



Prise en Charge des Patients Allogreffés à Haut Risque: Définition et Stratégies Thérapeutiques chez le patient adulte.

Pr Patrice CHEVALLIER - CHU et Université de NANTES.

Définition Haut Risque?

- PATIENT A HAUT RISQUE?
- OU
- GREFFE A HAUT RISQUE?

ET....HAUT RISQUE DE QUOI?

Définition Haut Risque?

- Toutes les allogreffes sont à haut risque!
- Haut risque de rechute? = Indication Allo
- Haut risque de rejet?
- Haut risque de mortalité/NRM?
- Haut risque de GVHD?
- Haut risque d'infections?

HAUT RISQUE QUE ÇA NE FASSE PAS MIEUX!

La grande question

Y-a-t-il une indication d'allogreffe?

Est-ce que la greffe est le meilleur traitement pour le patient?

Eviter la greffe si pas de bénéfice attendu

Exclure les Contre-Indications

Absolues: cancers en évolution,
hémopathie non contrôlée?
compliance (problèmes psychiatriques et sociaux)?

Transitoires: infections évolutives,
cancer contrôlé (>2 ans),
grossesse

Relatives: Co-morbidités et faisabilité de la greffe (importance du bilan pre-greffe+++)
(tout ce qui augmente le risque de complications et de mortalité)

Porter l'Indication : EVIDENCE BASED MEDICINE

Grade des Recommandations

Echelle	Définition
A	Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé (prouvé)
B	Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire (probable)
C	Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation (accepté)

Niveau de Preuves

Echelle	Définition
I a, b	Au moins 1 essai clinique randomisé, méta-analyses d'essais randomisés
II a, b	Essais cliniques non randomisés Cohortes ou études cas-contrôle Méta-analyse de cohortes ou d'études cas-contrôle
III	Analyse d'experts sur la base d'autres données disponibles

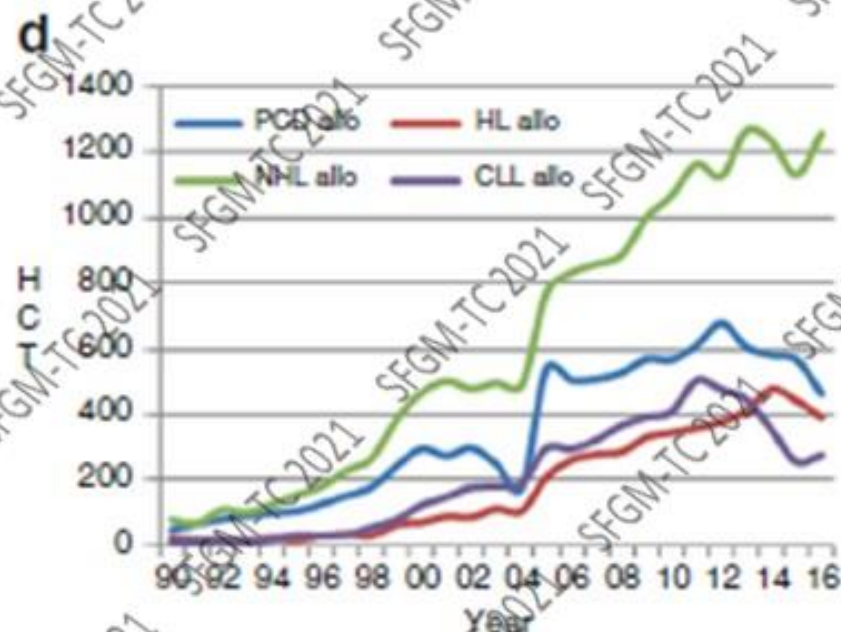
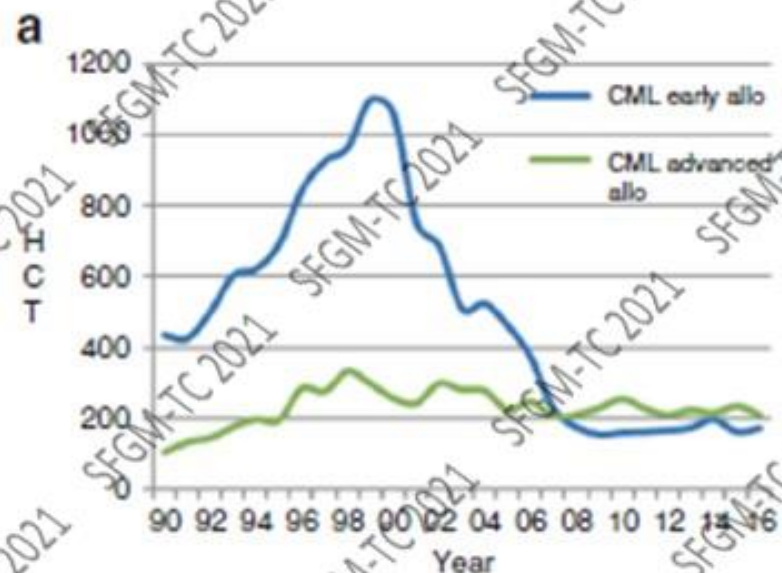
a= données publiées dans un journal scientifique avec comité de lecture
b=données présentées dans un congrès scientifique avec comité de sélection et disponible sous forme de résumé



ALLOGREFFE: Pas de vrai essai randomisé!
Comparaison Donor vs No Donor
Pas de vrai Niveau 1!

Les indications évoluent au cours du temps

D'après Passweg et al, BMT 2018; 53: 1139-48



Nouveaux scores pronostiques et classifications: ELN 2017 LAM

Nouvelles drogues: ITK (LMC)

Nouvelles Immunothérapies: Anti PD1/PDL1, bi-spezifiques, CAR T cells

Le patient n'a plus besoin de greffe!

Les possibilités de réaliser une greffe évoluent avec le temps



Haplo > CB

D'après Passweg et al, BMT
2018; 53: 1139-48

Nouveau Conditionnement: RIC, séquentiel

Nouveau Donneur (alternatif): Sang placentaire, donneur haplo

Amélioration Supportive Care: antifungiques++

Le patient va pouvoir avoir une greffe impossible auparavant!

Les Recommandations par Maladie en Europe chez l'Adulte

- Les recommandations de l'EBMT
- 1996 Schmitz N et al, BMT
- 1998 Goldman JM et al, BMT
- 2002 Urbano-Ispizua A et al, BMT
- 2006 Ljungman P et al, BMT
- 2010 Ljungman P et al, BMT
- 2015 Sureda A et al, BMT
- The EBMT Handbook 7eme edition (2019)
- Les recommandations des groupes coopérateurs (SFGMTC, ...)

AIDE AU CHOIX et NON une OBLIGATION!

Recommandations en Europe

SPECIAL REPORT

Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015

A Sureda¹, P Bader², S Cesaro³, P Dreger⁴, RF Duarte¹, C Dufour⁵, JHF Falkenburg⁶, D Farge-Bancel⁷, A Gennery⁸, N Kröger⁹, F Lanza¹⁰, JC Marsh¹¹, A Nagler¹², C Peters¹³, A Velardi¹⁴, M Mohty^{15,17} and A Madrigal^{16,17} for the European Society for Blood and Marrow Transplantation

Bone Marrow Transplantation (2015) **50**, 1037–1056

Les recommandations prennent en compte:

- Type et stade de la Maladie
- Donneur et compatibilité HLA (sibling, MUD, MisMatch)
- Risque de la procédure (score EBMT)
- Résultats des traitements conventionnels

Les recommandations ne prennent pas en compte spécifiquement:

- Conditionnement
- Source du greffon
- Age limite supérieur

4 types de Recommandations (Niveaux de Preuves II et III)

Catégorisation de la procédure d'allogreffe:

-Procédure Standard (S): RAISONNABLE!

Arguments bien définis

Comparaison avec stratégies conventionnelles en faveur de l'allogreffe

-Procédure optionnelle (« clinical option » ou CO): ENVISAGEABLE!

Démonstration d'une efficacité et toxicité acceptable

Pas d'arguments bien définis en faveur de l'allogreffe

Approche protocolaire

-Procédure expérimentale (« developmental » ou D): EXPERIMENTAL!

Peu d'expérience dans l'indication

Rôle de l'allogreffe non déterminée

Approche protocolaire

-Procédure non recommandée (« generally not recommended » ou GNR):

NON RECOMMANDE!

Maladie très avancée, chance de succès minime

Maladie peu avancée mais TRM attendue élevée

Traitements conventionnels suffisants

Approche protocolaire

Exemples d'évolution...

MDS

		Sibling	MUD	MisM
Myelodysplastic syndrome	RA, RAEB RAEB1, sAML in CR1 or CR2 More advanced stages	S/II S/II S/II	S/II S/II CO/II	CO/II CO/II D/III
MDS	RA, RCMD, RAEB-I and II sAML in CR1 or CR2 More advanced stages	S/II S/II S/II	S/II S/II S/II	→ S/II S/II S/II

La greffe alternative est devenue un standard entre 2010 et 2015!

LMC

		Sibling	MUD	MisM
2010	CML First chronic phase (CP), failing imatinib Accelerated phase or > first CP Blast crisis	S/II S/II CO/II	S/II S/II CO/II	CO/III CO/II CO/II
2015	CML 1st CP, failing TKI Accelerated phase or > 1st CP Blast crisis	S/II S/II S/II	S/II S/II S/II	CO/III CO/II CO/II



La greffe est devenue un standard pour les phases blastiques

Mais la greffe alternative n'est pas un standard!

Myelofibrose

Standards Myelofibrose Ixe ou IIxe
Score de Lille risque intermédiaire et haut risque
sibling ou MUD

Myelofibrosis

2010

Primary or secondary with an
intermediate or high Lille score

Sibling
S/II

MUD
S/II

MisM
D/III



Myelofibrosis

2015

Primary or secondary with an
intermediate or high DIPSS score

S/II

S/II

S/III

Le score DIPSS a remplacé le score de Lille

La greffe alternative est devenue un standard!

LYMPHOME 2010

Lymphomas

Diffuse large B-cell lymphoma	CR1 (intermediate/high IPI at dx)	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Chemosensitive relapse; \geq CR2	CO/II	CO/II	GNR/III
	Refractory	D/II	D/II	GNR/III
Mantle cell lymphoma	CR1	CO/II	D/III	GNR/III
	Chemosensitive relapse; \geq CR2	CO/II	D/II	GNR/III
	Refractory	D/II	D/II	GNR/III
Lymphoblastic lymphoma and Burkitt's lymphoma	CR1	CO/II	CO/II	GNR/III
	Chemosensitive relapse; \geq CR2	CO/II	CO/II	GNR/III
	Refractory	D/III	D/III	GNR/III
Follicular B-cell NHL	CR1 (intermediate/high IPI at dx)	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Chemosensitive relapse; \geq CR2	CO/II	CO/II	D/II
	Refractory	CO/II	CO/II	D/II
T-G/NHL	CR1	CO/II	D/II	GNR/III
	Chemosensitive relapse; \geq CR2	CO/II	CO/II	GNR/III
	Refractory	D/II	D/II	GNR/III
Hodgkin's lymphoma	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Chemosensitive relapse; \geq CR2	CO/II	CO/II	CO/II
	Refractory	D/II	D/II	GNR/II
Lymphocyte predominant nodular CHL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Chemosensitive relapse; \geq CR2	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Refractory	GNR/III	GNR/III	GNR/III

PAS DE STANDARDS!

→ «Clinical option» / envisageable pour
Rechute post auto chimiosensible (Cheson criteria)

LYMPHOME 2015

Lymphoid malignancies		Sibling	MUD	MisM
DLBCL	CR1 (intermediate/high IPI at dx)	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Chemosensitive relapse, \geq CR2	CO/II	CO/II	D/III
	Chemosensitive relapse after auto-HSCT failure	S/II	S/II	CO/III
MCL	Refractory disease	CO/II	CO/II	D/III
	CR1	D/III	D/III	GNR/III
	CR/PR > 1, prior auto-HSCT no	CO/III	CO/III	D/III
	CR/PR > 1, prior auto-HSCT yes	S/II	S/II	CO/III
FL	Refractory	CO/II	CO/II	D/III
	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Chemosensitive relapse, \geq CR2	CO/III	CO/II	GNR/III
	\geq CR2 after auto-HSCT failure	S/II	S/II	D/III
WM	Refractory	CO/II	CO/II	CO/III
	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Chemosensitive relapse, \geq CR2	GNR/III	GNR/III	GNR/III
TCL	Poor risk disease	CO/II	CO/II	D/III
	CR1	CO/II	CO/II	GNR/III
	Chemosensitive relapse, \geq CR2	S/II	S/II	CO/III
Primary CTCL	Refractory	CO/II	CO/II	CO/III
	EORTC/ISCL Stages I-IIA (Early)	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	EORTC/ISCL Stages IIB-IV (Advanced)	CO/III	CO/III	D/III
HL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Chemosensitive relapse, no prior auto-HSCT	D/III	D/III	GNR/III
	Chemosensitive relapse, prior auto-HSCT	S/II	S/II	CO/III
	Refractory	D/II	D/II	D/III

La greffe est un standard pour les patients en rechute post-auto et chimiosensible apres rattrapage

2020 et plus: CAR T cells vs Allo? ¹⁷

2010-2015: ALLO TOUJOURS PAS UN STANDARD!

MYELOME et AMYLOSE: « clinical option »

TUMEUR SOLIDE: « généralement non recommandée »

MALADIE AUTO-IMMUNE: « généralement non recommandée »

Et en 2021? ROLE HAPLO+++

- Une fois l'indication posée
- Comment prendre en charge les hauts risques?

Haut-risque de Rejet

- Le patient
- Maladie non contrôlée: LAM réfractaire, lymphome
- Maladie contrôlée mais MRD élevée à la greffe

LA SOLUTION: ne pas faire la greffe... ou pas tout de suite!

- La procédure de greffe
- Conditionnement trop léger! Fluda TBI 2 grays
- Quantité de cellules souches faible: Cordons

LA SOLUTION: renforcer l'immunosuppression du conditionnement haplo plutôt que cordon

Rejet non attendu=HR!

