

Infections virales après greffe de cellules souches: vaccinations, immunoglobulines et anticorps monoclonaux

Pr Emer. Catherine Cordonnier
CHU Henri Mondor et UPEC, Créteil

Séance éducationnelle, SFGM-TC,
Nancy, 17 novembre 2021

Agenda

- ✓ **Vaccination après greffe de CSH**
 - ✓ Bénéfices attendus
 - ✓ Difficultés spécifiques à cette population
- ✓ **Hors SarsCov2**
 - ✓ Vaccins inactivés: **grippe**, HBV, **HPV**, polio
 - ✓ Vaccins vivants atténués: **VZV**, ROR, et quelques autres
- ✓ **SARS-Cov 2**
 - ✓ Où en sommes nous?
- ✓ **Immunoglobulines et Ac monoclonaux**
 - ✓ Ig non spécifiques: **CMV**, VRS
 - ✓ Ig spécifiques: **CMV**, VZV, HBV
 - ✓ MoAbs: VRS, **Sars-Cov2**

Vaccination après greffe de CSH

Quelques incontournables chez les patients immunodéprimés (1/2)

- Les immunodéprimés – dont les greffés - ***répondent moins souvent et moins bien aux vaccins*** que les sujets sains
- Ils ***perdent leurs anticorps plus vite***, mais très peu d'études à long terme
- Les hématologistes ont peu/pas de formation à l'approche vaccinale
- Il y a pour ces patients de possibles ***alternatives à la vaccination***: Ex: Immunoglobulines, prophylaxies antibiotiques

Vaccination après greffe de CSH

Quelques incontournables chez les patients immunodéprimés (2/2)

EFFICACITE: Elle *varie dans le temps* avec la cinétique de reconstitution immunitaire et les traitements immunosuppresseurs « **TIMING IS CRUCIAL** ».

Mais .. Le timing de l'infection varie aussi dans le temps +++

TOLERANCE:

- Vaccins inactivés: plutôt moins d'effets secondaires que les individus sains (*Shem-Tov et al, BJH 2021*)
- Vaccins vivants: Plus de risque que dans la population générale

Il y a dans *presque* toute stratégie vaccinale un **bénéfice individuel ET un bénéfice collectif**

Vaccination après greffe de CSH

Les problèmes méthodologiques

- Comparativement aux populations saines, la taille des études vaccinales prospectives après greffe est réduite
- La protection clinique est de ce fait très difficile à démontrer

=> La plupart des études fixent donc leurs objectifs sur des paramètres biologiques (taux d'anticorps, tests d'opsonisation etc...) avec des seuils de protection établis chez le sujet sain mais dont la pertinence clinique chez l'immunodéprimé n'est pas établie

Vaccination après greffe de CSH

Des besoins spécifiques et des besoins généraux

- ✓ Les patients ayant une hémopathie ont des risques infectieux spécifiques à certaines phases de leur traitement: Ex: pneumocoque dès les premiers mois
- ✓ A distance de la greffe, de retour dans la vie active, il faut, autant que faire se peut, leur offrir la même protection vaccinale que les personnes « saines » selon les recommandations du pays et selon leur âge.

Le vaccin est la façon la plus efficace, la plus élégante, la plus pérenne, et la moins chère pour prévenir ces infections et réduire leur sévérité.



GREFFES de CSH

« In general, post-HSCT patients should be viewed as “never vaccinated” patients regardless of the pre-HSCT vaccination history of the patient or the donor »

(Rubin et al. CID 2014)

Les principales recommandations internationales (hors Covid)



**2013 IDSA Clinical practice guideline for vaccination
of the immunocompromised host**

Rubin et al. CID 2014



**Vaccination of haematopoietic stem cell transplant
recipients: guidelines of the 2017 European
Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)**

Cordonnier et al. LID 2019

Vaccin antigrippe *inactivé* et greffe de CSH

Une des rares situations où le bénéfice CLINIQUE de la vaccination est illustré dans la littérature (*Machado C, BMT 2005; Pinana JL, CID 2019*)

