les besoins transfusionnels sont plus élevés dans le groupe A (nbr médian CG : 1,68 vs 1,08 ; p = 0,00032/nbr médian CPA : 2,31 vs 1,45 ; p = 0,001). La durée moyenne d'hospitalisation est plus longue dans le groupe A (16,68 vs 12,78 jours ; p < 0,00001). La mortalité à J100 post-AG montre une TRM de 1,33 % pour l'ensemble des deux groupes, avec 2,63 % dans le groupe MEL200 ; p = 0,081. L'évaluation à J100 post-AG, montre une augmentation du taux de RC dans les groupes A et B, avec respectivement, 28,94 % vs 73,1 % ; p < 0,00001) et 21,05 % vs 55,88 % ; p < 0,00001) mais sans différence significative en termes de gain de RC entre les groupes A et B ; 44,16 % vs 34,83 % ; p = 0,535).

Conclusion. Cette étude prospective montre que le melphalan 140 est moins toxique et aussi efficace que le Mel200 au cours des intensifications des AG mais ces résultats préliminaires doivent être validés par un plus grand nombre de patients lors d'études multicentriques futures.

10-05 Résultats de la greffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients présentant une leucémie aiguë myéloïde traités par chimiothérapie seule ou en association avec le gemtuzumab ozogamicine

C. Pautas¹, E. Raffoux², S. Chantepie³, L. Gastaud⁴, J. Lambert⁵, O. Legrand⁶, JP. Marolleau⁷, R. Peffault De Latour⁸, X. Thomas⁹, P. Turlure¹⁰, RJ. Banner¹¹, E. Vandendries¹², K. Gogal¹³, H. Dombret², S. Castaigne¹⁴

¹ Hématologie clinique et thérapie cellulaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil ;

² Hématologie adulte, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ;

³ Service d'hématologie clinique, CHU Caen, Caen ; ⁴ Oncologie, Centre Antoine Lacassagne, Nice ; ⁵ Service d'hématologie et oncologie, CH de Versailles André Mignot, Le Chesnay ; ⁶ Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; ⁷ Maladies du sang, Chu Amiens, Amiens ; ⁸ Hématologie-greffe, Assistance Publique Hôpitaux de

Paris, Paris ; ⁹ Hématologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon ;
¹⁰ Hématologie, CHU Limoges, Limoges ; ¹¹ Global Product Development,
Pfizer Inc, Groton, États-Unis ; ¹² Pfizer Inc, Pfizer Inc, Cambridge, États-
Unis ; ¹³ Global clinical development, Pfizer Inc, Paris ; ¹⁴ Hématologie,
centre hospitalier de Versailles, Le Chesnay

Introduction. Dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert, l'association du gemtuzumab ozogamicine (GO) à une chimiothérapie standard 3+7 (daunorubicine et cytarabine) versus chimiothérapie seule (bras contrôle) est associée à une amélioration de la survie sans événement chez des patients âgés de 50 à 70 ans atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) *de novo*. Nous décrivons ici le devenir des patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) au cours de l'étude.

Patients et méthodes. Une GCSH allogénique était recommandée pour les patients en première rémission complète (RC1) présentant une LAM non-CBF (*core binding factor*) ou n'ayant pas un caryotype normal et une mutation de *NPM1+/FLT3-ITDwt* ou *CEBPA* et, ayant un donneur apparenté ou non apparenté HLA compatible. Le type de conditionnement avant la greffe était laissé au choix du centre greffeur. Un intervalle de 2 mois entre l'administration de la dernière dose de GO et la GCSH était recommandé. Nous avons analysé la survie post-greffe (intervalle entre la première GCSH et le décès toutes causes confondues), la mortalité sans rechute (MSR ; intervalle entre la première GCSH et le décès toutes causes confondues sans rechute antérieure) et l'incidence cumulée de rechute (délai entre la première GCSH et la rechute ou le décès lié à la rechute). Les données sur les cas de maladie veino-occlusive (MVO) ont été recueillies depuis la sélection du patient jusqu'au décès ou la date d'arrêt du recueil des données (1^{er} novembre 2013) selon l'événement survenu en premier.

Résultats. Au total, 85 patients ($n = 32$ vs 53 , GO vs contrôle) ont reçu une GCSH ; 1 patient (bras contrôle) a bénéficié d'une autogreffe et tous les autres d'une allogreffe. L'âge médian (intervalle) était de 60 (51-67) ans dans le bras GO vs 59 (50-69) ans dans le bras contrôle et 47 % vs 45 % étaient de sexe masculin. Les patients du bras GO vs bras contrôle ont bénéficié d'une GCSH en RC1 ($n = 17$ [53 %] vs 22 [42 %]), après rechute ($n = 13$ [41 %] vs 22 [42 %]) et après échec de l'induction ($n = 2$ [6 %] vs 9 [17 %]). Un patient du bras contrôle ayant reçu du GO comme traitement de suivi a bénéficié d'une GCSH < 2 mois après l'administration de la dernière dose de GO. La survie médiane post-greffe dans le bras GO vs bras contrôle était de 21,4 mois vs 17,1 mois (HR 0,97) et la probabilité de survie à 3 ans ([IC] à 95 %) de 39 % (22-57) vs 45 % (31-58). La survie médiane post-greffe n'avait pas encore été atteinte dans le bras GO vs 19,2 mois (HR 0,71) dans le bras contrôle chez les patients ayant bénéficié d'une GCSH en RC1 et elle était de 14,5 mois vs 10,5 mois (HR 1,42) chez les patients ayant bénéficié d'une GCSH après rechute/échec de l'induction. À 12 mois, le taux d'incidence cumulée de rechute dans le bras GO vs bras contrôle (IC à 95 %) était de 9 % (2-23) vs 31 % (19-44 ; HR 0,60) et le taux d'incidence cumulée de MSR (IC à 95 %) était de 29 % (14-45) vs 22 % (12-34 ; HR 1,69). Une MVO a été rapportée chez 5 patients, 3 dans le bras GO vs 2 dans le bras contrôle (les 2 avaient reçu du GO comme traitement de suivi) ; 3 événements ($n = 2$ versus 1) se sont produits après la GCSH. Tous les patients sauf un ont entièrement récupéré.