- Première situation: reconstitution autologue: Surveillance
- Deuxième situation: aplasie persistante:
 - Deuxieme greffe!
 - PHRC Haplo sauvetage a venir

Haut-risque de Rechute

Facteurs Prédicatifs de rechute post-Allo

TABLEAU II
Facteurs de risques prédictifs de la rechute post-allogreffe

Paramètres	Variables pronostiques	Incidence de la rechute
Facteurs de risque liés à la maladie		
Groupe cytogénétique	Favorable	Faible
	Intermédiaire	Intermédiaire
	Défavorable	Élevée
Autres anomalies cytogénétiques	Caryotype mosaïques	Élevée
Marqueurs moléculaires	NPM1-mut, FLT3-wt	Faible
	Bi-allelic CEBPA-mutation	Faible
	FLT3-ITD	Élevée
	NPM1-wt, FLT3-wt, CEBPA-wt	Intermédiaire
	RUNX1, TP53 mut, ASXL1, TET2 pour SMD	Intermédiaire
Statut de la maladie avant la greffe	RC1	Faible
	RC2	Élevée
	MRD positive au moment de la greffe	Élevée
Facteurs liés à la greffe		
Conditionnement	Conditionnement à intensité réduite	Élevée
Prophylaxie de la GVH	Conditionnement contenant de forte dose de serum antilymphocytaire	Controversée
GVH	Absence de GVHD chronique	Élevée
Chimérisme	Perte du chimérisme	Élevée

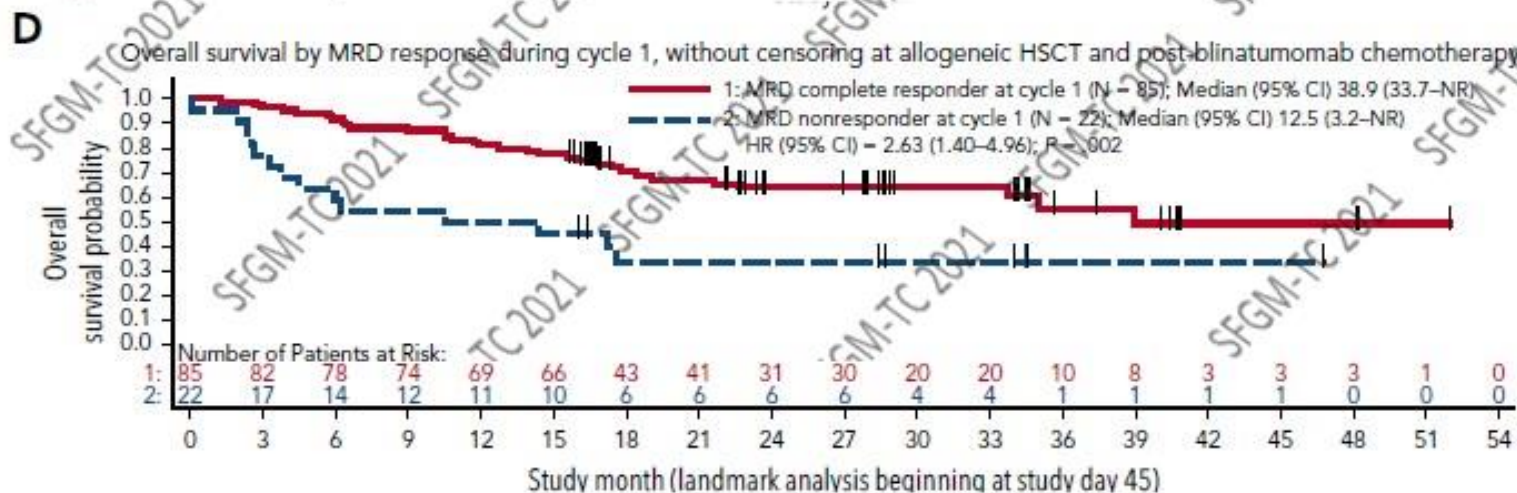
Plan d'action: Avant la greffe

- Diminuer la MRD pré-greffe: l'exemple du blinatumomab dans la LAL

Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

Nicola Gökbüget,¹ Hervé Dombret,² Massimiliano Bonifacio,³ Albrecht Reichle,⁴ Carlos Graux,⁵ Christoph Faul,⁶ Helmut Diedrich,⁷ Max S. Topp,⁸ Monika Brüggemann,⁹ Heinz-August Horst,⁹ Violaine Havelange,¹⁰ Julia Stieglmaier,¹¹ Hendrik Wessels,¹¹ Vincent Haddad,¹² Jonathan E. Benjamin,¹³ Gerhard Zugmaier,¹¹ Dirk Nagorsen,¹³ and Ralf C. Bargou¹⁴

blood® 5 APRIL 2018 | VOLUME 131, NUMBER 14



LAL
RC 1 ou >1
MRD+ >10⁻³

Meilleure survie
pour les repondeurs
(MRD neg après Blina)

Plan d'action: Pendant la greffe

- Renforcer l'activité antitumorale du conditionnement: l'exemple de la **clofarabine** dans les LAM

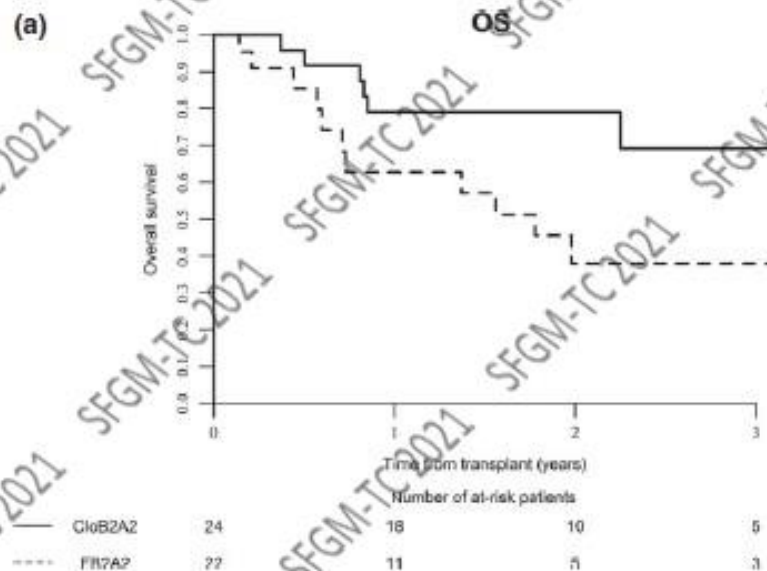
Clofarabine versus fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen prior to allogeneic transplantation in adults with AML/MDS

Patrice Chevallier¹, Myriam Labopin^{2,3,4}, Regis Peffault de La Tour⁵, Bruno Lioure⁶, Claude-Eric Bulabois⁷, Anne Huynh⁸, Didier Blaise⁹, Pascal Turlure¹⁰, Etienne Daguindau¹¹, Natacha Maillard¹², Ibrahim Yakoub-Agha¹³, Gaelle Guillerm¹⁴, Jeremy Delage¹⁵, Nathalie Contentin¹⁶, Jacques-Olivier Bay¹⁷, Florence Beckerich¹⁸, Jean-Henri Bourhis¹⁹, Marie Detrait²⁰, Stéphane Vigouroux²¹, Sylvie François²², Faezeh LeGrand²³, Thierry Guillaume¹ & Mohamad Mohty^{2,3,4} on behalf of the SFGM-TC

Cancer Medicine 2016; 5(11):3068–3076

Table 4. Comparison of outcomes between both groups when considering the propensity score-matching strategy.

Whole cohort	CloB2A2 N = 38	FB2A2 N = 38	P-value
2-year OS	76.2% (62.7–89.8)	47.1% (28.6–65.6)	0.02
2-year LFS	63.2% (47.8–78.5)	39.1% (21.9–56.3)	0.05
2-year RI	26.3% (13.5–41)	45% (27.1–61.3)	0.07
2-year NRM	26.3% (13.5–41)	15.9% (5.6–31.1)	0.66
AML patients	CloB2A2 N = 24	FB2A2 N = 22	P-value
2-year OS	79.2% (62.9–95.4)	38% (14.5–61.6)	0.01
2-year LFS	70.8% (52.6–89)	38% (16–59.9)	0.03
2-year RI	16.7% (5–34.2)	41.2% (19–62.4)	0.05
2-year NRM	12.5% (3–29.1)	20.8% (6–41.7)	0.58



Meilleure survie
Moins de rechute

Phase 3 nécessaire: PHRC 2022?

Plans d'action: Pendant la greffe

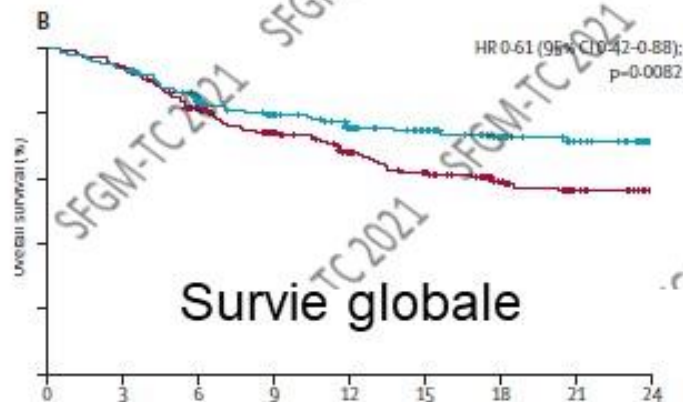
- Renforcer l'activité antitumorale du conditionnement: l'exemple du **treosulfan** (a la place du busulfan) dans les LAM

Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial

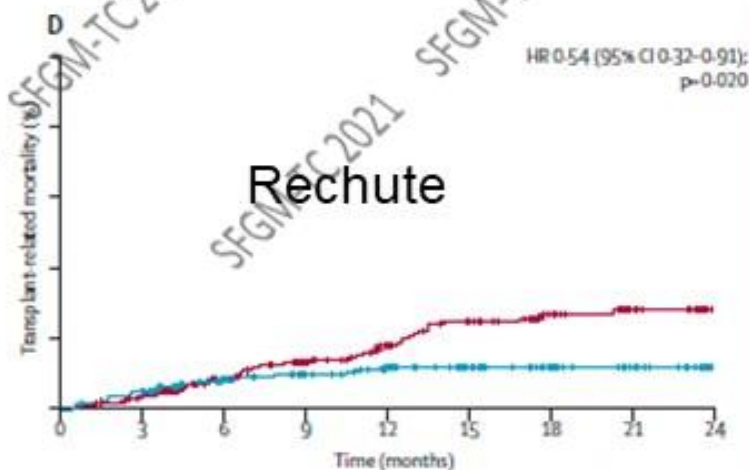
Lancet Haematol 2019
 Published Online
 October 9, 2019
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30157-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30157-7)

Meilleure survie
 Moins de rechute

Dietrich Wilhelm Beelen, Rudolf Tienschaert, Matthias Stelljes, Christoph Groth, Tamás Masszi, Péter Reményi, Eva-Maria Wagner-Drouot, Beate Hauptrock, Peter Dreger, Thomas Luft, Wolfgang Brehm, Wichard Vogel, Fabio Cicci, Sergio Peccatori, Friedrich Stölzel, Johannes Schtetel, Christian Junghans, Christina Gause-Thie, Mauricette Michallet, Hélène Labussiere, Kerstin Schaefer-Eckart, Sabine Dressler, Goetz Ulrich Grigoleit, Steffen Mielke, Christof Scheid, Udo Holthoff, Francesca Patriarca, Marta Medet, Alessandro Rambaldi, Maria Caterina Micù, Dietmar Niederwieser, Georg-Nikolaus Franke, Inken Hügendorf, Niko Rudolf Winkelmann, Domenico Russo, Gerard Socié, Régis Peffault de Latour, Ernst Holler, Daniel Wolff, Bertram Glass, Jochem Lager, Gerald Wulf, Helge Menzel, Nadezda Basova, Maria Bimiazogianka, Gernot Stuhler, Mareike Verbeek, Sandra Grass, Rita Paola Iori, Jürgen Fink, Fabio Benedetti, Uwe Eichmeier, Claudia Herrmann, Michael Tribanek, Anja Klein, Heidrun Anke Myles, Joachim Baumgart, Monika Dzierzak-Mucha, Miroslaw Markiewicz



240 (0)	227 (2)	172 (27)	133 (52)	107 (66)	87 (77)	65 (96)	48 (110)	27 (133)
220 (0)	206 (0)	159 (28)	133 (50)	107 (65)	88 (83)	68 (101)	54 (114)	18 (152)



Plan d'action: Après la greffe

- Traitement de maintenance
- Traitement pré-emptif

PROBLEME: peu ou pas d'essai randomisé!!!!



Stratégies préventives et thérapeutiques de la rechute après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Nabil Yafour^{1,2}, Florence Beckerich³, Claude Eric Bulabois⁴, Patrice Chevallier⁵, Étienne Daguidau⁶, Cécile Dumesnil⁷, Thierry Guillaume⁵, Anne Huynh⁸, Stavroula Masouridi Levrat⁹, Anne-Lise Menard¹⁰, Mauricette Michallet¹¹, Cécile Pautas³, Xavier Poiré¹², Aurelie Ravinet^{13,14}, Ibrahim Yakoub-Agha¹⁵, Ali Bazarbachi¹⁶

Bull Cancer 2017; 106: S84-S98

en ligne sur / on line on
www.em-consensus.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com

MAINTENANCE LAM/MDS: HR de rechute

Recommandations de l'atelier pour la stratégie de maintenance des LAM/SMD

Une stratégie de maintenance est possible chez tous les LAM/SMD à haut risque de rechute (voir définition ci-dessus). Une ou plusieurs options possibles :

- immunomodulation (en absence de GVHD) :
 - arrêt précoce de l'immunosuppression (avant j100) : diminution du mycophénolate mofétil à partir de j30 et réduction de la ciclosporine à partir de (j60-j90) en l'absence de tout signe de GVHD,
 - les DLI peuvent être proposées au-delà de j100 et un mois après l'arrêt des immunosuppresseurs et si le patient ne présente pas de GVHD ou une rechute évidente. Ces DLI peuvent être répétés à dose croissante.
- agents hypométhylants :
 - doses réduites (azacitidine 32 mg/m²/j × 5 une fois par mois ou décitabine 5 à 10 mg/m²/j × 5 une fois par mois),
 - à commencer à j60 si possible, durée de 12 à 24 mois si tolérable,
 - effet immunomodulateur ;
- inhibiteurs de FLT3 :
 - sorafénib 200 à 400 mg × 2/j (à adapter en fonction de la tolérance),
 - à commencer à j60 si possible, durée de 12 à 24 mois si tolérable,
 - activité transitoire en traitement de la rechute,
 - effet immunomodulateur ?
 - études randomisées en cours avec d'autres ITK (midostaurin, gilteritinib).

POSSIBLE!



Recommandations de l'atelier

- Haut risque : une stratégie de maintenance peut être proposée :
 - LAM :
 - ELN 2010 défavorable ou intermédiaire 2,
 - RC2 ou plus, ou chimiorésistance, ou > 1 chimiothérapie pour obtenir une RC,
 - maladie résiduelle (MRD) + avant greffe par cytométrie en flux (CMF) ou par PCR,
 - FLT3-ITD positif ;
 - SMD
 - IPSS haut risque ou intermédiaire 2 ou R-IPSS ≥ 2 ;

DLI

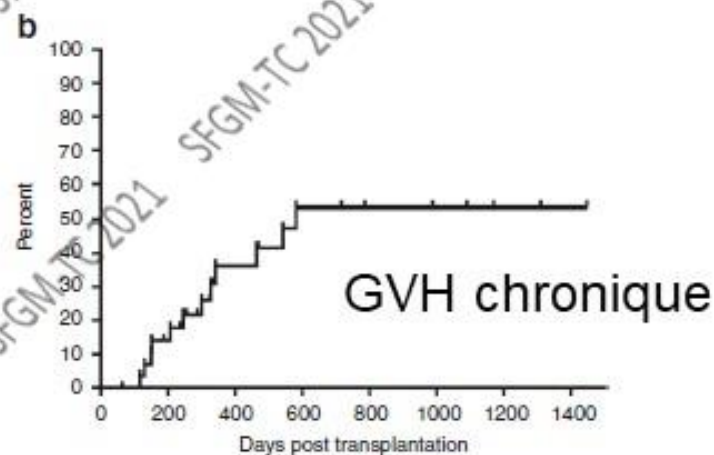
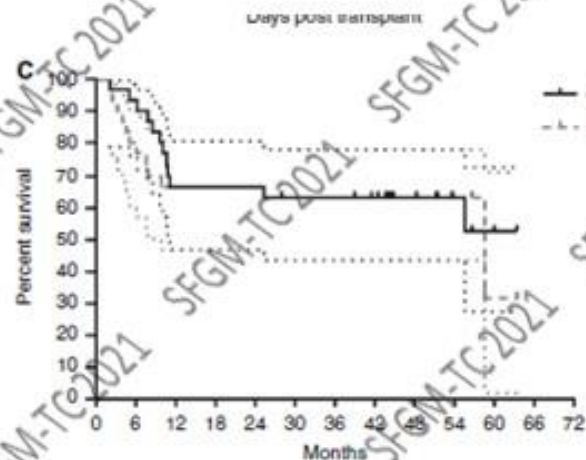
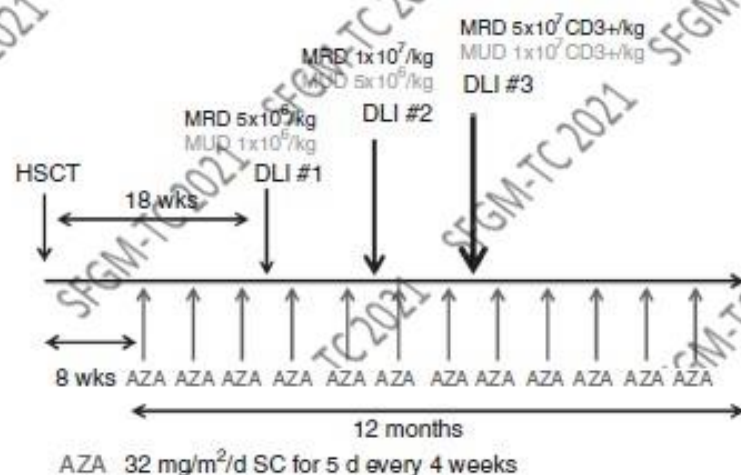
Agents déméthylants (Vidaza, Décitabine)

Thérapies ciblées: anti-FLT3+++

Vidaza/DLI: l'expérience Française

Prospective phase II study of prophylactic low-dose azacitidine and donor lymphocyte infusions following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome

Thierry Guillaume^{1,2} · Florent Malard^{3,4} · Leonardo Magro⁵ · Myriam Labopin^{3,4} · Reza Tabrizi⁶ · Cécile Borel⁷ · Patrice Chevallier^{1,2} · Stéphane Vigouroux⁶ · Pierre Peterlin¹ · Alice Garnier¹ · Marie-Thérèse Rubio⁸ · Anne Huynh⁹ · Noël Milpied⁶ · Philippe Moreau^{1,2} · Béatrice Gaugler^{3,4} · Ibrahim Yakoub-Agha^{5,8} · Mohamad Mohty^{3,4}



Vidaza/DLI: définition HR

VIDAZA DLI POUR TOUTES LES GREFFES LAM MDS?