Réponse au vaccin en fonction surtout de la date / greffe:

- 0-3 mois: réponse quasi-nulle
- 3-6 mois: 20-30%
- > 6 mois: 20-75% en fonction des études et des patients
- > 2ans: les pts sans immunosuppresseur ont une réponse peu différente des individus sains de même âge

Pas de bénéfice démontré des adjuvants ou des fortes doses d'antigènes

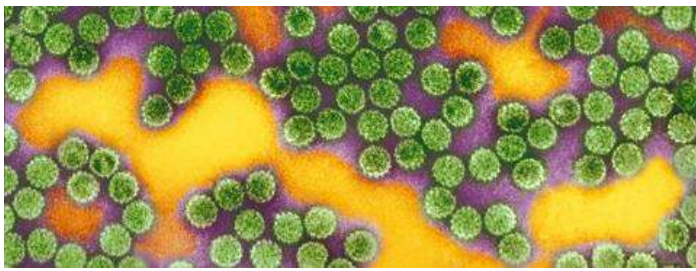
Recommandations ECIL 7 pour la vaccination grippe après greffe de CSH (vaccins inactivés)



European
Conference
on Infections
in Leukemia

- In allogeneic HSCT recipients: **Annual seasonal IIV, 1 dose, at the beginning of flu season in all patients > 6 months after transplant** and pursued during the first years following transplant, at least until 6 months after stopping any IS and:
 - as long as the patient is judged to be immunosuppressed **A II r**
 - Or life-long **B II r**
- In autologous HSCT-recipients: Annual seasonal inactivated influenza vaccination, 1 dose, at the beginning of flu season in all patients > 6 months after transplant, at least as long as the patient is judged to be immunosuppressed **B II r**
- **In children ≥ 9 y and in adults, a 2nd dose of vaccine** after 3-4 weeks may have a marginal benefit and should preferably be considered in patients with severe GVHD or low lymphocyte counts **B II r**
- In the setting of a community outbreak: IIV can be given both to allo- and auto-HSCT-recipients, **from 3 months after transplant**. In that case, considering waning of immunity over time, a **2nd dose** is likely to be beneficial **B II r**

Infections à papillomavirus humains (HPV)



- HPV (surtout sérotypes 16 et 18) en cause dans 60% des Kc oropharyngés, 91% des Kc anaux, 75% des Kc vaginaux, 99% des Kc du col etc.... (*Bailey et al, JCO 2016*)
- Les femmes ayant reçu une greffe de CSH sont à haut risque de développer un cancer lié au HPV : risque estimé à \geq x5 par rapport à la population non immunodéprimée (*Savani BBMT 2008, Mosciki, J Low Genit Tract Dis 2019*), surtout si GvH chronique

Vaccin HPV quadrivalent dans les greffes de CSH

CHEZ L'ENFANT: *MacIntyre et al. Vaccine 2016*

59 enfants immunodéprimés (5-18 ans) dont 20 greffes CSH

3 doses à partir de 6 mois après greffe

Séroconversion: 89 à 100% en fonction du sérotype

CHEZ L'ADULTE: *Stratton et al, JAMA Oncology 2020*

44 patientes greffées dont 23 reçoivent des immunosuppresseurs

Vaccinées de 0.4 à 12 ans après greffe (médiane # 1.8 an)

Réponse sur les 4 Ag: 86%

Pas d'impact de l'immunodépression ni de la date de vaccination après greffe

Réponse non différente du groupe contrôle (n=20) de femmes sans antécédents

ECIL-guidelines for HPV-vaccination in HSCT recipients

- Follow recommendations for general population in each country from 6-12 months after transplant

Blu*



En France: Gardasil 9 ® (ou Cervarix ® si vaccination initiée avec ce vaccin): garçons et filles: 11-14 ans (2 doses) et 15-19 ans (3 doses)