Conclusion. La survie post greffe était similaire dans le bras GO et le bras contrôle. Le GO n'a pas été associé à un excès de MVO après GCSH. Ces résultats suggèrent que l'administration du GO en association avec une chimiothérapie ne contre-indique pas l'utilisation d'une GCSH comme traitement de consolidation après une cure d'induction ou de rattrapage.

10-06 L'autogreffe après 65 ans est-elle plus toxique ? Étude de cohorte rétrospective chez des patients atteints d'un lymphome

A. Djeddi*, S. Lamure, AL. Gagez, L. Vincent, P. Quittet, T. Kanouni, F. Paul, E. Tchernonog, G. Cartron

Hématologie clinique, CHRU Saint Eloi, Montpellier

Introduction. L'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HDT/ASCT) a été évaluée et validée chez les patients de moins de 65 ans atteints d'un lymphome. Notre étude s'intéresse à la toxicité et à l'efficacité de cette procédure chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Patients et méthodes. Nous avons conduit une étude de cohorte rétrospective et continue chez les patients de plus de 60 ans traités par HDT/ASCT pour un lymphome entre 2010 et 2016 au CHU de Montpellier. Nous avons comparé la toxicité et la survie des patients de plus de 65 ans, par rapport à ceux âgés de 60 à 65 ans. L'objectif principal était la survie sans événements (EFS) à 1 an. Les événements étaient définis par une prise en charge en réanimation au décours de la

procédure, la rechute, la progression et le décès. Les objectifs secondaires étaient la survie globale (OS), la survie sans progression (PFS) et la mortalité non liée à la rechute (NRM).

Résultats. Cent-trois patients âgés de plus de 60 ans ont été inclus, parmi eux 44 étaient âgés de plus de 65 ans. La répartition d'hommes était comparable dans les 2 groupes (65 %), de même que le délai entre diagnostic et l'autogreffe (17,1 mois), la répartition des différents types de lymphomes et des scores pronostiques. Ils avaient reçu entre 1 et 5 lignes thérapeutiques. 43 % étaient autogreffés en consolidation d'une deuxième ligne thérapeutique, sans différence entre les deux groupes. On observait une tendance à un nombre plus élevé de patients en réponse complète dans le groupe des patients âgés de plus de 65 ans (82 % contre 68 %, $p = 0,068$). L'index de comorbidité évalué par le score HCT-CI prenant en compte la DLCO était de 0 à 2 pour 80 % des patients et supérieure à 3 pour 20 % des patients, sans différence entre les deux groupes. Les chimiothérapies intensives utilisées étaient du BEAM (80 %), du newBEAM (BCNU remplacé par la bendamustine) (12 %), du BEAC (5 %), du TBC (2 %) ou du Bu-Mel (1 %). Le suivi médian post-greffe était de 15,8 mois. À 12 mois, l'EFS était de 72 % sur l'ensemble de la cohorte, de 76 % chez les plus de 65 ans et de 68 % chez les 60-65 ans ($p = 0,77$). Dans ces 2 groupes, les OS étaient respectivement de 95 % et 87 % ($p = 0,77$), les PFS de 80 % et 73 % ($p = 0,87$). Le nombre de rechute était de 10 % à J100, et 19 % à 1 an sans différence entre les deux groupes. En ce qui concerne les toxicités hématologiques, la médiane de la durée d'aplasie était de 9 jours avec une médiane de transfusion de 2 CGR et 4 CPA. Les complications infectieuses étaient bactériennes à 43 % et fongiques à 10 %, sans différence entre les deux groupes. La NRM était de 7 %. Onze pour cent des patients ont séjourné en réanimation (2 jours en médiane).

Conclusion. Cette étude de cohorte rétrospective ne semble pas montrer de différence de survie sans événement, de progression ou de décès chez les patients âgés de plus de 65 ans par rapport aux patients âgés de 60 à 65 ans, en traitement d'un lymphome par HDT/ASCT. Il s'agit donc d'une thérapie adaptée en consolidation des rémissions chez des patients âgés atteints d'un lymphome particulièrement pour ceux ayant un score de comorbidités bas.

10-07 Résultats des prises de greffe au cours des échecs de mobilisation chez les patients atteints de myélome multiple

S. Osmani, B. Mansour, H. Ouldjeriouat, B. Entasoltan, M. Brahimi, A. Arabi, R. Bouhass, A. Bekadja*

Hématologie et thérapie cellulaire, Établissement Hospitalier Universitaire 1^{er} Novembre, Oran, Algérie

Introduction. L'échec de mobilisation au cours du myélome multiple (MM) est défini par un taux de CD34+ < 2 millions/kg selon les recommandations de l'EBMT. Dans ce cas précis, les patients sont récusés pour une intensification suivie d'une autogreffe de CSH. A l'EHU 1^{er} Novembre, les patients en échec de mobilisation ont quand même subi une autogreffe de CSH et l'objectif de ce travail est d'en présenter les résultats en termes d'efficacité de l'administration réussie de l'autogreffe.