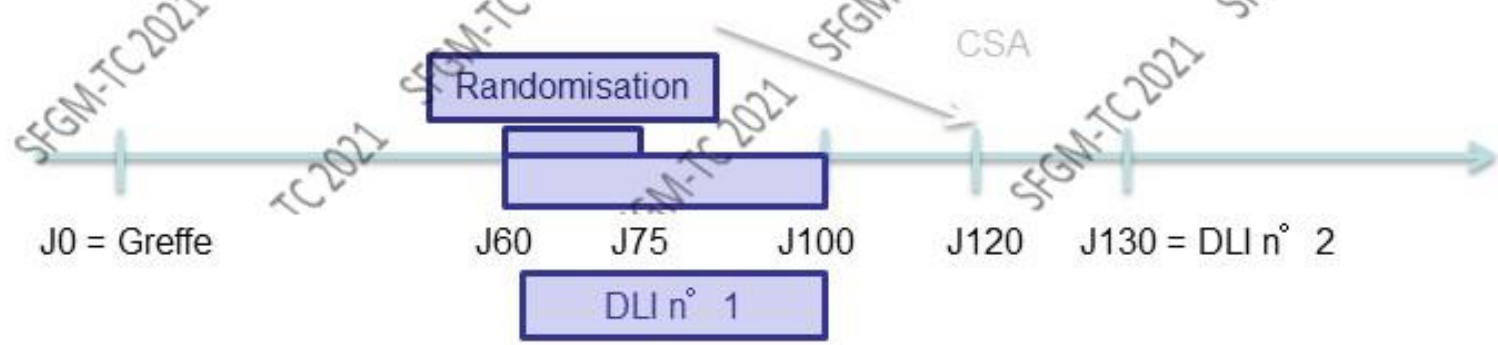
LAM =HR de rechute	MDS =Indication de greffe
RC1 avec caryotype défavorable (complexe, monosomal) RC1 après >1 induction RC2 ou plus Réponse partielle 2eme greffe	Score IPSS Int-2 ou HR

FUTUR PROTOCOLE EN 2022 AVEC VIDAZA VENETOCLAX SANS DLI

PROCOLE ELIT-AML01-IPC 2017-006

Etude randomisée de phase II évaluant l'efficacité d'injection prophylactique précoce de lymphocytes du donneur après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde.

Critères d'inclusion Greffe compatible	Critères d'inclusion Greffe haplo
TOUS LES PATIENTS!	Uniquement LAM RC1 avec caryotype défavorable RC2 ou plus LAM secondaire a MDS ou SMP



Maintenance LAM FLT3+

Sorafenib (Nexavar)=OUI

Burchert et al. [16] JCO 2020	Sorafenib 200-400 mg b.i.d. versus placebo for 24 months; dose adjustments based on tolerability; started 60-100 days post-allo-HCT	43 FLT3-ITD-mut AML in sorafenib arm, 49 in placebo arm	Conditioning: 45% MAC, 55% RIC Donor source: 76% MUD, 24% MRD GVHD prophylaxis: not reported	Efficacy: 2-year OS 91% versus 66% for controls (HR: 0.24); 2-year RFS: 85% versus 53% (HR: 0.26) Safety: 24% aGVHD (≥ grade 2); 62% cGVHD (19% severe); 20.9% AE-related treatment discontinuation, grade ≥3 AEs not reported
Xuan et al. [33] Lancet Oncol 2020	Sorafenib (dose not reported) started 30-60 days post-allo-HCT for 180 days	202 FLT3-ITD AML patients (100 sorafenib, 102 to no maintenance)	Conditioning: 100% MAC Donor source: 8% MUD, 44% MRD; 48% haploidentical GVHD cydo: (NCT02997202) ATG	Efficacy: 2-year OS 82% versus 68% placebo (HR: 0.48); 2-year LFS: 79% versus 57% (HR: 0.37) Safety: 31% aGVHD (23% grade III/IV), 23% cGVHD (18% extensive); 5% AE-related treatment discontinuation, 50% grade ≥3 AEs

2 essais Phase 3

Midostaurine (Rydapt)=NON

Maziarz et al. [36] BMT 2021	Midostaurin 50mg b.i.d. versus standard of care for up to 12 four-week cycles	30 FLT3-ITD-mut AML in each arm	Conditioning: 100% MAC Donor source: 67% MUD, 33% MRD GVHD prophylaxis: not reported	Efficacy: 2-year OS 85% versus 76% for controls (HR: 0.58); 2-year RFS: 85% versus 76% (HR: 0.6) Safety: 50% aGVHD (0% grade III/IV); 30% cGVHD (24% moderate/severe cGVHD); 26.7% AE-related treatment discontinuation, 57% grade >3 AEs
---------------------------------	---	---------------------------------	--	--

1 essai Phase 3

Ponatinib (Rydapt)=Etude Phase 2 SFGMTC PONALLO en cours

Gilteritinib (Xospata)=Phase 3 en cours (NCT02997202)

A venir: Anti-IDH1 Anti-IDH2

Traitement Pré-emptif LAM/MDS: -MRD+ post-allo -Perte du chimérisme

RECOMMANDE!

Recommandations de l'atelier pour la stratégie pré-emptive dans les LAM/SMD

Un traitement préemptif est donc recommandé pour tous les patients LAM/SMD allogreffés pour lesquels la MRD redevient détectable après greffe (négative avant la greffe, situation de « rechute moléculaire ») ou dans le cas d'une perte du chimérisme (quelle que soit la MRD). Une ou plusieurs options sont possibles :

- immunomodulation (en absence de GVHD)
 - arrêt précoce de l'immunosuppression (avant J100),
 - DLI prophylactique après j100 ou préemptive (risque standard MRD + perte de chimérisme) [21,26]. Considérer l'escalade des doses des DLI chez patients à haut risque de rechute (augmentation du chimérisme, prolifération de la maladie malgré l'administration de la 1^{re} DLI) ;
- agents hypométhylants :
 - doses standard azacitidine 75 mg/m²/j × 7 jours une fois par mois, ou decitabine 20 mg/m²/j × 5 à 10 jours une fois par mois mais la toxicité hématologique est non négligeable. Il faut diminuer les doses en cas de traitement précoce après allogreffe (< j100), ou en cas de leucopénie et/ou thrombopénie grade 3 à 4. Il faut arrêter le traitement si insuffisance rénale, toxicité hépatique grade IV ou apparition ou exacerbation de GVHD sévère [24,25],
 - à commencer si possible dès l'apparition de MRD+ ou de perte de chimérisme, durée de 12 à 24 mois si tolérable et en fonction de la réponse.

LAL: Maintenance/Pré-emptif

Phi pos: maintenance ITK 2 ans
STANDARD

Phi neg: pas de maintenance
STANDARD

Recommandations de l'atelier pour la prévention de la rechute des LAL Phi+

- Maintenance : consensus sur l'utilisation des ITK : quel que soit la MRD, un traitement ITK post-allogreffe doit être prescrit. On recommande l'imatinib à débiter entre j60 et j100, à 300 ou 400 mg/j, pendant au moins 2 ans de rémission moléculaire. Un autre ITK peut être proposé si résistance avant allogreffe ou intolérance post-allogreffe ou atteinte du SNC (dasatinib), si MRD- et maintenance non réalisée, suivi rapproché impératif du transcrit bcr-abl et arrêt de l'immunosuppression si apparition du signal et début de l'ITK ;
- rechute cytologique ou moléculaire :
 - arrêt de l'immunosuppression si possible en absence de GVHD,
 - ITK en fonction des traitements antérieurs et du profil mutationnel,
 - traitements cytotoxiques envisageables (chimiothérapie de rattrapage ; blinatumomab si CD19+ ; inotuzumab si CD22+),
 - immunothérapie : DLI ; deuxième allogreffe si rechute tardive.

Recommandations de l'atelier pour la prévention de la rechute des LAL Phi-

- Consensus : pas de maintenance ;
- rechute cytologique ou moléculaire :
 - arrêt de l'immunosuppression si possible en absence de GVHD,
 - traitements cytotoxiques envisageables (chimiothérapie de rattrapage ; blinatumomab si CD19+ ; inotuzumab si CD22+),
 - immunothérapie : DLI ; deuxième allogreffe si rechute tardive, essai de phase I/II.

Lymphome: Pré-emptif uniquement

Hodgkin

Pet scan +
Perte chimérisme

Non Hodgkinien

Recommandations de l'atelier

- Prévention de la rechute : immunomodulation (en absence de GVHD) :
 - arrêt précoce de l'immunosuppression (avant j100),
 - maintenance par brentuximab en cours d'évaluation,
 - DLI prophylactique après j100 ou préemptive (en cas de TEP+ ou perte de chimérisme) ;
- diagnostic de rechute reste basé sur la positivité du TEP-scanner et sur la documentation histologique ;
- traitement de la rechute ou maladie résiduelle (plusieurs options possibles) :
 - arrêt de l'immunosuppression puis DLI,
 - radiothérapie dans les formes localisées,
 - brentuximab, bendamustine, autres chimiothérapies,
 - inhibiteurs de PD1 : prudence, peu de cas rapportés, risque de GVHD.

Recommandations de l'atelier

- Prévention de la rechute : immunomodulation (en absence de GVHD) :
 - arrêt précoce de l'immunosuppression (avant j100),
 - maintenance par brentuximab en cours d'évaluation pour les LNH anaplasiques,
 - DLI prophylactique après j100 ou préemptive (TEP+, perte de chimérisme) ;
- diagnostic de rechute : reste basé sur la positivité du TEP-scan (haut grades surtout) et sur la documentation histologique ;
- traitement de la rechute (plusieurs options possibles) :
 - arrêt de l'immunosuppression ; DLI phase I/II,
 - radiothérapie dans les formes localisées,
 - brentuximab dans les anaplasiques ; crizotinib si ALK+, autres chimio- ou monoclonaux,
 - inhibiteurs de PD1 : prudence, très peu de cas rapportés, risque de GVHD.

Brentuximab post-allo en cours d'évaluation
Essai Hodgkin BVALLO fermé faute de recrutement en France³⁶

HAUT RISQUE de TOXICITE/MORTALITE

A côté de l'indication
la sélection du patient

AGE
ETAT GENERAL
CO-MORBIDITES

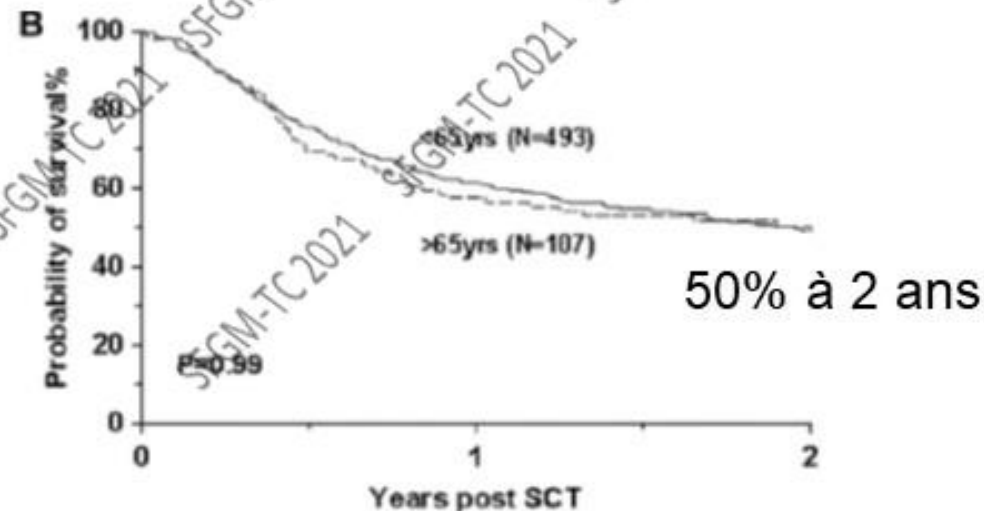
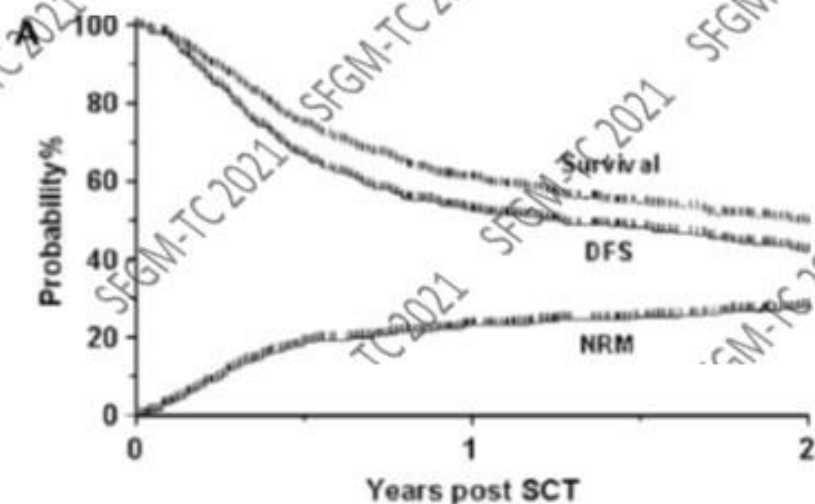
L'âge est-il un facteur de HR?

- Conditionnement myélo-ablatif jusqu'à 50/55 ans
- Conditionnement non myélo-ablatif: 65/70 ans, plus?

Reduced-Intensity Conditioning before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients Over 60 Years: A Report from the SFGM-TC

Patrice Chevallier,¹ Richard M. Szydlo,² Didier Blaise,³ Reza Tabrizi,⁴ Mauricette Michallet,⁵ Madalina Uzuner,⁶ Nathalie Fegueux,⁷ François Guillaud,⁸ Simona Lapusan,⁹ Nicole Gratecos,¹⁰ Jean-Yves Cahn,¹¹ Gerard Sode,¹² Ibrahim Yakoub-Agha,¹³ Anne Huynh,¹⁴ Sylvie Francois,¹⁵ Jacques-Olivier Bay,¹⁶ Sébastien Maury,¹⁷ Agnes Buzyn,¹⁸ Nathalie Contentin,¹⁹ Mohamad Mohtai¹

600 patients >60 ans
Toutes hémopathies
3 patients >70 ans!



D'après Chevallier et al, BBMT, 2011

Jusqu'à quel âge peut-on considérer un patient pour une allogreffe?

JAMA. 2011 November 2; 306(17): 1874-1883. doi:10.1001/jama.2011.1558.