*u : Uncontrolled trial

Infections à VZV (varicelle, zona) après greffe

Risque de varicelle chez les pts séronégatifs, risque de zona (23-59%) chez les pts séro+, surtout durant la 1^o année et si GvH. Pb séquelles douloureuses

La prophylaxie par val-/aciclovir est la 1^o méthode efficace, peu coûteuse et peu toxique: au moins 1 an après allogreffe et 3-6 mois après autogreffe

Risques des vaccins vivants atténués varicelle ou zona:

- Cas de varicelle vaccinale rapportés chez des greffés de CSH (*Bhalla CID 2015*), et autres types d'immunodépression (*Schrauder A, Lancet 2007, Leung, Hum Vaccine Immunother 2014*)

- Cas fatals d'infection zostérienne rapportés chez des pts d'hématologie, greffés ou non, (*Curtis KK, J Gen Intern Med 2008*) même chez des patients dont la chimiothérapie était terminée depuis 6 mois (*Costa, BMJ 2015*)

ECIL-guidelines for VZV-vaccination after HSCT

- Live-attenuated **Varicella** vaccine (LAVV *) is contraindicated in HSCT-recipients with active GVHD, relapse of the underlying disease, or ongoing immunosuppression
- **1 dose (adults) of LAVV can be considered in a clinically well, seronegative patient > 24 months after transplant, no GVHD, no IS, no relapse of the underlying disease, and no Ig since at least 8 months** DIII
- The addition of a 2nd dose in adults may be considered in patients who were seronegative before HSCT or had no history of VZV infection
- Live-attenuated **Zoster** vaccine is **not recommended** in HSCT-recipients DIII

* LAVV: live-attenuated viral vaccine

Vaccins vivants atténués et Ig



Au moins 3 (8?) mois après la dernière injection d'Ig avant un vaccin vivant, au risque d'obérer son efficacité

ET AUSSI

Vaccination du personnel de soins:

Grippe: A et B

Recos nationales et locales

Rougeole et VZV

...et Covid 😊

Et de l'entourage proche

Grippe, rougeole, VZV ... Et Covid 😊

Ecil-leukaemia.com

Vaccination Covid après greffe de CSH

Etudes vaccinales dans les autogreffes

Référence	Design	Vaccin /Nb. doses	Nb. De patients	Définition de la réponse	Taux de réponse	Facteurs associés à la réponse	Tolérance
Bird, Lancet Haematol.	Retrospective	BNT162b2 Ou Astra-Zeneca	77 (myelome)	Ortho clinical Diagnostics Seroconversion	56%	Pt off therapy Myélome répondeur	na
Herzog-Tzarfati Am J Haematol	Prospective	BNT162b2, 2 doses	21 (mixtes)	Liaison, IgG anti S1/S2 Seroconversion	Idem aux autres pts hémato	Traitement en cours	na
Maneikis, Lancet Haematol	Prospective	BNT162b2 2 doses	192	IgG II Quant, Abbot Lab, Titre Ig G anti-S1 IgG concentration	Na Inférieur aux contrôles	Délai vaccin/greffe (< 6 mois)	Idem aux contrôles Pas de SAE
Dhakar, Blood	Retrospective	BNT162b2 ou Moderna ou Janssen	45	Euroimmun, IgG Anti-S1 Séroconversion	60%	0	na
Salvini, BMT 2021	Prospective	BNT162b2 2 doses	64	Diasorin IgG anti-S1/S2	87%	Traitement en cours	na

Etudes vaccinales dans les greffes allogéniques (1/2)

(études avec 1 seule dose: exclues)