Patients et méthodes. De mai 2009 au mois d'août 2018, 334 autogreffes de CSH ont été réalisées chez des patients atteints de MM, dont 34 (10 %) avec un taux de CD34+ < 2 millions/kg, en échec de mobilisation. La mobilisation a été réalisée avec du G-CSF seul, à la dose de 15 µg/kg de J1 à J5. L'intensification a été effectuée à l'aide du melphalan aux doses de 200 mg/m² à J-1. La perfusion des CSH non cryopréservées est réalisée à J0, 24 h après l'administration du melphalan. La prise de greffe est attestée sur la remontée des taux de PNN et de plaquettes > 0,5 G/L et > 20 G/L respectivement. La durée d'aplasie est calculée de la date d'apparition de la pancytopenie jusqu'à la sortie de l'aplasie. La durée d'hospitalisation est calculée de la date d'hospitalisation jusqu'à la sortie de l'hôpital.

Résultats. 34 patients ont présenté un échec de mobilisation dont 21 H et 13 F avec un âge médian de 57,5 ans (35-72 ans). Le nombre médian de cytophères est de 2 (1-3) avec un taux médian de CD34+ = 1,79 million/kg (1,22-1,98). Les taux moyens de remontée des PNN et des plaquettes sont respectivement de 9,9 jours (6-16) et 12,6 jours (7-24). 35 % ($n = 12$) des patients n'ont pas présenté de mucite. Par contre, 6 patients (17,6 %) ont présenté une mucite de grade I, 9 patients (26 %) de grade II, 6 patients (17,6 %) de grade III et un seul patient a présenté une mucite de grade IV. La durée médiane d'aplasie globale est de 10,6 jours (6-16). Le nombre de CGR moyen est de 2,4 (-09) et celui des CPA est de 2,05 (-07). La durée médiane d'hospitalisation est de 16 jours (12-24).

Conclusion. Dans ce travail, malgré un taux de CD34+ < 2 × 10⁶/kg, 34 patients ont eu une prise de greffe sans aucun échec avec des durées d'aplasie et d'hospitalisation identiques à celles des patients sans échecs de mobilisation. Dans notre expérience un seuil de CD34+ < 2 millions/kg ne nous permet pas de récuser une autogreffe de CSH vu que le seuil minimal atteint a été de 1,22 million de CD34+.

10-08 Suivi à long terme de l'efficacité et de la tolérance de ZUMA-1, étude pivot de l'acicabtagène ciloleucel chez les patients atteints de lymphome à grandes cellules B réfractaire

SS. Neelapu¹, A. Ghobadi², CA. Jacobson³, DB. Miklos⁴, U. Lekakis⁵, OO. Oluwole⁶, Y. Lin⁷, I. Braunschweig⁸, BT. Hill⁹, JM. Timmerman¹⁰, A. Deal¹¹, PM. Reagan¹², P. Stiff¹³, IW. Flinn¹⁴, U. Farooq¹⁵, A. Goy¹⁶, PA. Mcsweney¹⁷, J. Munoz¹⁸, T. Siddiqi¹⁹, JC. Chavez²⁰, AF. Herrera¹⁹, A. Xue²¹, Y. Jiang²¹, A. Bol²¹, JM. Rossi²¹, JJ. Kim²¹, WG. Go²¹, FL. Locke²⁰

¹ The university of Texas MD Anderson Cancer Center, TX, Houston, États-Unis ; ² Washington University School of Medicine, MO, St. Louis, États-Unis ; ³ Dana-Farber Cancer Institute, MA, Boston, États-Unis ; ⁴ Stanford University School of Medicine, CA, Stanford, États-Unis ; ⁵ University of Miami Health System, Sylvester Comprehensive Care Center, Miami, États-Unis ; ⁶ Vanderbilt-Ingram Cancer Center, TN, Nashville, États-Unis ; ⁷ Mayo clinic, MN, Rochester, États-Unis ; ⁸ Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, NY, Bronx, États-Unis ; ⁹ Cleveland Clinic Foundation, OH, Cleveland, États-Unis ; ¹⁰ UCLA David Geffen School of Medicine, CA, Los Angeles, États-Unis ; ¹¹ Wayne State University, Karmanos Cancer Center, MI, Detroit, États-Unis ; ¹² University of Rochester Medical Center, NY, Rochester, États-Unis ; ¹³ Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, IL, Maywood, États-Unis ; ¹⁴ Sarah Cannon Research Institute, TN, Nashville, États-Unis ; ¹⁵ University of Iowa, IA, Iowa City, États-Unis ; ¹⁶ John Theurer Cancer Center, NJ, Hackensack, États-Unis ; ¹⁷ Colorado Blood Cancer Institute, CO, Denver, États-Unis ; ¹⁸ Banner MD Anderson Cancer Center, AZ, Gilbert, États-Unis ; ¹⁹ City of Hope National Medical Center, CA, Duarte, États-Unis ; ²⁰ Moffitt Cancer Center, FL, Tampa, États-Unis ; ²¹ Kite, a Gilead Company, CA, Santa Monica, États-Unis

Introduction. Axi-Cel est un produit composé de cellules T autologues exprimant un récepteur d'antigène chimérique (CAR-T) anti-CD19 approuvé en Europe par l'EMA et indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. Lors du suivi à un an de l'étude pivot ZUMA-1 (NCT02348216), avec un suivi médian de 15,4 mois, le taux de réponse objective (TRO) était de 82 %, le taux de réponse complète (RC) était de 58 % et le profil de tolérance était acceptable (Neelapu *et al.* *New Engl J Med* 2017). Nous présentons ici le suivi à 2 ans de l'étude ZUMA-1.