Long-Term Outcomes Among Older Patients Following Nonmyeloablative Conditioning and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Advanced Hematologic Malignancies

Mohamed L. Sorrow, MD, MSc^{1,2}, Brenda M. Sandmaier, MD^{1,2}, Barry E. Storer, PhD^{3,4}, Georg N. Franke, MD⁷, Ginna G. Laport, MD⁵, Thomas R. Chauncey, MD^{1,5,6}, Edward Agura, MD⁴, Richard T. Maziarz, MD^{10,11}, Amelia Langston, MD^{12,13}, Parameswaran Hari, MD¹⁴, Michael A. Pulsipher, MD^{15,16}, Wolfgang Bethge, MD¹⁷, Firoozeh Sahebi, MD¹⁸, Benedetto Bruno, MD¹⁹, Michael B. Maris, MD²⁰, Andrew Yeager, MD²¹, Finn Bo Petersen, MD²², Lars Vindelov, MD, DMSc²⁴, Peter A. McSweeney, MD^{20,25}, Kai Hübel, MD²⁶, Marco Mielcarek, MD^{1,2}, George E. Georges, MD^{1,2}, Dietger Niederwieser, MD⁷, Karl G. Blume, MD⁵, David G. Maloney, MD, PhD^{1,2}, and Rainer Storb, MD^{1,2}

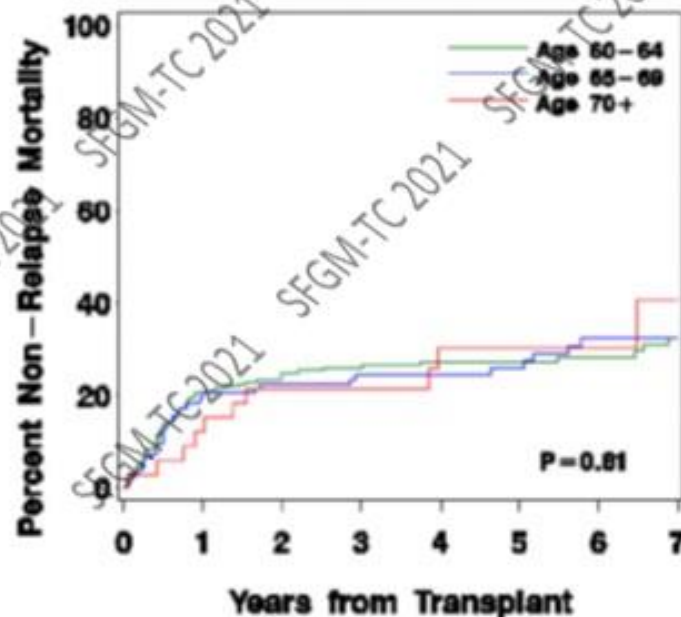
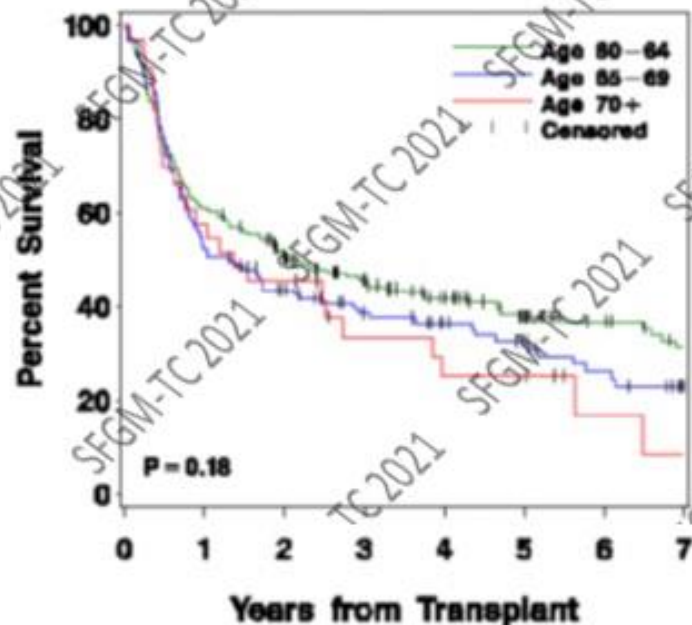
372 patients >60 ans

Toutes hémopathies

60-64 N=218

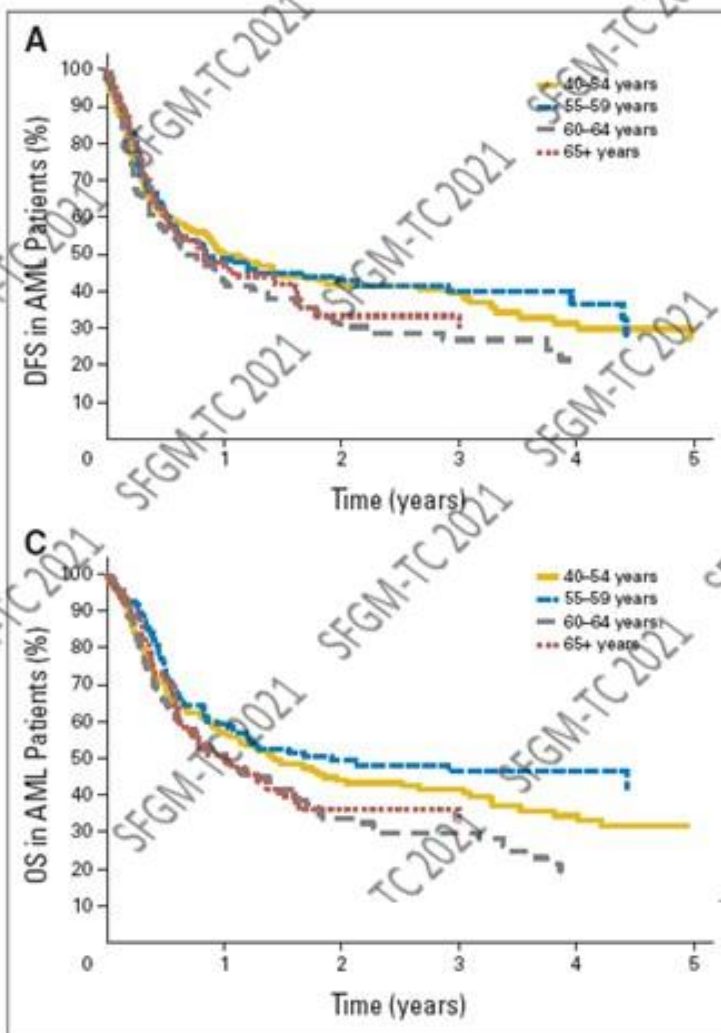
65-69 N=121

70-75 N=31



D'après Sorrow et al, JAMA, 2011

Age et LAM/MDS



Effect of Age on Outcome of Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission or With Myelodysplastic Syndrome

Brian L. McClune, Daniel J. Weisdorf, Tanya L. Pedersen, Gisela Nunes da Silva, Martin S. Tallman, Jorge Sierra, John DiPersio, Armand Keating, Robert P. Gale, Björn George, Vikas Gupta, Theresa Holm, Luis Isola, Madan Jagasia, Hillard Lazarus, David Marks, Richard Maziarz, Edmund K. Walker, Chris Bredeson, and Sergio Giralt

RC1 /RIC

LAM

MDS

40-54 ans

N=201

N=208

55-59 ans

N=149

N=146

60-64 ans

N=132

N=126

>=65 ans (65-79)

N=63

N=55

(mediane 67)

Pas de différence!

Etat général ou Performance status

Echelle de Karnofsky (1949):
de 0 (mort) à 100% (parfait)

Description simplifiée	Score	État global	Critères
	100%	Asymptomatique	État global normal, sans symptômes ou signes de la maladie
Peut mener une activité normale sans prise en charge particulière	90%	Symptômes mineurs	Activités normales, mais signes ou symptômes mineurs de la maladie
	80%	Légerment limité	Activités normales, mais avec des efforts
	70%	Assure ses besoins personnels	Peut s'occuper de lui-même, mais incapable de mener une activité normale ou de travailler
Incapable de travailler, mais reste autonome et le séjour au domicile est possible	60%	Besoin d'assistance ponctuelle	Nécessite une aide occasionnelle, mais peut assurer la plupart de ses soins personnels
	50%	Besoin d'assistance permanente	Nécessite une aide importante, avec des soins médicaux fréquents
	40%	Handicapé	Semi-autonome, nécessite une assistance médicale constante. Confiné au lit plus de 50% du temps de veille
Incapable de s'occuper de lui-même	30%	Sévèrement handicapé	Hospitalisation indiquée, bien que le décès ne soit pas imminent
	20%	Très handicapé	Hospitalisation permanente nécessaire, avec besoin d'un traitement de soutien intensif
État terminal	10%	Moribond	Processus fatal progressant rapidement
	0%	Décès	

Echelle ECOG/OMS (1982):
de 0 (parfait) à 5 (mort)

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

EQUIVALENCE Karnofsky/ECOG

K70-100=ECOG 0-1

K50-70=ECOG 2

K10-50=ECOG 3-4

Score de Lansky (1987): Pédiatrie

Etat général ou Performance status

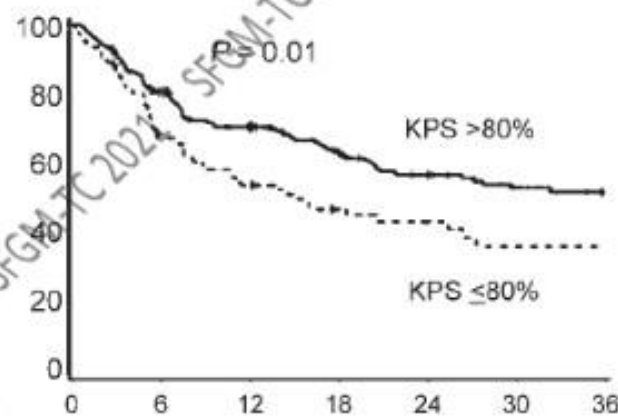
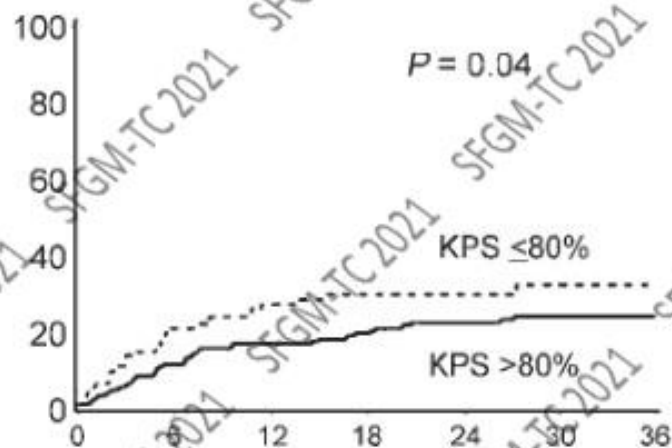
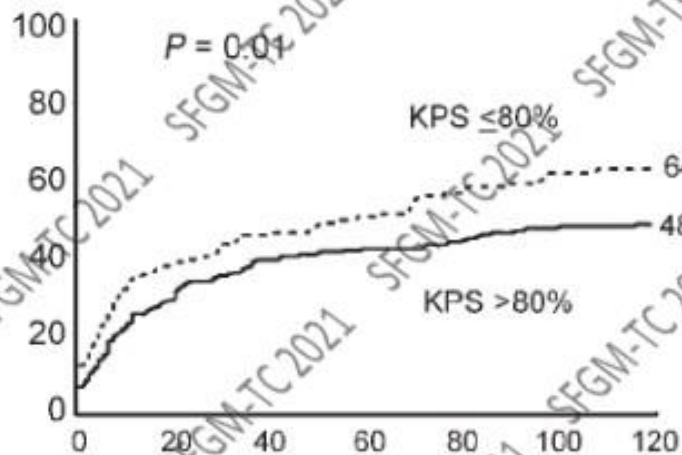
Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index and Karnofsky Performance Status Are Independent Predictors of Morbidity and Mortality After Allogeneic Nonmyeloablative Hematopoietic Cell Transplantation

Mohamed Sorror, MD¹
Barry Storer, PhD^{1,2}
Brenda M. Sandmaier, MD^{1,2}
David G. Maloney, MD^{1,2}
Thomas R. Chauncey, MD^{1,2,3}
Amelia Langston, MD⁴
Richard T. Maziarz, MD⁵
Michael Pulsipher, MD⁶
Peter A. McSweeney, MD⁷
Rainer Storb, MD^{1,2}

Toxicité grade $\frac{3}{4}$ (jours)

NRM (mois)

OS (mois)



Facteur Pronostique Indépendant:

- Karnofsky $\geq 80\%$
- ECOG ≤ 2 (Karnofsky $> 50\%$)

Co-morbidités

Facteur pronostic majeur et indépendant

Plusieurs scores disponibles:

En Cancérologie générale

Index de comorbidité de Charlson (CCI) (J Chronic Dis, 1987)

ACE-27 (Adult comorbidity Evaluation-27) (Piccirillo, JAMA, 2004)

Score PAM

(Pretransplantation Assessment of Mortality) (Pathologie Myéloïde)

(Parimon, Ann Intern Med, 2006)

En allogreffe

HCT-CI (Hematopoietic cell transplantation comorbidity index) (Sorrer, Blood, 2005)

Comorbidity-age index (Sorrer, Blood, 2014)

Augmented Comorbidity-age index (Vaughn BBMT 2015 & Elsayy BBMT 2019)

Score EBMT (Ljungman, BMT, 2010)

Disease risk Index (DRI) (Armand, Blood, 2012 & 2014, CIBMTR)

SCORES LIE UNIQUEMENT AUX CARACTERISTIQUES DU PATIENT

HCT-CI (Hematopoietic cell transplantation comorbidity index)
(Sorrer, Blood 2005)

Adapté du score de Charlson (CCI)

Toutes hémopathies/ MAC ou RIC/1055 patients

17 variables considérées (3 de + /CCI) cotées de 1 à 3 points si présentes

Score pronostique avec trois groupes de risques distincts

Low risque (score total=0)/ Intermediaire (score=1 ou 2)/High (score>=3)

12.4 Appendix 4: Modified HCT-CI Comorbidity Definitions and Score

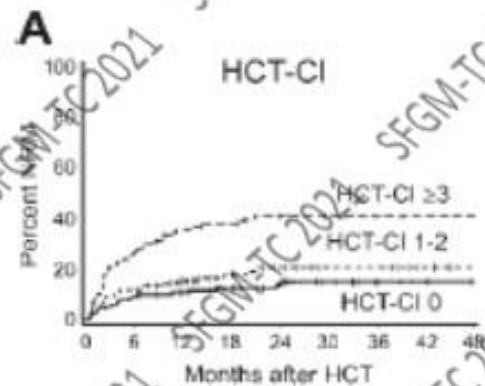
Comorbidity	Definition	Modified HCT-CI Weighted Score
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1
Cardiac*	Coronary artery disease,§ congestive heart failure, myocardial infarction, or ejection fraction (EF) ≤ 50%	1
Inflammatory Bowel Disease	Crohn's disease or ulcerative colitis	1
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemic but not diet alone	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attack or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance	Unstable depression or anxiety condition that the Investigator believes will interfere with protocol requirements, including compliance with long-term follow-up.	1
Hepatic, mild	Chronic hepatitis, bilirubin > ULN to 1.5 X ULN, or AST/ALT > ULN to 2.5 X ULN	1
Obesity	Patients with a body mass index > 35 kg/m ²	1
Infection	Requiring continuation of antimicrobial treatment after Day 0	1
Rheumatologic	Systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), polymyositis, mixed connective tissue disease (CTD), or polymyalgia rheumatic	2
Peptic Ulcer	Requiring treatment	2
Moderate/severe renal**	Serum creatinine > 2 mg/dL, on dialysis, or prior renal transplantation	2
Moderate pulmonary*	Diffusion capacity of carbon monoxide (DLco) and/or FEV ₁ 66%-80% or dyspnea on slight activity	2
Prior solid tumor	Treated at any time point in the patient's past history, excluding nonmelanoma skin cancer	3
Heart valve disease	Except mitral valve prolapsed	3
Severe pulmonary*	DLco and/or FEV ₁ ≤ 65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic	Liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 X ULN, or AST/ALT > 2.5 X ULN	3

*Pulmonary function tests (PFTs), multi gated acquisition scans (MUGAs), and/or echocardiograms performed within 6 months (180 days) prior to Screening may be used for scoring pulmonary and cardiac comorbidities.

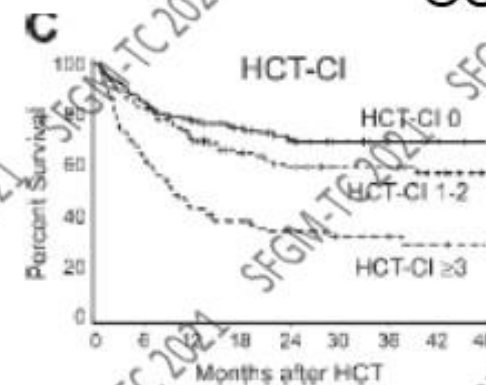
**When assessing Renal function, to convert creatinine from micromoles per liter (Umole/L) to milligrams per deciliter (mg/dL), divide micromoles per liter by 88.4 (Umole/L ÷ 88.4 = mg/dL).