Référence	Design	Vaccin /Nb. doses	Nb. de patients	Définition de la réponse	Taux de réponse	Facteurs associés à la réponse	Tolérance
Dhakar, B Blood 2021	Retrospective	BNT162b2 ou mRNA-1273 ou Janssen	71	Euroimmun Titres anti-S1 IgG, Seroconversion	69%	Immunosuppression depuis 3 mois Taux IgG	Non rapportée
Maneikis, K Lancet Haem 2021	Prospective	BNT162b2 2 doses	122	IgG II Quant Assay (Abbot Lab, titres anti-S1 IgG Ab)	Not given. Lower levels than healthy controls	Date vaccin/greffe (< 6 mois)	Reactogenicité = contrôles
Redjoul, R Lancet 2021	Etude de cohorte	BNT162b2 2 doses	88	IgG II Quant Assay (Abbot Lab, > 4160 AU/mL)	78%	Taux lymphos Immunosuppression depuis 3 mois Date vaccin/greffe (univariée)	Non rapportée
Ram, R Transplant cell therapy 2021	Prospective	BNT162b2 2 doses	66	Elecsys (Roche) Seroconversion (> 0.8 U/mL)	75%	Date vaccin/greffe Sexe féminin Nb. CD19+ Pas d'effet de l'immunodépression	Cytopénies, GvH
Ali, H Transplant cell therapy 2021	Rétrospective	BNT162b2 or mRNA-1273 2 doses	113	na	Non rapporté	na	Reactogenicité ↑ GVHD, ↑ transas cytopénies
Bergman, P 2021. <i>In press</i> EBioMedicine	Prospective	BNT162b2 2 doses	87	Elecsys (Roche) Seroconversion (> 0.8 U/mL)	85% (100% chez les contrôles)	Délai vaccin/greffe cGVHD sévère	Reactogenicité = contrôles ↑ GVHD 1 SAE fatal

Etudes vaccinales dans les greffes allogéniques (2/2)

(études avec 1 seule dose: exclues)

Référence	Design	Vaccin /Nb. doses	Nb. de patients	Définition de la réponse	Taux de réponse	Facteurs associés à la réponse	Tolérance
Lindemann, M Vaccine 2021	Prospective	BNT162b2 2 doses for 95%	117	Euroimmun S1 et ELISPOT	68% (100% chez les contrôles) sur antiS et 33% des contrôles pour Epispot	Sexe, age, délai vaccin/greffe	Non rapportée
Chiarucci, M Front Oncol 2021	Observ.	BNT162b2 2 doses	12	Diasorin anti-S	50%	Non spécifique aux allo	Modeste Pas de SAE
Canti,L J Hematol Oncol 2021	Prospective	BNT162b2 2 doses	40	Anti S (Wantai) et nAbs	AntiS: 86% nAbs: 49%	Rituximab < 12 mois, cGVHD	1 thrombose profonde
Pinana, JL Am J Hematol 2021	Prospective	Moderna (82%) or BNT162b2	311 (dont 93% après 12 mois)	Anti-S	78%	Age, greffe HLA- id, lymphos Aucune donnée sur Ritux	Pas de SAE Pas de données sur GvH
Shem-Tov BJH 2021	Cohort	BNT162b2 2 doses	152 (272 controls)	AnsiS-RBD et nAbs	AntiS: 77.6%	RIC Traitement IS en cours Aucune donnée sur Ritux	Significativement meilleure que dans le groupe contrôle
Matkowska- Kocjan,A Vaccines 2021	Prospective	BNT162b2 2 doses	65 (18-31ans)	Euroimmun anti S _≥ 35.2BAU/mL	96.5% c	Timing inversé Médiane greffe/vaccin: 10 ans	Pas de SAE

Réponse vaccinale en fonction du délai vaccination-allogreffe

Référence	Nb pts évaluables	Date vaccination/ greffe (médiane)	Réponse globale	Réponse 0-6 mois, n (%)	Réponse 6-12 mois n (%)	Réponse > 12 mois n (%)
Bergman EBioMedicine, in press	72	na	85%	3/4 (75%)	8/12 (66%)	50/54 (93%)
Dhakar Blood 2021	71	26 mois	69%	3/8 (37%)	8/11 (72%)	38/52 (73%)
Redjoul Lancet 2021	88	23 mois	59%	8/28 (28.5%)		44/60 (73%)
Shem-Tov BJH 2021	152	3.4 ans	77.6%	0	1/5 (20%)	79.5%
Matkowska- Kocjan Vaccines 2021	65	10.5 ans	96.5%	na	na	96.5%