Patients et méthodes. Les patients éligibles atteints de LGCB (LDGCB, LMPGCB ou LFT) réfractaire ont subi une leucaphérèse et reçu une chimiothérapie lymphodéplétive à faible dose suivie d'une dose cible de 2×10^6 cellules CAR-T anti-CD19/kg. Le critère d'évaluation principal était le TRO ; les critères d'évaluation secondaires essentiels comprenaient la survie sans progression (SSP), la durée de la réponse (DDR), la survie globale (SG) ainsi que les concentrations sanguines de cellules CAR-T et de cellules B. L'efficacité a été évaluée chez les patients de la phase II ; la tolérance chez les patients de la phase I et de la phase II.

Résultats. Au 11 août 2018, 108 patients (7 dans la phase I ; 101 dans la phase II) avaient reçu Axi-Cel. La médiane de l'âge à l'inclusion était de 58 ans, 57 % avaient un ECOG 1 et 70 % avaient reçu au moins 3 lignes de traitements. Avec un suivi médian de 27,1 mois, le TRO était de 83 % avec un taux de RC de 58 % et 39 % des patients étaient encore en réponse (37 % en RC ; Locke *et al.* *Lancet Oncol* 2018, publication électronique avant impression). La DDR médiane était de 11,1 mois, cette médiane n'était pas atteinte pour les patients en RC. La médiane de la SG n'était toujours pas atteinte et la SSP médiane était de 5,9 mois. Depuis la précédente analyse à un an, 4 patients ont présenté des effets indésirables graves, aucun d'eux n'étant lié à Axi-Cel. Il n'y a pas eu de nouveaux cas de syndrome de relargage de cytokines, d'événements neurologiques ou de décès liés à Axi-Cel. Chez les patients en réponse à 24 mois, la persistante des cellules CAR-T a été observée chez 66 % (21/32) des patients évaluable et la présence de lymphocytes B était détectable chez 75 % de ces patients (24/32).

Conclusion. Ce suivi à long terme de l'étude ZUMA-1 démontre qu'Axi-Cel peut induire des rémissions durables avec une SG médiane de plus de 2 ans après une seule injection et sans traitement ultérieur. Avec un profil de tolérance à long terme acceptable et des signes de repopulation progressive des cellules B, Axi-Cel offre un bénéfice clinique important aux patients atteints de LGCB réfractaire ne disposant pas d'alternative thérapeutique.

10-09 Influence du type de donneur (géo- versus phéno- versus haplo-identique versus sang de cordon) sur les résultats après conditionnement d'intensité réduite à base de clofarabine dans l'allogreffe pour hémopathie myéloïde maligne

L. Bouard^{*1}, T. Guillaume², P. Peterlin³, A. Garnier⁴, A. Le Bourgeois², A. Duquenne⁵, B. Mahé⁵, V. Dubruielle², N. Blin⁷, C. Touzeau⁸, T. Gastinne⁹, A. Bonnet⁹, A. Lok¹⁰, S. Le Guill¹¹, P. Moreau⁴, MC. Bene¹², P. Chevallier⁴

¹ Hématologie clinique, CHU de Nantes, Nantes ; ² Hématologie clinique, CHU Hôtel-Dieu, Place Alexis-Ricordeau, Nantes, France, Nantes ; ³ Service d'hématologie clinique, CHU Hôtel-Dieu, Nantes ; ⁴ Service d'hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ⁵ Établissement français du sang, laboratoire HLA, CHU Hôtel-Dieu, Place Alexis-Ricordeau, Nantes, France, Nantes ; ⁶ Hématologie, Hôtel-Dieu, Nantes ; ⁷ Hématologie clinique, CHU Hôtel-Dieu, Place Alexis-Ricordeau, Nantes ; ⁸ Hématologie clinique, CHU Nantes, CRCINA, INSERM, CNRS, Université d'Angers, Université de Nantes, Nantes ; ⁹ Hématologie clinique, CHU Nantes, Nantes ; ¹⁰ Hématologie, CHU Nantes, Nantes ; ¹¹ Hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ¹² Laboratoire d'hématologie biologique, CHU de Nantes, Nantes

Introduction. Nous avons rapporté les résultats encourageant des allogreffes utilisant des conditionnements d'intensité réduite (RIC) à base de Clofarabine pour des donneurs géno- ou haplo-identiques. L'impact du choix du type de donneur est inconnu.

Patients et méthodes. Voici une étude rétrospective, incluant les patients adultes allogreffés au CHU de Nantes avec un RIC à base de Clofarabine, dans le cadre d'une hémopathie myéloïde maligne. Tous types de donneurs étaient inclus, tous les patients ont reçu une greffe de type CSP ou sang de cordon (CB). L'objectif était d'évaluer si le type de donneur avait un impact sur le devenir des patients. Les types de donneurs étaient répartis ainsi : géno : 36, phéno : 55, haplo-identique : 27 cas et CB : 4 cas. Les 2 premiers groupes ont reçu un RIC « CloB2A1/A2 », avec Clofarabine 30 mg/m²/j 4 ou 5 jours, Busulfan 3,2 mg/kg/j pendant 2 jours, et 1 ou 2 jours de SAL de lapin 2,5 mg/kg/j. Les receveurs de greffe haplo et de CB ont reçu un conditionnement de type Baltimore et Minneapolis, respectivement, ou la Fludarabine était remplacée par de la Clofarabine. En prévention de la GVH, tous ont reçu de la cyclosporine (CsA) et de la mycophénolate mofétil, sauf les receveurs de greffe géno (CsA seule). Il était ajouté 2 jours de cyclophosphamide post-greffe pour les greffes haplo.