HCT-CI (Hematopoietic cell transplantation comorbidity index)
(Sorrer, Blood, 2005)

NRM



OS



Score	HCT-CI				
	No.	NRM		Survival	
		HR* (95% CI)	2-year, %	HR* (95% CI)	2-year, %
0	38	1.0	14	1.0	71
1 to 2	34	1.42 (0.8-2.7)	21	1.31 (0.8-2.0)	60
3 or more	28	3.54 (2.0-6.3)	41	2.69 (1.8-4.1)	34

HCT-CI: Critère de sélection du patient?

Protocoles score ≥ 3 : pas d'allogreffe (28% des patients)

HCT-CI (Hematopoietic cell transplantation comorbidity index) (Sorrer, Blood, 2005)

Score validé par certaines équipes:

Sorrer, Blood, 2007 (LAM en RC1/RIC et MAC)
Boehm, Eur J Clin Invest (MDS et LAM secondaire)
Zipperer, Haematologica, 2009 (MDS)
Farina, Blood, 2008 (lymphome et myélome)
Pollack, BBMT, 2009 (lymphome)
Lim, BMT, 2010 (MDS/LAM)

Score non validé par d'autres!

Majhail, BBMT, 2008 (toutes hémopathies)
Xhaard, Leukemia, 2008 (toutes hémopathies)
Guilfoyle, BMT, 2009 (toutes hémopathies)
Castagna, BMT, 2011 (toutes hémopathies, RIC, >60 ans)

FAUT IL SE MEFIER DES SCORES ???

LETTER TO THE EDITOR

Impact of pre-transplant diffusion lung capacity for nitric oxide (DLNO) and of DLNO/pre-transplant diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLNO/DLCO) ratio on pulmonary outcomes in adults receiving allogeneic stem cell transplantation for hematological diseases

Bone Marrow Transplantation (2016) 51, 589–592

A Le Bourgeois¹, F Malard^{1,2,3,4}, P Chevallier¹, G Urbistandoy⁵,
 T Guillaume¹, J Delaunay¹, P Peterlin¹, P Lemarchand^{5,6,7,8},
 P Germaud⁵, M Mohty^{1,3,4}, R Moreau¹ and A Chambellan^{5,6,7,8}
¹CHU de Nantes, Hématologie Clinique, Centre d'Investigation
 Clinique en Cancérologie (CI2C), Nantes, France;

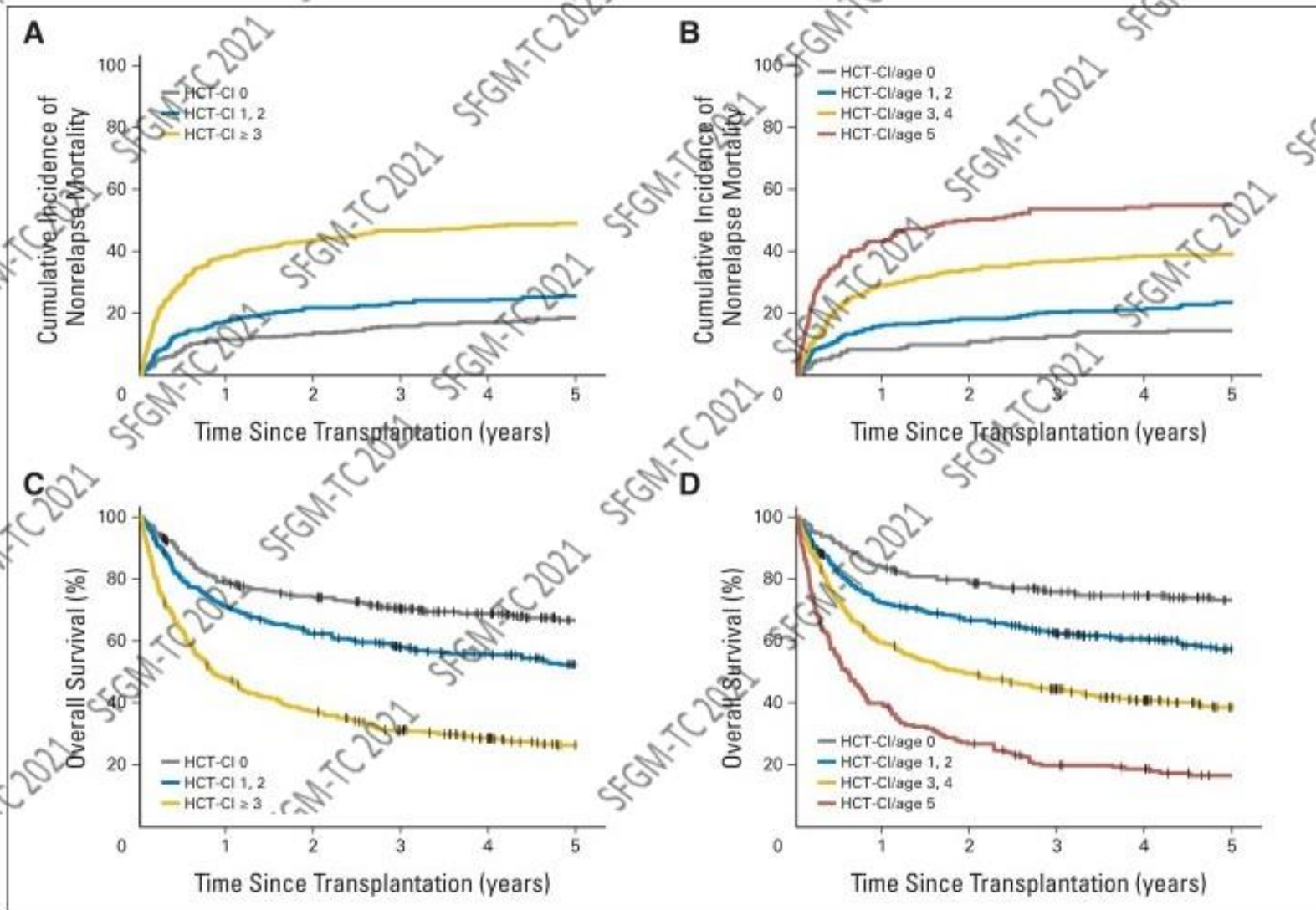
	NRM		PRM		Severe pulmonary complication ^a		ARDS	
	%	P-value	%	P-value	%	P-value	%	P-value
	HR	P-value	HR	P-value	HR	P-value	HR	P-value
DLCO _{1.0s} % of predicted normal value ^b	1.0 (1.0–1.1)	0.94	1.0 (0.9–1.0)	0.23	1.0 (0.9–1.0)	0.04	1.0 (0.9–1.0)	0.13
DLNO % of predicted normal value ^b	1.0 (0.9–1.0)	0.35	1.0 (0.9–1.1)	0.45	2.0 (1.1–3.7)	0.02	1.0 (0.9–1.0)	0.17
DLNO/DLCO ratio ^b	0.9 (0.5–1.6)	0.7	1.6 (1.0–2.6)	0.04	0.9 (0.5–1.7)	0.78	1.6 (0.6–4.0)	0.34

Pas d'impact de la DLCO mais impact de la DLNO!

**Comorbidity-age index:
a clinical measure of biologic age
before allogeneic hematopoietic cell transplantation, (Sorrer JCO 2014)**

Age <40 ans
0 point

Age >=40 ans
1 point



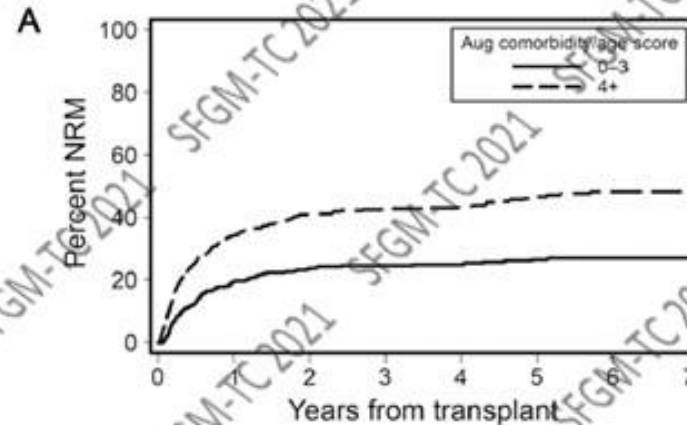
Augmented Comorbidity-age index: (Vaughn BBMT 2015 & Elsayw BBMT 2019)

Age < vs >=40
ans

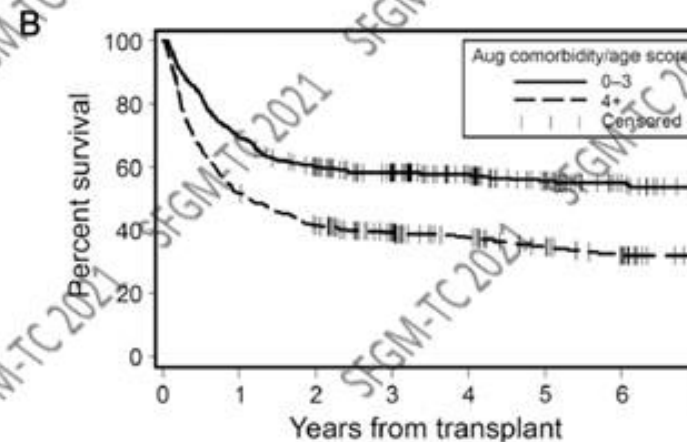
Ferritine pre-
greffe < vs
>=2500 mg/dL

Albumine < vs
>=3 g/dl

Plaquettes < vs
>=100000/mm³



All	724	399	329	271	221	177	141	113
MM	345	177	146	123	108	99	91	79
Cord	262	160	139	109	79	55	33	24
Haplo	117	62	44	39	34	23	17	10



All	724	435	354	292	238	193	154	124
MM	345	201	159	137	120	111	101	88
Cord	262	167	146	112	80	56	34	25
Haplo	117	67	49	43	38	26	19	11

Impact of allogeneic stem cell transplantation comorbidity indexes after haplotransplant using post-transplant cyclophosphamide

Sorrow
Sorrow-Age
Sorrow-Age augmenté

Maxime Jullien¹ | Corentin Orvain² | Ana Berceanu³ | Marie-Anne Couturier⁴
 Thierry Guillaume¹ | Pierre Peterlin¹ | Alice Garnier¹ | Amandine Le Bourgeois⁵
 Marion Klemencie¹ | Aline Schmidt² | Mathilde Hunault² | Etienne Daguindau³
 Xavier Roussel³ | Pascal Delepine⁵ | Gaëlle Guillerm⁴ | Aurelien Giltat²
 Sylvie François² | Sylvain Thepot² | Steven Le Gouilh⁶ | Marie-C Béné⁶
 Patrice Chevallier^{1,6}

Cancer Medicine. 2021;10:7194–7202.

Variable	OS			DFS			Age		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
DRI									
High/very high versus low/intermediate	2.12	1.45–3.15	<0.001	2.05	1.39–3.01	<0.001	1.10	0.66–1.82	0.73
Disease									
Myeloid versus lymphoid	1.64	1.05–2.57	0.03*	1.52	0.99–2.31	0.05	1.63	0.90–2.97	0.10
Recipient gender									
Male versus female	1.12	0.75–1.64	0.58	0.98	0.67–1.42	0.92	1.28	0.77–2.15	0.34
Recipient ethnic group									
Caucasian versus other	1.63	0.76–3.52	0.21	1.54	0.65–2.54	0.47	1.21	0.45–3.10	0.68
Recipient age									
≥55 yo versus <55 yo	1.40	1.02–2.17	0.04*	1.38	0.96–1.99	0.08	2.08	1.25–3.49	0.005**
Donor age									
≥40 yo versus <40 yo	1.31	0.82–2.09	0.25	1.18	0.76–1.84	0.46	2.02	0.98–4.15	0.06
≥40 yo versus <40 yo	1.73	1.19–2.53	0.004**	1.58	1.10–2.28	0.01*	2.41	1.45–4.03	<0.001
Albumin*									
<3 versus >3.5	2.28	1.17–4.01	0.02*	2.24	1.17–4.33	0.02*	1.35	0.85–2.12	0.2
3–3.5 versus >3.5	1.29	0.82–2.12	0.32	1.15	0.70–1.89	0.57	1.28	0.67–2.44	0.45
Ferritin**									
≥2500 versus <2500	1.12	0.74–1.68	0.6	1.11	0.73–1.65	0.59	0.88	0.51–1.53	0.66
HCT-CL									
≥3 versus <3	1.35	0.93–1.97	0.12	1.30	0.90–1.87	0.16	1.25	0.77–2.03	0.37
C/AL									
≥3 versus <3	1.16	0.79–1.68	0.45	1.07	0.74–1.53	0.73	1.05	0.65–1.7	0.85
AC/AL									
≥4 versus <4	1.35	0.93–1.97	0.12	1.24	0.86–1.78	0.25	1.26	0.77–2.05	0.36

Bold indicates significant values.

Abbreviations: AC/AL, Augmented Comorbidity/Age index; C/AL, Comorbidity/Age index; DFS, disease-free survival; DRI, disease-risk index; Yo, years old; HCT-CL, Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index; NRM, non-relapse mortality; OS, overall survival.

*g/dL, **μg/L.

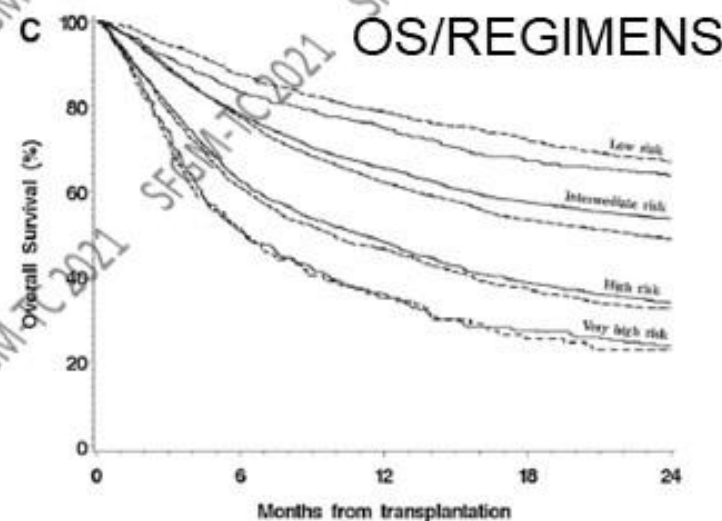
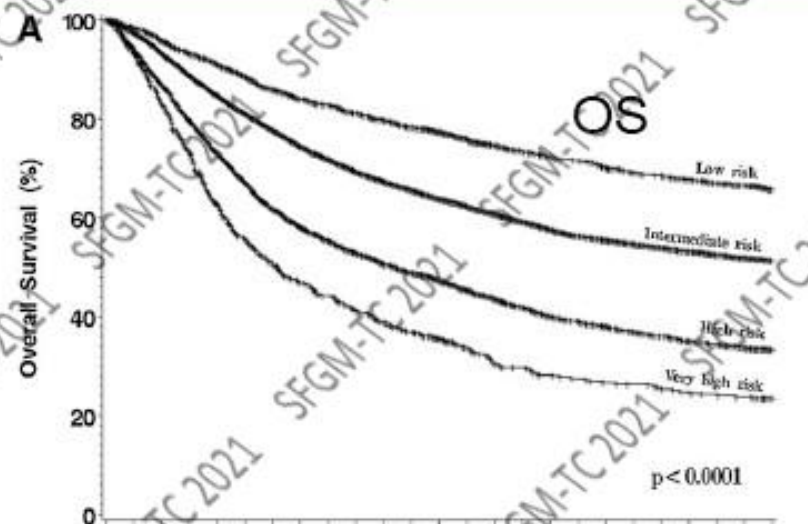
PAS d'IMPACT DES 3 SCORES!