Résultats. Entre 2009 et 2018, 122 patients ont été inclus. L'âge médian était de 61,5 ans (18-73) et le suivi médian de 31 mois (4,5-106). Tous les patients ont eu une bonne prise de greffe hormis 2, décédés d'infection avant la prise de greffe. Tous les cas de CB sont décédés à 1,8, 9 et 11,5 mois post-greffe (Infection = 1, Rechute = 2, GVH chronique = 1) : nos résultats ne portent que sur les autres groupes. Il n'a pas été observé de différence entre les 3 groupes en terme de sexe, âge, maladie, classification ELN 2010, statut de la maladie, CMV du donneur/receveur, richesse du greffon. Les différences ont été l'incompatibilité ABO (MUD 42 % vs géno 69 % vs haplo-identique 67 %, p = 0,02) et une précédente allogreffe (haplo 7, géno 0 et MUD 6, p = 0,005). Les reconstitutions hématologiques (PNN > 0,5 G/L, plaquettes > 50 G/L) étaient retardées dans le groupe haplo (19 j, vs 15 géno vs 15 phéno, p = 0,0003 et 31 j vs 11 vs 12, p < 0,0001 respectivement). L'incidence de GVH aiguë de grade 2-4 et 3-4 était similaire entre les 3 groupes : 50 et 22 % pour le groupe géno, 34,5 % et 14,5 % pour le groupe phéno- et 48 % et 11 % pour le groupe haplo (grade 2-4 : p = 0,18 ; grade 3-4 : p = 0,94) ; de même pour la GVH chronique modérée à sévère : 14 % géno, 16 % phéno-, 15 % haplo-identique, p = 0,94. Les suivis médians étaient comparables : 34,2, 33,7 et 21,4 mois respectivement pour les donneurs géno, phéno- et haplo. Ceci était associé à une survie globale (OS) à 2 ans de 64,7 %, 73,9 % et 60,2 % respectivement (p = 0,4) et à une survie sans maladie (DFS) à 2 ans de 57,7 %, 70,9 % et 53,6 % respectivement (p = 0,1). La survie sans maladie ou GVH (GRFS) à 2 ans était aussi similaire : 37,9 %, 54,3 % et 38,9 %, respectivement (p = 0,2) ainsi que la mortalité sans rechute (NRM) à 2 ans : 14 %, 11 % et 18,5 % (p = 0,63). En considérant uniquement les patients atteints de LAM, les mêmes résultats de survie étaient observés entre les 3 groupes. En analyse multivariée, le choix du type de donneur était n'influençait pas les résultats de survie.

Conclusion. Ces résultats montrent que les donneurs haplo sont une alternative valide pour les patients sans donneur apparenté recevant une greffe de CSP, utilisant un RIC à base de Clofarabine pour une pathologie myéloïde maligne.

10-10 Analyse comparative de la toxicité de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement de la drépanocytose entre les enfants âgés de moins de 13 ans et les adolescents de 13 à 18 ans

M. Delafroy^{*1}, JH. Dalle¹, B. Neven², S. Chevret³, A. Grain¹

¹ Service d'hématologie et immunologie pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, Paris ; ² Service d'hématologie-immunologie et rhumatologie pédiatrique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris ; ³ Service de biostatistique et information médicale, Hôpital Saint-Louis, Paris

Introduction. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est à ce jour la seule thérapeutique curative dans la drépanocytose. En raison du risque de toxicité aiguë et à long terme lié à cette procédure, son indication est actuellement restreinte aux patients ayant un donneur géno-

identique, dont la symptomatologie est sévère. Dans les séries antérieures, un âge plus élevé à la greffe apparaît comme un facteur de risque de toxicité récurrent. Cette étude rétrospective, bicentrique, compare l'incidence de la toxicité aiguë grave de l'allogreffe de CSH chez les patients drépanocytaires âgés de moins de 13 ans versus ceux de 13 à 18 ans, et vise à en déterminer les facteurs de risque.

Patients et méthodes. Tous les patients atteints d'une drépanocytose homozygote S/S, ayant reçu, à ce titre, une allogreffe de CSH avant l'âge de 18 ans, dans les CHU Robert Debré et Necker, entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2017 ont été inclus. La toxicité aiguë grave était comparée entre les deux groupes d'âge à la greffe. Elle était définie par la survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte (GvH) de grade III-IV, d'une toxicité d'organes de grade III-IV (CTCAE), ou d'une infection documentée nécessitant un traitement systémique.

Résultats. 73 patients ont été inclus dont 59 âgés de moins de 13 ans et 14 de 13 à 18 ans. Ces derniers présentaient plus fréquemment, au moins un épisode de syndrome thoracique aigu (71,4 % vs 28,8 %, $p = 0,005$) ou une infection bactérienne (78,6 % vs 33,9 %, $p = 0,005$) avant la greffe. L'allogreffe était toujours réalisée en situation géno-identique, avec des CSH issues de moelle osseuse ou d'unité de sang placentaire, après un conditionnement de type busulfan-cyclophosphamide-sérum antilymphocytaire. La prophylaxie de la GvH était similaire pour tous les patients, associant ciclosporine A et/ou méthotrexate court. La survie globale était de 100 %, et aucun rejet primaire ou secondaire n'a été observé au cours du suivi médian de 29,6 mois (3-152). L'incidence cumulative à 60 jours de la GvH aiguë de grade III-IV était similaire entre les deux groupes (13,6 % vs 7,1 %, $p = \text{NS}$), et aucun facteur de risque de survenue n'a été mis en évidence. Les patients âgés de 13 à 18 ans ont été plus fréquemment traités pour une infection à BK virus (42,9 % vs 6,8 %, $p = 0,002$) ou pour une infection bactérienne (64,3 % vs 32,2 %, $p = 0,035$) en comparaison aux patients plus jeunes. De même, une toxicité aiguë cutanée autre que la GvH a été plus souvent observée dans le groupe 13-18 ans (21,4 % vs 0 %, $p = 0,006$). En analyse univariée, les patients ayant développé une infection ($p = 0,016$) ou une toxicité aiguë d'organes de grade III-IV toute localisation confondue ($p = 0,027$) étaient significativement plus âgés à la greffe. Enfin, 2 patients ont été suivis pour une forme extensive de GvH chronique.

Conclusion. Cette étude confirme les excellents résultats de l'allogreffe de CSH dans la drépanocytose. Un âge à la greffe plus élevé semble être associé à une augmentation de la toxicité aiguë grave. Ce résultat vient conforter les dernières études quant à l'intérêt de réaliser la procédure d'allogreffe le plus tôt possible sans qu'il soit possible, à partir de notre travail, de préciser le « meilleur » âge. De futures analyses prospectives seront nécessaires, afin de définir la place des différentes options thérapeutiques, tenter de diminuer la toxicité liée au traitement, ou proposer une alternative aux patients sans donneur géno-identique.

10-11 Étude du rôle des antioxydants sur les propriétés de quiescence et d'autorenouvellement des cellules souches hématopoïétiques

E. Henry^{*1}, V. Barroca², I. Souissi-Sahraoui¹, R. Kulkarni¹, F. Pflumio¹, ML. Arcangeli¹

¹ LSHL, Inserm/CEA, Fontenay-aux-Roses ; ² IRCM, Inserm/CEA, Fontenay-aux-Roses

Introduction. Les cellules souches et les progéniteurs hématopoïétiques (CSPH) permettent la production des cellules du système sanguin tout au long de la vie. Les CSH présentent des propriétés de multipotence et d'autorenouvellement qui en font d'excellentes candidates pour la thérapie génique et cellulaire dans le cadre des traitements contre les maladies du système sanguin et les leucémies. Cependant ces propriétés doivent être très finement régulées afin d'éviter l'épuisement de leur stock et leur transformation leucémique. Les protocoles impliqués dans les thérapies comprennent des étapes de culture importantes pour l'expansion et/ou la transduction des CSH. Toutefois ces étapes de culture peuvent compromettre les potentiels des CSH, et ce malgré des améliorations grâce à l'addition de cytokines telles que SCF, FLT3L et TPO. En effet, pendant la culture des CSPH, des espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont générées et peuvent altérer les propriétés d'autorenouvellement des CSH, compromettant ainsi la qualité des greffons. Dans ce travail, nous avons étudié comment les ROS affectent les propriétés fonctionnelles des CSH, et si les limiter par l'ajout d'antioxydants pourrait permettre d'améliorer ces étapes de culture.

Matériels et méthodes. Cette étude a été réalisée avec des CSPH humaines et murines de phénotype CD34+CD38^{low}CD45RA-CD90+ et Lin-Sca1+cKit+ (CD150+CD48-) respectivement. La fonctionnalité des CSPH a été évaluée soit directement après traitement avec des antioxydants (NAC, Tempol), soit après 2 jours de culture en milieu de

transduction en utilisant les tests de CFU-C, de LTC-IC en dilution limite et de transplantations en série en souris immunodéficientes ou en souris syngéniques. Le phénotype, le cycle cellulaire, l'activité mitochondriale et l'activation de plusieurs voies de signalisation (p38, mTOR...) ont été évalués par cytométrie en flux à différents temps de culture. L'implication dans ce processus de REDD1, une protéine de réponse au stress, a également été étudiée en utilisant des souris déficientes pour le gène *ddit4* codant REDD1.

Résultats. Après deux jours en milieu de transduction, nous avons observé une augmentation significative du nombre de CFU-C secondaires et tertiaires générées par les CSPH traitées par des antioxydants, de même que de la fréquence des LTC-IC (facteur 3 (+Tempol) à 6 (+NAC)), indiquant une préservation des propriétés fonctionnelles des CSPH à long terme. Les antioxydants ont aussi induit une augmentation de la reconstitution hématopoïétique des CSPH humaines traitées *ex vivo* dès la transplantation primaire. Fonctionnellement, nous avons constaté que le Tempol diminue la division cellulaire et maintient le phénotype immature des CSPH en culture. Par ailleurs, l'activation de p38MAPK est significativement diminuée après traitement par les antioxydants NAC et Tempol. Enfin, nous avons observé que les effets fonctionnels bénéfiques sont perdus pour les CSPH déficientes pour la protéine REDD1, indiquant son implication dans le mécanisme d'action des antioxydants.

Conclusion. Ces résultats préliminaires indiquent que les antioxydants jouent un rôle protecteur pendant la culture des CSPH.

10-12 Place des stomies digestives dans la prise en charge des maladies du greffon contre l'hôte aiguës digestives corticorésistantes : série de 6 cas au CHU d'Angers

C. Desprez^{*1}, O. Coentint², S. Thepot³, S. Francois⁴, A. Hamy⁵, MC. Rousselet⁶, M. Hunault-Berger⁷, A. Schmidt¹

¹ hématologie, CHU - CHU Angers, Angers ; ² Hématologie, CHU d'Angers, Angers ; ³ Maladies du sang, CHU - CHU Angers, Angers ; ⁴ Hématologie, CHU - CHU Angers, Angers ; ⁵ Chirurgie digestive, CHU - CHU Angers, Angers ; ⁶ Anatomopathologie, CHU - CHU Angers, Angers ; ⁷ Service des maladies du sang, CHU - CHU Angers, Angers

Introduction. La maladie du greffon contre l'hôte (GVH) est une cause majeure de mortalité et de morbidité non liée à la rechute après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Son incidence varie dans la littérature de 30 à 50 % selon les facteurs de risque. Elle ne répond à la corticothérapie que dans 20 à 50 %. La mortalité globale demeure élevée de 15 à 40 %. Les modalités de traitement en cas de corticorésistance ne sont pas totalement codifiées. Les soins de support, en plus des traitements immunosuppresseurs, gardent une place importante avec notamment la mise au repos complet du tube digestif en cas d'atteinte digestive. Il a été réalisé des stomies digestives de décharge en cas de perforation digestive ou de façon préventive. Il existe cependant peu de données sur la place de cette chirurgie dans la prise en charge des GVH digestives.