Disease risk Index (DRI): statut de la maladie (Armand, Blood, 2012 & 2014, CIBMTR)

Table 4. Refinement of the DRI

Disease	Stage	No. of patients	HR ^a	Original DRI	Percentage of patients	New DRI Group	2-yr OS (%)	95% CI
Hodgkin lymphoma CR		120	0.56	Int		Low	60	63-68
CLL CR		81	0.47	Low		Low		
Mantle cell lymphoma CR		190	0.51	Int		Low		
Indolent NHL CR		183	0.53	Low		Low		
AML favorable cytogenetics CR		190	0.64	Int		Low		
Indolent NHL PR		276	0.71	Low		Low		
CLL PR		400	0.78	Int		Low		
CML chronic phase 1/2		300	0.82	Low		Low		
CML blast phase		69	2.02	Int	63	Int		50-52
Mantle cell lymphoma PR		149	0.95	Int		Int		
Aggressive NHL	Any	435	0.98	Int		Int		
AML intermediate cytogenetics CR		267	Ref	Int		Int		
ALL CR†		259	1.00	Int		Int		
T-cell NHL CR		171	1.00	Int		Int		
Multiple myeloma CR/VRPR		339	1.03	Int		Int		
Aggressive NHL CR		181	1.05	Int		Int		
Low-risk MDS adverse cytogenetics	Early‡	103	1.06	High		Int		
T-cell NHL PR		164	1.06	Int		Int		
Low-risk MDS intermediate cytogenetics	Early†	516	1.09	Int		Int		
HL PR		225	1.09	Int		Int		
Low-risk MDS intermediate cytogenetics	Advanced†	235	1.18	Int		Int		
Indolent NHL	Advanced†	128	1.21	Int		Int		
CLL	Advanced†	205	1.22	Int		Int		
High-risk MDS intermediate cytogenetics	Early	354	1.24	Int		Int		
Aggressive NHL PR		205	1.26	Int		Int		
T-cell NHL	Advanced†	93	1.41	Int	20	High		31-35
AML favorable cytogenetics	Advanced†	34	1.42	Int		High		
HL	Advanced†	85	1.49	High		High		
High-risk MDS intermediate cytogenetics	Advanced†	179	1.59	Int		High		
High-risk MDS adverse cytogenetics	Early	80	1.58	High		High		
ALL CR‡		407	1.58	Int		High		
AML adverse cytogenetics CR		102	1.59	High		High		
Mantle cell lymphoma	Advanced†	36	1.59	High		High		
High-risk MDS adverse cytogenetics	Advanced†	30	1.59	Very high		High		
BL2 CR		23	1.65	NA		High		
Multiple myeloma	Advanced†	150	1.65	High		High		
ALL CR‡		61	1.70	Int		High		
Low-risk MDS adverse cytogenetics	Advanced†	32	1.86	Very high		High		
AML intermediate cytogenetics	Advanced†	127	1.89	High		High		
CML blast phase		52	2.02	Int	4	Very high	23	19-27
ALL	Advanced†	235	2.23	High		Very high		
Aggressive NHL	Advanced†	154	2.54	High		Very high		
AML adverse cytogenetics	Advanced†	76	2.83	Very high		Very high		
BL1 PR	Advanced†	12	NA	NA		Very high		

Int, Intermediate;
^aHazard ratio for mortality compared with AML intermediate cytogenetics in CR1.
 †Advanced stage refers to induction failure or adverse relapse, including stable or progressive disease for NHL, HL, and CLL.
 ‡These categories were not included in the original DRI.



Non actualisé!

Armand et al, Blood 2014

Pas d'impact MAC/RFS

Score EBMT

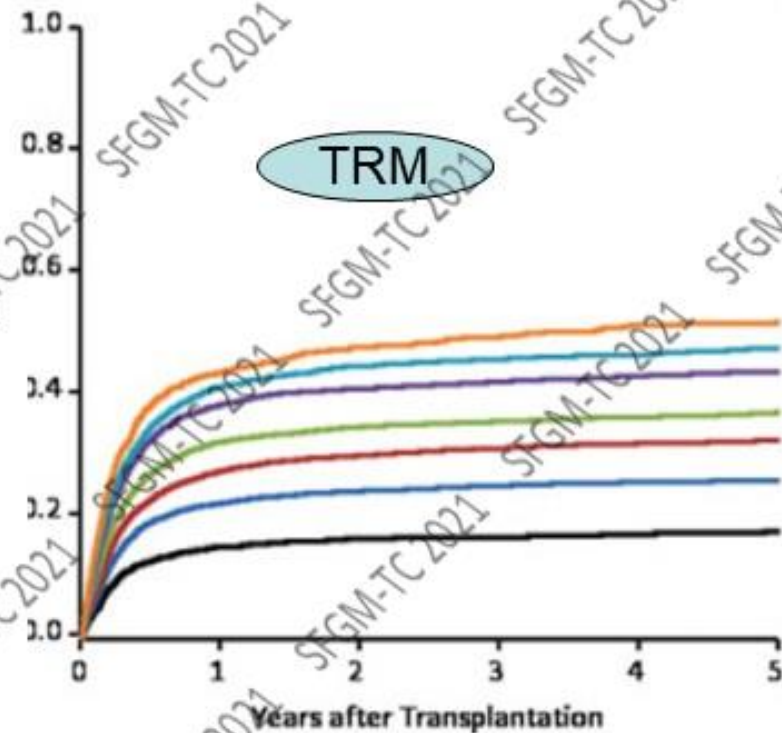
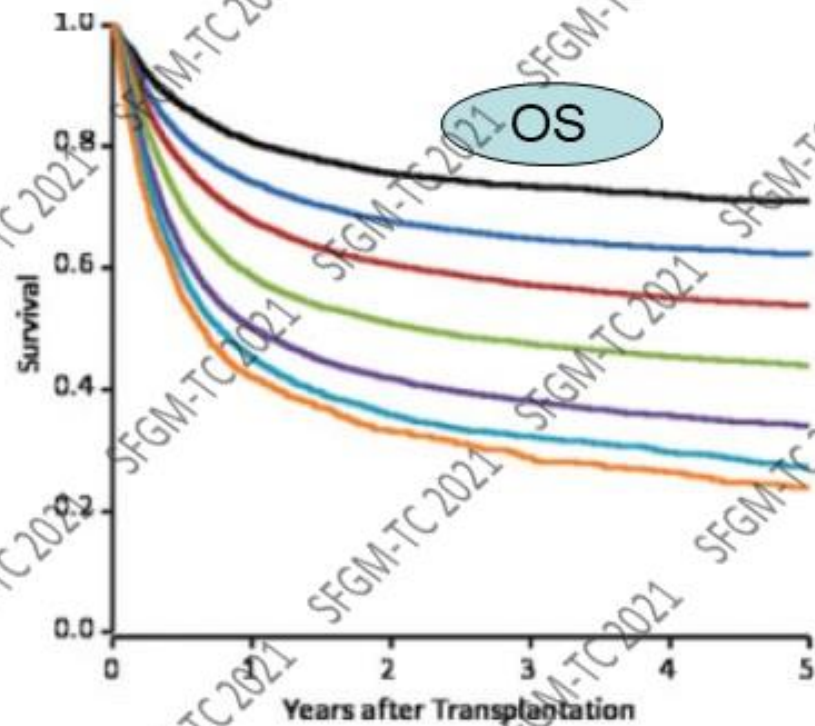
Score EBMT →

(Gratwohl, Lancet, 1998 (LMC))
 (Gratwohl, Cancer, 2009)
 (Ljungman, BMT, 2010)

<i>Disease stage</i>		
Early (for example, AML first CR)		0
Intermediate (for example, AML second CR)		1
Advanced (for example, refractory disease)		2
<i>Age of patient</i>		
< 20 years		0
20–40 years		1
> 40 years		2
<i>Time interval diagnosis to transplant</i>		
< 2 months		0
> 12 months (does not apply for patients in first CR)		1
<i>Histocompatibility</i>		
HLA-identical sibling		0
Other donor		1
<i>Gender combination</i>		
Other		0
Female donor for male recipient		1
<i>Additional elements</i>		
Comorbidity/Karnofsky > 80		1
Donor > 50 years		1
CMV not -/-		1
Identical twin (syngeneic)		-1
Unrelated donor 10/10 high-resolution matched		-1

Mais très daté!

Score EBMT/Gratwohl



→ Score 0-2: OS >50% à 5 ans
TRM <30% à 5 ans

HAUT RISQUE de GVHD

Facteurs de Risques de la GVHD

- mis-match HLA
- mis-match sexuel (donneur femme pour homme)
- âge du receveur (+ de risque pour le sujet âgé)
- statut CMV (+ de risque si CMV+)
- intensité du conditionnement (myélo-ablatif > atténué)
- intensité du traitement immunosuppresseur
- le statut avant greffe (avancé > première ligne)
- le greffon: CSP > MO > CORDON

Et l'Endoxan post greffe est arrivé (2015)!

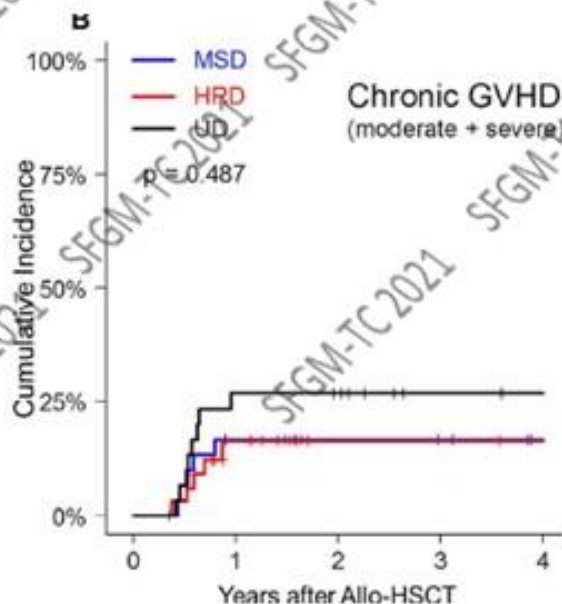
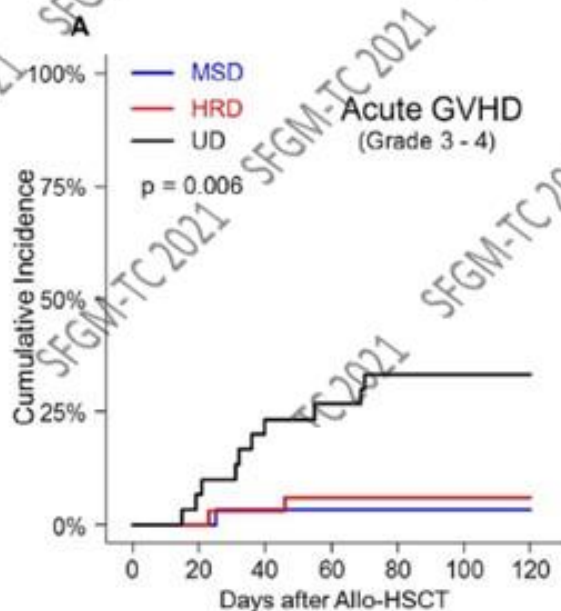
Le taux de GVHD est comparable après greffe compatible et greffe Haplo!

HLA-Matched Sibling versus Unrelated versus Haploidentical Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Donor Comparison



Biol Blood Marrow Transplant 24 (2018) 1449–1454

Raynier Devillier^{1,2,3,*}, Faëzen Legrand¹, Jérôme Rey¹, Luca Castagna^{1,4}, Sabine Fürst¹, Angela Granata¹, Aude Charbonnier¹, Samia Harbi¹, Evelyne d'Incan¹, Thomas Pagliardini¹, Catherine Faucher¹, Claude Lemarie^{5,6}, Colombe Saillard^{1,3}, Boris Calmeis^{5,6}, Bilal Mohty¹, Valerio Maisano¹, Pierre-Jean Weiller^{1,2,3}, Christian Chabannon^{2,3,5,6}, Norbert Vey^{1,2,3}, Didier Blaise



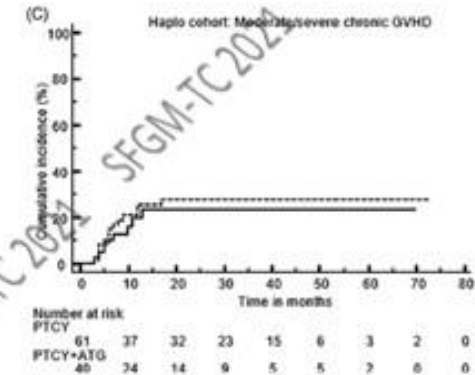
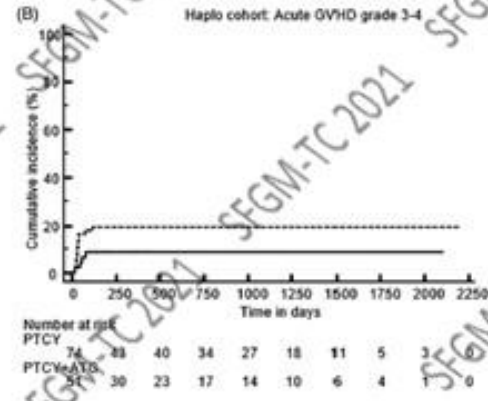
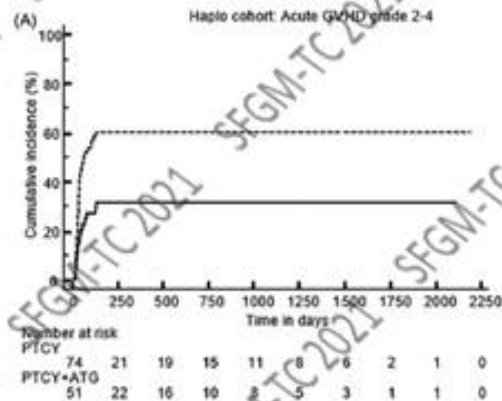
PTCY+ATG POUR HAPLO

Grade 2 acute GVHD is a factor of good prognosis in patients receiving peripheral blood stem cells haplo-transplant with post-transplant cyclophosphamide

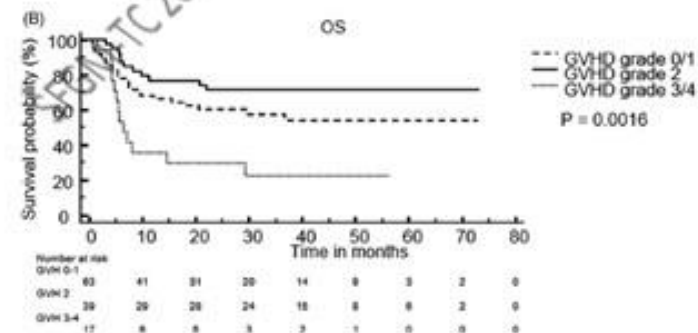
ACTA ONCOLOGICA
2021, VOL. 60, NO. 4, 466-474
<https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1837947>

Patrice Chevallier, Ana Berceanu, Pierre Peterlin, Alice Garnier, Amandine Le Bourgeois, Berthe-Marie Imbert, Etienne Daguidau, Béatrice Mahé, Viviane Dubruille, Nicolas Blin, Cyrille Touzeau, Thomas Gastinne, Anne Lok, Benoît Tessoulin, Sophie Vantghem, Yohan Desbrosses, Céline Bressollette, Alix Duquesne, Marion Eveillard, Yannick Le Bris, Anne Dormoy, Caroline Malugani, Eric Deconinck, Philippe Moreau, Steven Le Gouill, Marie C. Béné & Thierry Guillaume

Moins de GVH aigue grade 2



Mais GVH aigue grade 2: meilleure survie!



ATG vs PTCY greffe matchée PAS DE DIFFERENCE!

A randomized phase IIb study of cyclophosphamide (Cy) versus anti-thymocyte globulin (ATG) for the prophylaxis of graft-versus-host disease (GVHD) after reduced-intensity conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation.

ATG-Cy GVHD

FB2A2

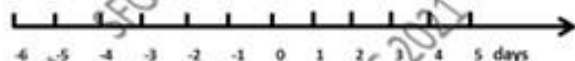
Fludarabine 30 mg/m²/d

IV Busulfan 130 mg/m²/d

Thymoglobuline 2.5 mg/kg/d

Cyclosporine A

Mycophenolate Mofetyl
(if unrelated donor)



FB2PTCY

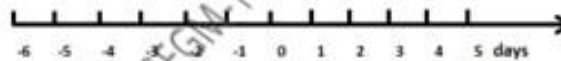
Fludarabine 30 mg/m²/d

IV Busulfan 130 mg/m²/d

Cyclophosphamide 50 mg/Kg/d

Cyclosporine A

Mycophenolate Mofetyl
(if unrelated donor)



HAUT RISQUE Infectieux

CMV

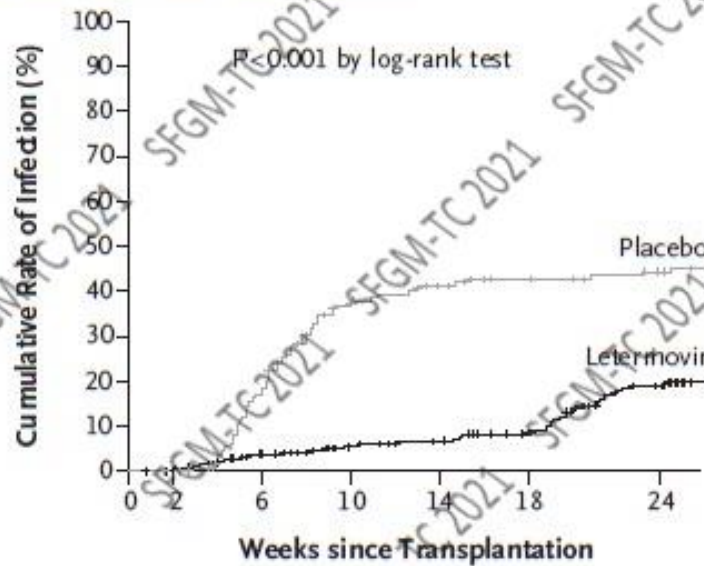
PREVYMIS

Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation

F.M. Marty, P. Ljungman, R.F. Chemaly, J. Maertens, S.S. Dadwal, R.F. Duarte, S. Haider, A.J. Ullmann, Y. Katayama, J. Brown, K.M. Mullane, M. Boeckh, E.A. Blumberg, H. Einsele, D.R. Snydman, Y. Kanda, M.J. DiNubile, V.L. Teal, H. Wang, P. Murata, N.A. Kartsonis, R.Y. Leavitt, and C. Badshah

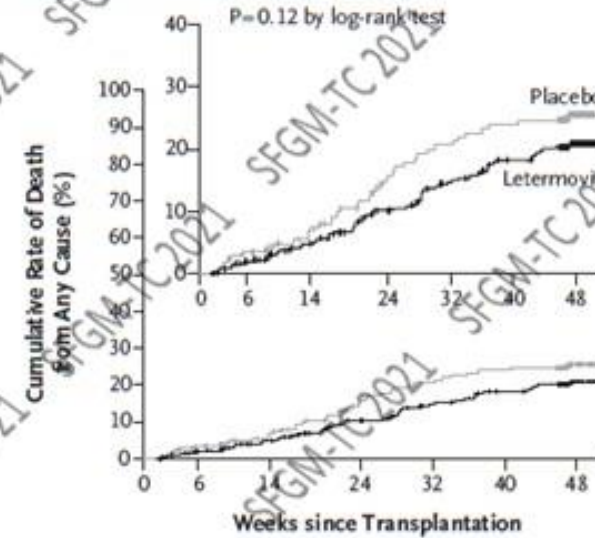
Patient CMV+

A. Clinically Significant CMV Infection



No. at Risk	0	2	6	10	14	18	24
Placebo	170	169	135	96	85	77	70
Letermovir	325	320	299	279	270	254	212

D. Death From Any Cause through Wk 48



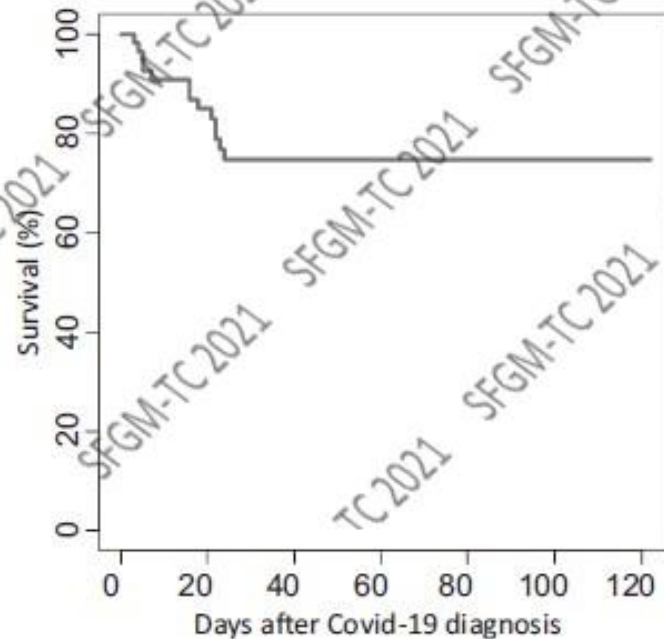
No. at Risk	0	6	14	24	32	40	48
Placebo	170	161	147	125	117	112	71
Letermovir	325	311	290	262	242	226	138

N Engl J Med 2017;377:2433-44.

La COVID-19 ça tue!

Risk factors for a severe form of COVID-19 after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie cellulaire (SFGM-TC) multicentre cohort study

British Journal of Haematology, 2021, **192**, e121–e125



25% de DECES

Fig 1. Survival curve after COVID-19 diagnosis.

La vaccination ça marche!

JAMA Network | **Open**

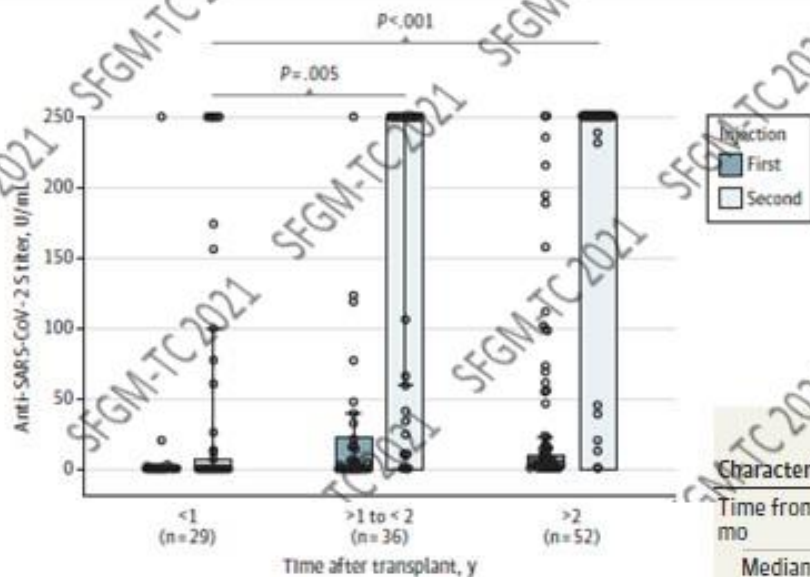
REPONSE HUMORALE=ANTICORPS

Research Letter | Hematology

Safety and Antibody Response After 1 and 2 Doses of BNT162b2 mRNA Vaccine in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant

Amandine Le Bourgeois, MD; Marianne Coste-Burel, PharmD; Thierry Guillaume, MD, PhD; Pierre Peterlin, MD; Alice Garnier, MD; Marie C. Béné, PharmSciD, PhD; Patrice Chevallier, MD, PhD

Figure. Anti-SARS-CoV-2 Titers After the First and Second Vaccine Injections



83% de réponse
=Anticorps détectable
62% taux le plus élevé

Pas d'infection reportée après vaccin
Médiane: 58 jours

Characteristics	Total participants, No. (%) (N = 117)	Antibody response after 1 dose, No. (%) (n = 63)	P value	Antibody response after 2 doses, No. (%) (n = 97)	P value
Time from transplant to vaccination, mo					
Median (range), d	654 (91-6198)	NA		NA	
<12	29 (25)	4 (14)		15 (52)	
12-24	36 (31)	18 (50)	.001	32 (89)	<.001
>24	52 (44)	41 (79)		50 (96)	

Les patients se plaignent moins que les témoins!

	Dose 1		P value	Dose 2		P value
	Patients n=106	Controls n=103		Patients n=87	Controls n=25	
Any reaction*	50 (47.2%)	17 (68%)	NS	34 (39%)	22 (88%)	<0.001
Injection-site reactions						
Pain	20 (18.9%)	16 (64%)	<0.001	13 (14.9%)	13 (52%)	0.0003
Redness	6 (5.7%)	1 (4%)	NS	4 (4.6%)	3 (12%)	NS
Swelling	7 (6.6%)	1 (4%)	NS	8 (9.2%)	5 (20%)	NS
Systemic reactions						
Fever	1 (0.9%)	0	NS	4 (4.6%)	1 (4%)	NS
Chills	7 (6.6%)	0	NS	9 (10.3%)	2 (8%)	NS
Fatigue	21 (19.8%)	3 (12%)	NS	24 (27.6%)	8 (32%)	NS
Myalgia	7 (6.6%)	1 (4%)	NS	8 (9.2%)	3 (12%)	NS
Headache	12 (11.3%)	3 (12%)	NS	10 (11.5%)	7 (28%)	NS
Nausea	3 (2.8%)	0	NS	1 (1.1%)	2 (8%)	NS
Medication (paracetamol)	21 (19.8%)	10 (40%)	NS	18 (20.7%)	13 (52%)	0.004
Medical attention required	1 (0.9%)	0		0	0	

L'aplasie B est un facteur prédictif majeur de l'absence de réponse humorale au vaccin ARNm BNT162b2 anti SARS-CoV-2 chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Maxime Jullien, Amandine Le Bourgeois, Marianne Coste-Burel, Pierre Peterlin, Alice Garnier, Marie Audrain, Marie Rimbart, Berthe-Marie Imbert, Thomas Drumel, Steven Le Goull, Philippe Moreau, Beatrice Mane, Viviane Dubruille, Nicolas Blin, Anne Lok, Cyrille Touzeau, Thomas Gastinne, Benoit Tessoulin, Sophie Vantghem, Marie C Béné, Thierry Guillaume, Patrice Chevallier

Introduction

Les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) sont à haut risque d'infection grave à SARS-CoV-2. Dans cette population, l'efficacité des vaccins à ARN messager est progressivement rapportée, avec des taux de réponse humorale étonnement élevés autour de 70-80%.

L'objectif de cette étude était d'étudier les facteurs pouvant influencer la réponse humorale post-vaccinale après une allo-CSH.

Méthode

La réponse humorale après 2 injections (V1 et V2) de vaccin BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) a été étudiée rétrospectivement dans une cohorte de 117 patients receveurs d'une allo-CSH, sans antécédent d'infection par COVID-19.

La réponse humorale au domaine de liaison au récepteur de la protéine Spike (S) du SARS-CoV-2 a été testée post-V2 (test immunologique anti-SARS-CoV-2, Roche Elecsys®. Rotkreuz, Suisse). Selon les recommandations du fabricant, les titres $\geq 0,8$ U/mL étaient considérés positifs, la valeur maximale étant >250 U/mL. Une éventuelle infection asymptomatique au COVID-19 a été recherchée dans les échantillons pré-V1 par la recherche d'anticorps anti-nucléocapside (N).

Le nombre total de lymphocytes (Ly) et les sous-ensembles lymphocytaires (T CD3, CD4 et CD8, Ly B et NK) ont été évalués par cytométrie en flux avant V1 et à distance de V2.

Résultats

Les 117 patients inclus dans l'étude (cf. tableau 1) ont été vaccinés entre le 20/01 et le 17/04/2021. Le taux de réponse humorale était de 82,9% (n=97/117), dont 71/117 (61%) patients atteignant la valeur maximale du test.

Caractéristiques	Tous (n = 117)	Répondeurs (n=97)	Non-répondeurs (n=20)	p value
Age du receveur (ans)	57,1 (44,2 - 65,9)	56,4 (44,1 - 65,6)	60,8 (45,3 - 65,1)	0,55
Sexe				0,44
Masculin	70 (59,8%)	56 (57,7%)	14 (70%)	
Féminin	47 (40,2%)	41 (42,3%)	6 (30%)	
Pathologie sous-jacente				
Aplasie	77 (65,8%)	63 (64,9%)	14 (70%)	
Autre	36 (30,8%)	30 (30,9%)	6 (30%)	
"à donneur"				
Apparié	79 (67,5%)	70 (72,2%)	9 (45,0%)	0,02
Haploidentique	36 (30,8%)	25 (25,8%)	11 (55,0%)	
Age du donneur (années)	38,6 (28,2 - 48,7)	37,8 (28,1 - 46,4)	42,4 (30,7 - 52,5)	0,39
Conditionnement				
Intensité réduite	87 (74,4%)	70 (72,2%)	17 (85,0%)	
Myeloablatif	23 (19,7%)	22 (22,7%)	1 (5,0%)	0,11
Sequential	7 (6,0%)	5 (5,2%)	2 (10,0%)	
Intervalle DQV1 (j)	65,4 (37,2 - 136,7)	91,4 (45,4 - 143,9)	27,1 (19,8 - 39,5)	$< 10^{-4}$
Antécédent GVHD				
Oui	62 (53,0%)	51 (52,6%)	11 (55,0%)	1
Non	55 (47,0%)	46 (47,4%)	9 (45,0%)	
Traitement IS/C				
Oui	32 (27,4%)	20 (20,8%)	12 (60,0%)	$< 10^{-4}$
Non	85 (72,6%)	77 (79,4%)	8 (40,0%)	
Donor Ly Pre-V1 ($\times 10^9/L$)	1,40 (0,71 - 2,27)	1,61 (1,01 - 2,33)	0,62 (0,47 - 1,24)	$< 10^{-4}$
Ly T	0,82 (0,45 - 1,52)	0,97 (0,49 - 1,39)	0,39 (0,15 - 0,89)	0,01
TCD4	0,31 (0,16 - 0,49)	0,35 (0,22 - 0,52)	0,13 (0,04 - 0,23)	$< 10^{-3}$

Tableau 1. Caractéristiques des patients

Un intervalle court entre l'allogreffe et l'injection vaccinale (DQV1), un donneur haploidentique, et un traitement immunosuppresseur ou de chimiothérapie en cours (IS/chimio) étaient associés à un plus faible taux de réponse humorale (cf. tableau). L'étude des sous-populations lymphocytaires (cf. graphique) montre que l'absence de réponse est associée à un taux plus faible de lymphocytes totaux traduisant surtout par un taux plus faible de lymphocytes T CD3-CD4+ et de lymphocytes B. Les groupes sanguins du donneur et du receveur, leurs âges, la pathologie sous-jacente et un antécédent de GVH n'avaient pas d'effet sur la réponse humorale.

En analyse multivariée incluant l'intervalle DQV1, la source de don (haploidentique vs matched), la présence d'un traitement IS/chimio, le taux de TCD4 et l'aplasie B, seule l'aplasie B restait statistiquement associée avec une absence de réponse humorale après 2 injections : Odds Ratio 0,01, 95%CI [0,00 - 0,10], $p < 10^{-3}$ (cf. Tableau 2).

Le taux de réponse humorale était de 9,1% chez les patients en aplasie B, contre 85,9% chez les patients avec un taux de lymphocytes B > 0 .

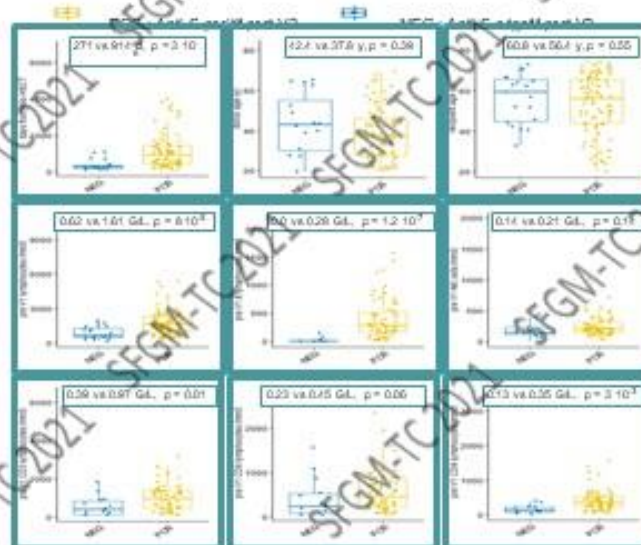


Figure 1. Sous-populations lymphocytaires chez les répondeurs (en jaune) et non-répondeurs (bleu)

Variable	N	Odds ratio	95% CI	p
DQV1 interval	82	0,39	(0,15, 0,89)	0,01
Pre-V1 T CD4 count	82	0,35	(0,22, 0,52)	$< 10^{-3}$
Pre-V1 B count	71	0,01	(0,00, 0,10)	$< 0,001$
Current IS drug	32	0,46	(0,05, 4,42)	0,6
Donor	55	2,48	(0,27, 22,84)	0,4

Tableau 2. Analyse multivariée

Conclusion

L'aplasie B apparaît comme un facteur prédictif majeur de l'échec du vaccin ARNm anti-SARS-CoV-2 après allogreffe. Ceci plaide pour une surveillance immunitaire étroite post-allo-CSH pour proposer le vaccin au moment le plus approprié, c'est-à-dire après la détection des Ly B, indépendamment du délai depuis l'allogreffe ou de la présence d'un traitement IS/C.