Patients et méthodes. Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective au CHU d'Angers entre en 2011 et 2018 sur la population de patients allogreffés de CSH ayant eu une stomie digestive dans le cadre d'une GVH aiguë. La GVH est histologiquement prouvée. Tous les patients ont donné leur consentement pour l'utilisation des données colligées via les dossiers informatisés.

Résultats. 6 patients allogreffés atteints de GVH digestive de grade 3-4 corticorésistantes entre 2011 et 2018 ont eu une stomie digestive. Pour 4 des 6 patients cette procédure a été efficace avec résolution de la GVH digestive. La durée moyenne de suivi est de 5,6 ans. Le sex-ratio est à 0,5. Deux patients sont décédés, décès liés aux complications de la GVH respectivement à J393 et J199 postgreffe. Aucun patient n'a présenté de rechute de son hémopathie initiale (1 LH, 1 DLBCL, 1 PMF, 1 LMMC, 1 LAL et 1 néoplasie à cellules dendritiques). L'âge moyen à la greffe est de 48,5 ans. Tous les patients sont en rémission complète au moment de l'allogreffe. Les allogreffés sont phéno-identiques avec comme type de greffon : 4 CSP, 1 MO et 1 USP. Trois patients présentaient un mismatch de sexe. Deux patients sont CMV donneur +/- receveur- et 2 patients étaient CMV receveur+. Deux chirurgies sont réalisées dans un contexte d'urgence et 4 de façon programmées préventives. Il y a eu 4 iléostomies et 2 colostomies. La stomie est réalisée à J185, J87, J453, J97, J92 et J271 après échec d'une troisième ligne de traitement. Trois patients ont eu un rétablissement de continuité digestif à J247, J595 et J597. Deux patients ont présenté une complication chirurgicale notable : sténose de l'anastomose iléo-iléale au rétablissement de continuité et des brides nécessitant une exérèse colique partielle.

Conclusion. La stomie digestive de décharge apparaît comme une thérapie intéressante pour la prise en charge des GVH digestives en permettant la mise au repos complet du tube digestif. Elle doit être discutée au cas par cas avec l'équipe de chirurgie digestive. Sa place nécessiterait d'être évaluée dans des essais prospectifs.

10-13 Traitement des érythroblastopénies secondaires à une incompatibilité ABO majeure après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : une étude française rétrospective

T. Longval¹, F. Suarez², A.C. Lepretre³, D. Amiranoff⁴, J.E. Galimard⁵, M. Cazaux¹, D. Michonneau¹, G. Socie¹, R. Peffault De Latour¹, M. Resche-Rigon⁵, F. Sicre De Fontbrune¹

¹ Service d'hématologie greffe, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Paris ; ² Service d'hématologie, Hôpital Universitaire Necker, Université René Descartes, Institut Imagine, Paris ; ³ Distribution-Délivrance, EFS Paris Saint-Louis, Paris ; ⁴ Établissement français du sang, Hôpital Necker, Paris ; ⁵ Département de biostatistiques, Hôpital Saint-Louis, Paris

Introduction. L'érythroblastopénie (*Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) survenant après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) est le plus souvent secondaire à une incompatibilité ABO majeure (ou bidirectionnelle) et est caractérisée par un retard de reconstitution érythroïde post greffe, une asthénie chronique et une hémochromatose secondaire. Il n'existe pas de recommandation de bonne pratique, notamment sur l'intérêt des différents traitements proposés dans la littérature.

Patients et méthodes. Nous avons conduit une étude rétrospective incluant de manière consécutive les patients allogreffés en situation d'incompatibilité ABO majeure (ou bidirectionnelle) dans 2 services d'hématologie parisiens. La PRCA a été définie comme l'absence d'indépendance transfusionnelle à 60 jours post-greffe, des réticulocytes inférieurs à 10 G/L, une hypoplasie des précurseurs érythrocytaires (<5%) au myélogramme et la persistance d'un taux significatif d'isohémagglutinines anti-A ou B. Les récurrences précoces de l'hémopathie, dysfonctions primaires du greffon et autres étiologies d'érythroblastopénie étaient exclues. Le critère de jugement principal était le délai avant résolution de la PRCA en fonction de la réalisation ou non d'un traitement spécifique. L'analyse statistique a été réalisée selon un modèle de Cox cause spécifique prenant le traitement comme covariable dépendante du temps.

Résultats. Au total 38 patients atteints de PRCA entre 2005 et 2017 ont été identifiés (9,3 % des ACSH réalisées en incompatibilité ABO majeure). Le délai médian d'indépendance transfusionnelle était de 176 jours [64 ; 793]. Le titre médian d'isohémagglutinines au diagnostic de PRCA était de 1/512 et de 1/4 à sa résolution. Seize patients (42,1 %) ont reçu un traitement spécifique avec un délai médian de 116 jours [64 ; 240] postgreffe. Quinze patients ont été traités par anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab 375 mg/m²) avec une majorité recevant 4 perfusions [1 ; 4], 6 patients ont reçu des injections de lymphocytes du donneur (DLI) [1 ; 3] dont 5 en seconde intention. Le délai médian d'administration d'une deuxième ligne était de 309,5 jours (151 ; 543). Onze décès (29 %) ont été observés dont un seul peut être attribué au traitement de la PRCA (réaction du greffon contre l'hôte après DLI). Au moment de l'analyse un seul patient présentait une persistance de la PRCA. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes traités et non traités concernant le délai de résolution de la PRCA (HR = 0,51 ; IC95 [0,2 ; 1,33], p = 0,17) et la survie (HR = 2,35 ; IC95 [0,7 ; 7,93] p = 0,17). Le nombre moyen de culots érythrocytaires transfusés était significativement supérieur dans le groupe des patients traités 58,5 versus 36,3 [-42,2 ; -2,2], p = 0,03.