Réponse Cellulaire aux vaccins

Letter to the Editor

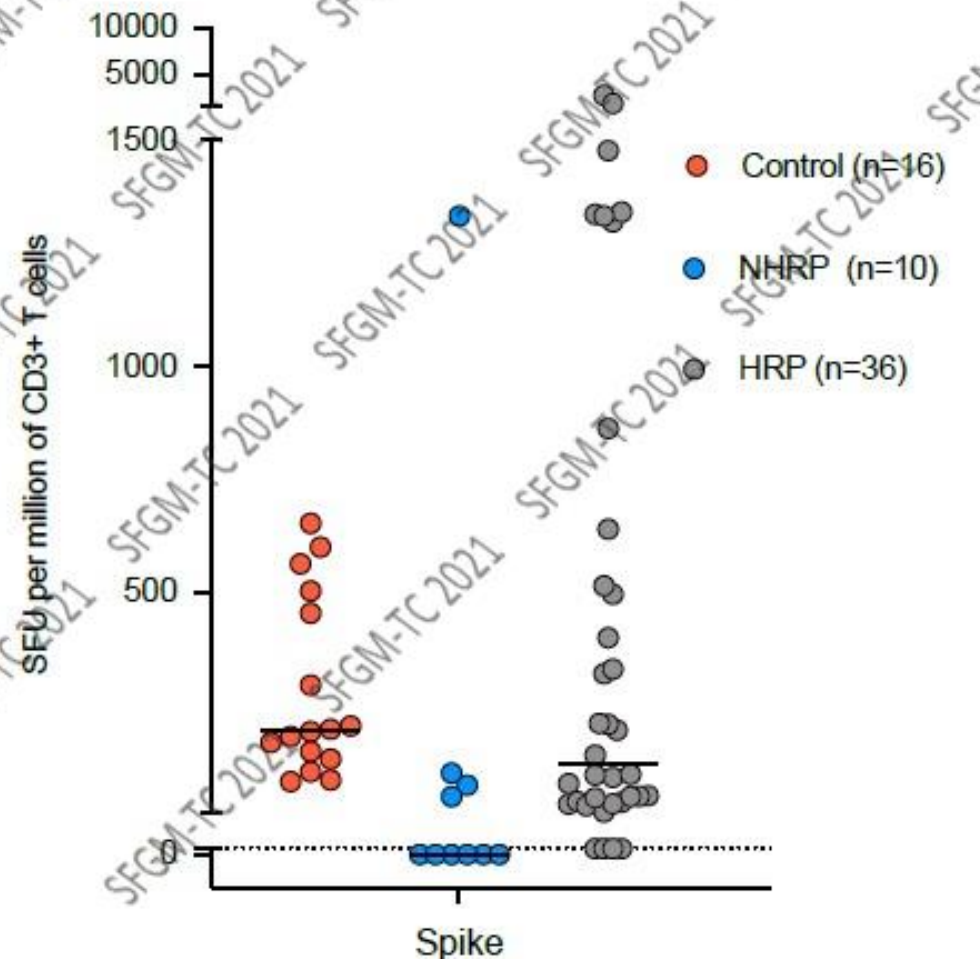
SARS-CoV-2 T-cell responses in allogeneic hematopoietic stem cell recipients following two doses of BNT162b2 vaccine. Clemenceau B et al.

En révision à Blood

89% des patients avec anticorps après vaccin ont aussi une réponse cellulaire

et

40% des patients sans anticorps après vaccin ont une réponse cellulaire



Interest of a third dose of BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine after allotransplant

Amandine Le Bourgeois¹
 Marianne Coste-Burel²
 Thierry Guillaume³ 
 Pierre Peterlin¹ 
 Alice Garnier¹
 Berthe-Marie Imbert²
 Thomas Drumel²
 Beatrice Mahé¹
 Viviane Dubruille¹
 Nicolas Blin¹
 Anne Lok¹
 Cyrille Touzeau¹ 
 Thomas Gastinne¹
 Benoît Tessoulin¹ 
 Maxime Jullien¹ 
 Sophie Vantuyghem¹

© 2021 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd

11% neg apres V3 vs 23% neg sans V3 (p=NS)

Le taux d'anticorps augmente après un 3eme Vaccin

Le taux d'anticorps diminue si pas de 3éme Vaccin

Le nombre de patients avec un taux maximal d'anticorps augmente après une 3eme dose (81% vs 50%)

Pas d'infection! Suivi médian: 119 jours

Table II. Comparison of serology results after receiving or not a third dose of SAR-CoV-2 vaccine in allotransplanted patients and controls.

	Allotransplanted V3 received n = 80	Allotransplanted V3 not received n = 22	Controls V3 not received n = 25
SpV2			
Delay V2-SpV2, days, median (range)	35 (18-77)	32 (18-68)	58 (32-71)
Delay V2-SpV2+/SpV3, days, median (range)	94.5 (55-220)	101.5 (62-203)	130 (103-140)
Antibody levels: SpV2 vs SpV2+/SpV3, n (%)			
NN	9 (11)	5 (23) P = 0.30	
Increase	19 (24)*	0 (0) P = 0.02	
Decrease/stable	4 (5)	5/1 (27) P = 0.006	
HH	48 (60)	11 (50) P = 0.55	25 (100)
H at SpV2+/SpV3	65 (81)	11 (50) P = 0.006	25(100) P = 0.04
Delay V1- SpV2+/SpV3, days, median (range) = follow-up	119 (76-242)	119 (63-225)	154 (133-160)
COVID-19 infection or GVHD reactivation after V1	0	0	0

Non répondeurs (Ac < 260 BAU/mL après 3 doses)

HAS Avis 3 Aout 2021

en post-exposition

Ronapreve (casirivimab/imdevimab)

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans la **prophylaxie post-exposition de la COVID-19** chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations en vigueur¹ (patients non-répondeurs² ou faiblement répondeurs³) et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- receveurs de greffes d'organes solides,
- receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques,
- hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (*chimeric antigen receptor T cell*) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques,
- patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (*Bruton Tyrosine Kinase*) ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil,
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif ;

¹ Ministère des Solidarités et de la Santé. DGS. 2021-DFS-Urgent 61 : Evolutions diverses de la campagne vaccinale. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent> [Consulté le 02/08/2021].

² Sont considérés comme non répondeurs les patients dont la concentration ou le titre en anticorps anti-S est inférieur au seuil de positivité défini par le fabricant. Si le test sérologique présente une zone grise définie par le fabricant, les patients présentant une concentration ou un titre d'anticorps anti-S compris dans cette zone sont également considéré comme non répondeurs

³ Patient faiblement répondeur défini par un titre d'anticorps anti-S compris entre la zone grise et 260 BAU/mL et après un schéma vaccinal complet et conformément aux recommandations¹ (comprenant au moins 3 doses de vaccin anti-SARS-CoV-2).

Mais aussi Non Répondeurs en prophylaxie!!!!

20% des greffes!!!!

HAS Avis 3 Aout 2021

OU chez les patients⁴ séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

Dans le cadre d'une administration en prophylaxie post-exposition, les sujets cas-contact doivent avoir la confirmation d'un test RT-qPCR négatif avant l'administration. Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément dès que possible après l'exposition confirmée au SARS-CoV-2.

En contexte d'urgence, les patients tels que définis ci-dessus n'ayant pas reçu un schéma vaccinal complet ou avec une exposition à un patient COVID-19 dans les 7 jours après la dernière dose, peuvent également bénéficier de la prophylaxie post-exposition sans attendre le résultat de la sérologie.

VACCINATION COVID D/R PRE GREFFE

Impact de la vaccination prégreffe du donneur et du receveur sur l'immunité anti-SARS CoV 2 humorale et cellulaire post-transplantation

Maxime Jullien, Valentin Letailleur, Marianne Coste-Burel, Thierry Guillaume, Béatrice Clemenceau, Marie C Béné, Patrice Chevallier

Résultats

Sept patients vaccinés avant l'allo-CSH (R+) ont reçu un greffon d'un donneur non vacciné (D-), 5 patients non vaccinés (R-) ont reçu un greffon d'un donneur vacciné (D+). Dans 5 cas, les deux R/D avaient été vaccinés avant la greffe. Enfin, 3 patients ayant reçu un greffon d'un D- présentaient une infection antérieure au COVID-19 (Ri). Tous les patients étaient sous immunosuppresseurs au moment de l'évaluation (médiane de 68 jours après la transplantation) et n'avaient pas reçu de vaccination anti-SARS-CoV-2 post-transplantation.

Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le Tableau.

Groupe	Sexe	Pathologie	Conditionnement/ donneur	Type de vaccin / nombre de doses	V1 - J0 allo- CSH (J)	J0 - J1 (J)	Titre IgG anti-S (U/mL)	T CD4	T CD8	Ly B	NK	iG	Réponse T CDS
R+D-	M/69	LAM	T1BF/MUD	ARNm X 2	145	48	21.2	20	45	254	377	8.5	ND
	M/71	LAM	Clo-Cy-TBI/allo	ARNm X 2	69	27	<0.8	197	233	0	361	5.8	0
	F/68	LAM	T1BF/MUD	ARNm X 2	85	67	9.2	0	0	14	301	9.3	5
	M/68	LMMC	Baltimore-Clohaplo	VVnR X 1	83	63	37.8	61	0	0	368	3.3	0
	F/66	LAL	Baltimore-Clohaplo	ARNm X 2	42	109	199	34	45	0	547	2.1	0
	M/47	MF	Baltimore-Clo/allo	ARNm X 2	110	23	>250	50	235	0	387	7.9	ND
	F/67	LAM	CloB/MUD	ARNm X 1	28	85	4.7	189	63	0	107	7.4	16
R+D+	F/69	Hodgkin	Baltimore/hapo	ARNm X 3	90	40	>250	58	43	0	237	3.9	70
	F/72	MDS/MP5	T1BF/MUD	ARNm X 2	83	88	70.2	20	45	0	190	6.2	6
	M/71	MDS	Baltimore-Clohaplo	ARNm X 2	111	70	94.8	92	314	0	422	3.8	0
	M/29	Hodgkin	Baltimore/hapo	ARNm X 2	77	52	>250	46	140	0	82	3.9	33
	M/73	MF	T1BF/MUD	ARNm X 2	77	82	72.7	50	138	0	84	5.9	36
	M/22	LAM	T2BF/hapo	ARNm X 2	138	133	3.3	162	91	54	114	2.6	0
	F/65	LAM	Baltimore-Clohaplo	ARNm X 2	192	69	64.3	68	0	6	122	2	0
R/D-	M/59	LAL Ph+	Flu-TBI/MUD	ARNm X 2	95	63	>250	178	81	144	139	3.5	0
	M/73	LAM	Baltimore-Clohaplo	ARNm X 2	49	49	150	2	45	0	232	5.2	ND
	M/63	LAM	CloB/MUD	ARNm X 2	145	141	161	76	889	0	411	3.7	0
	F/42	LAM	Baltimore-Clohaplo	ARNm X 2	65	10	143	119	97	165	165	9.4	35
	M/64	LAM	Baltimore-Clohaplo	ARNm X 2	65	10	143	119	97	165	165	9.4	35
	F/30	LAL Ph+	TBI/CY/MUD	ARNm X 2	109	157	222	6	475	7.1	0	0	

La persistance des anticorps anti-S a été détectée chez 95% des patients (n=19/20). Seul un cas R+/D- était séronégatif. Le taux médian d'IgG anti-S pour l'ensemble de la cohorte était de 83,76 U/mL (3,3 - >250), avec des variations selon les groupes (Figure 1) : R+/D- (21,2 [0 - >250]), R-/D+ (150 [10 - 191]), R+/D+ (94,8 [70,2 - >250]) et Ri/D+ (64,3 [3,3 - >250]).

Une réponse T anti-S a pu être détectée chez 6/17 (35 %) patients (Figure 2), dont 2/5 R+/D-, 3/5 R+/D+, 0/3 patients R-/D-, et 1/4 Ri/D+. La réponse médiane était de 26 SFU/100 cellules T CD3+, ce qui correspond à une fréquence de 0,003 % des lymphocytes T totaux, soit 1 log de moins que les témoins sains.

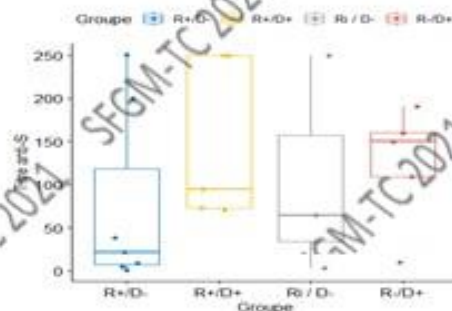


Figure 1. Evaluation de la réponse humorale

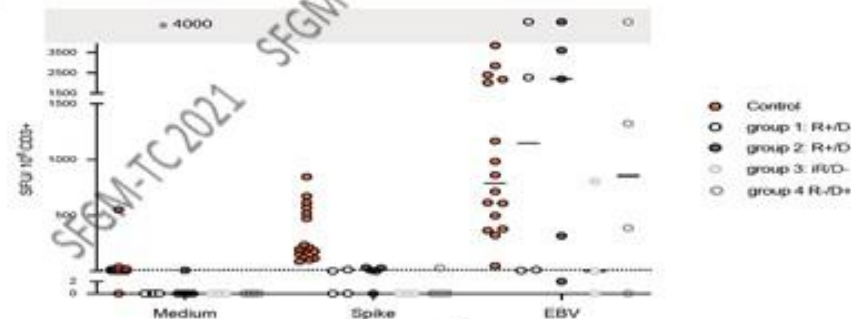


Figure 2. Evaluation de la réponse cellulaire T

Introduction

Les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) sont à haut risque d'infection grave à SARS-CoV-2, en particulier les trois premiers mois post-transplantation où ils ne peuvent être vaccinés faute de récupération immunitaire.

L'impact d'une vaccination prégreffe du donneur et/ou du receveur sur l'immunité post transplantation n'a pas encore été rapportée.

Méthode

Les taux d'anticorps anti-SARS-CoV-2 après une allo-CSH ont été évalués chez 20 adultes allogreffés entre le 23/02 et le 20/07/2021, par dosage des IgG dirigées contre la protéine Spike (S) du SARS-CoV-2 (Roche Elecsys®, Rotkreuz, Suisse). Les titres $\geq 0,8$ UI/mL étaient considérés positifs, le seuil maximal étant > 250 U/mL.

La réponse cellulaire T anti-COVID 19 a été étudiée chez 17 de ces patients par tests ELISpot IFN γ (kit ELISpotPRO humain, Mabtech) et comparée à celle de 16 témoins sains vaccinés deux fois, en stimulant les T CD3+ par 3 pools de peptides couvrant la séquence protéique complète de la protéine Spike (pools de peptides PepTivator Prot_S1 : _S+ et _S, Miltenyi Biotec) ou des peptides de consensus EBV (consensus EBV peptivator, Miltenyi Biotec, contrôle positif).

Conclusion

Cette étude plaide pour la vaccination anti-SARS-CoV-2 des donneurs et des receveurs avant une allogreffe. Il reste à déterminer si ces anticorps et ces réponses cellulaires T offrent une protection suffisante, combien de temps celle-ci persiste, et l'efficacité de la vaccination post-transplantation chez ces patients.

COVID-19

- Vaccination pre-greffe D/R?
- Pas de Réponse anticorps (11% après V3)
- Pas de Réponse protectrice (Ac >260 BAU/mL): 19% après V3
- Traitement Préventif: Ronapreve (casirivimab/imdevimab)
- Traitement curatif : Ronapreve, Regdanvimab

CONCLUSION

- **Haut risque:**
- **Implique différents facteurs patients/greffe**
- **Définition variable au cours du temps**
- **D'où stratégies variable au cours du temps**