Conclusion. Une majorité des cas de PRCA après ACSH en situation d'incompatibilité ABO majeure se résolvent spontanément dans les 6 premiers mois postgreffe. Cette étude ne montre pas de bénéfice des anticorps monoclonaux anti-CD20 ou des DLI en terme de délai de reconstitution érythrocytaire ou de nombre de culots érythrocytaires reçus. L'efficacité du daratumumab (anticorps monoclonal anti-CD38) dans cette indication a récemment été rapportée chez un patient (*Cl. Chapuy et al*, *NEJM* 2018) : une étude randomisée prospective multicentrique est nécessaire pour en évaluer le bénéfice réel.

10-14 Succès de l'allogreffe géno-identique avec un nouveau conditionnement à toxicité réduite chez 6 patients drépanocytaires adultes

L. Joseph¹, A. Marçais², J.A. Ribeil³, C. Cazelles², O. Hermine², M. Cavazzana⁴, F. Suarez⁵

¹ Service de biothérapie, Hôpital Necker, Paris ; ² Hématologie, Hôpital Necker, Paris ; ³ Service biothérapie, Hôpital Necker, Paris ; ⁴ Département de biothérapie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris ; ⁵ Service d'hématologie, Hôpital Universitaire Necker, Université René Descartes, Institut Imagine, Paris

Introduction. La drépanocytose est une pathologie constitutive des globules rouges responsable de crises vaso-occlusives et de défaillances d'organes progressives altérant significativement la qualité et l'espérance de vie des patients. La présentation est variable et les formes les plus sévères justifient la réalisation d'une allogreffe géno-identique. En pédiatrie, un conditionnement myéloablatif standard associant busulfan, cyclophosphamide et sérum antilymphocytaire (SAL) à forte dose donne d'excellents résultats avec une survie sans maladie au-delà des 90 %. Cependant, les comorbidités associées à la drépanocytose dont la fréquence augmente avec l'âge, sont associées à une morbidimortalité dépassant les 25 % chez les patients âgés de plus de 18 ans.

Patients et méthodes. Afin de permettre l'accès à la greffe aux patients drépanocytaires adultes, nous avons adapté un conditionnement d'intensité réduite comprenant une irradiation corporelle totale de 2 Grays à J-1, de la Fludarabine 30 mg/m²/j de J-6 à J-2, du cyclophosphamide 50 mg/kg à J-6 et du SAL 0,5 mg/kg à J-6 puis 2,5 mg/kg/jour de J-5 à J-2 avec une prophylaxie de la GVH par sirolimus et mycophénolate-mofétil. Six patients de 26 ans de médiane d'âge (18-33 ans, sex-ratio 1) ont reçu une allogreffe géno-identique avec un greffon médullaire dans notre centre du 21 janvier 2016 au 2 août 2018. Tous les patients étaient homozygotes SS et présentaient une forme sévère de la maladie, en échec de l'hydroxycarbamide ou nécessitaient des échanges transfusionnels pour une réponse partielle à l'hydroxycarbamide. Tous les patients avaient au moins une complication d'organe liée à la maladie (rétinopathie, néphropathie, ostéonécrose de hanche ou d'épaule). Deux patients avaient subi une splénectomie dans l'enfance pour des séquestrations spléniques répétées. Tous les patients ont bénéficié d'une mesure de cryopréservation de la fertilité en pré-allogreffe.

Le programme transfusionnel a été poursuivi pour 3 patients ou introduit pour 2 patients afin d'obtenir une Hémoglobine S (HbS) < 30 % durant les 3 mois précédant le début du conditionnement. Une patiente ayant un antécédent d'hémolyse post-transfusionnelle a reçu 2 perfusions de 1 g de Mabthéra à J-35 et J-20. Deux érythrophèses de 4 CG ont été réalisées à J-15 et J-8 permettant une baisse de l'HbS à moins de 30 % la veille du début du conditionnement sans survenue d'hémolyse à distance.

Résultats. La reconstitution hématologique est survenue en moyenne à J +13 (9-21) pour les neutrophiles > 0,5 G/L et pour les plaquettes > 50 G/L (0-35). Aucun décès n'a été observé. Un patient a présenté une GVH aiguë digestive corticorésistante de grade 4 à J+27 dans un contexte de mauvaise observance aux immunosuppresseurs (IS) et dont l'évolution a été favorable. Aucune GVH chronique n'a été constatée avec un recul médian de 455 jours (146-1 055) et la moitié des patients ont arrêté leur IS. Aucun patient n'a présenté de complications vaso-occlusives après la greffe soit une survie sans maladie de 100 %. Le chimérisme sur sang total médian à la date des dernières nouvelles est de 5 % de cellules receveur résiduelles (0-31 %). Le taux médian d'HbS était de 31 % (0-40 %).

Conclusion. En conclusion, ce nouveau conditionnement d'intensité réduite est bien toléré et efficace chez l'adulte drépanocytaire y compris ceux présentant des comorbidités.