Principaux facteurs associés à la réponse vaccinale au SarsCov2 après allogreffe de CSH

- ✓ Age
- ✓ Sexe
- ✓ Type de donneur
- ✓ Date de vaccination/greffe
- ✓ Nb de lympho circulants
- ✓ Nb de CD19+
- ✓ GvHD
- ✓ Rituximab
- ✓ Traitement IS en cours

Vaccination Covid et GvHD

Référence	Nb patients évaluables	Observations
Ali et al. <i>Transplant cell therapy</i> 2021	113	Nouvelle cGvH: 9.7% Agravation d'une GvH existante: 3.5% Total: 11.5%
Bergman et al. <i>EBioMed in press</i>	72	Après 1° dose: 2 pts développent une GvH Après 2° dose: 2 pts: recurrence GvH + 1 SAE fatal avec détresse respiratoire type BOOP débuté 4 jours après 1° dose
Ram et al. <i>Transplant cell therapy</i> 2021	66	Après 1° dose: 3 aggravations de GvH existantes (5%) Après 2° dose: 3 aggravations de GvH existantes

Bénéfice et risques de la 3^e dose

Distinguer une 3^e dose suivant le schéma initial (ex: 2 mois après 1^e dose) et rappel à 6 mois

Faut-il faire une 3^e dose aux greffés qui n'ont pas répondu à 2 doses?

- **Redjoul et al.: 42 allogreffés reçoivent une 3^e dose de vaccin Pfizer** à une médiane de 51 jours après la 2^e dose, =>20/42 (48%) vont atteindre un "taux protecteur" d'Ac (Lancet Haematology)
- **Données SFGM-TC** (cf. Recommandations vaccinales 20/09/2021): parmi les patients n'ayant pas répondu à une 2^e dose, 40% répondent à une 3^e dose (délai entre 2^e et 3^e dose?)



Recommendations in HSCT recipients

- HSCT recipients should receive COVID-19 vaccine **Allu/t**.
- Vaccination should preferably be initiated at least 6 months after HSCT if transmission of SARS-CoV-2 in the community is low **BIIu**.
- Earlier vaccination should be considered if there is high prevalence of SARS-CoV-2 in the community. However, early vaccination is associated with a lower likelihood for an immune response **BIIu**
- **There is a risk for worsening/eliciting GVHD in allogeneic HSCT recipients. This risk needs to be considered when deciding about time for vaccination Allu**



16/09/2021

Common guidelines for all HM patients including HCT or CAR-T cell recipients

HM patients with previous COVID-19 infection should be vaccinated with a full program **Allt/u**

Considering the low response of HM pts to 1 dose, delaying the 2nd dose is not recommended unless mandated by the patient's individual situation **Blit/u**

Whichever the vaccine response, HM pts should be informed of the ongoing risk of Covid-19 despite vaccination and keep the hygiene and social distancing recommendations of their community or country **Blit**

The vaccination of the house-hold contacts of hematology patients including children, according to the EMA approval for specific age groups, is strongly recommended **Allt/h**

There are no data on the persistence of the Ab response after vaccination, with or without further treatment in this population. The field is also rapidly evolving. Therefore, patients can receive a 3rd dose according to national guidelines. However, the benefits and risks in specific patient subgroups are unknown – **recommendation not graded**

Immunoglobulines

Difficultés méthodologiques des essais:

Comparaison vs. placebo, double-aveugle,
nature du produit, coût

Quelques données historiques importantes...

Les immunoglobulines polyvalentes en prophylaxie dans l'allogreffe géno-identique (3 premiers mois) ne modifient pas: les complications infectieuses, l'infection et la maladie à CMV, la pneumopathie interstitielle, la GvHD, ou la survie à 6 mois. Elles augmentent le risque de MVO lorsqu'administrées « autour » de la greffe (*Winston BMT 2001, Cordonnier et al. Ann Intern Med 2003, Raanani JCO 2009*)

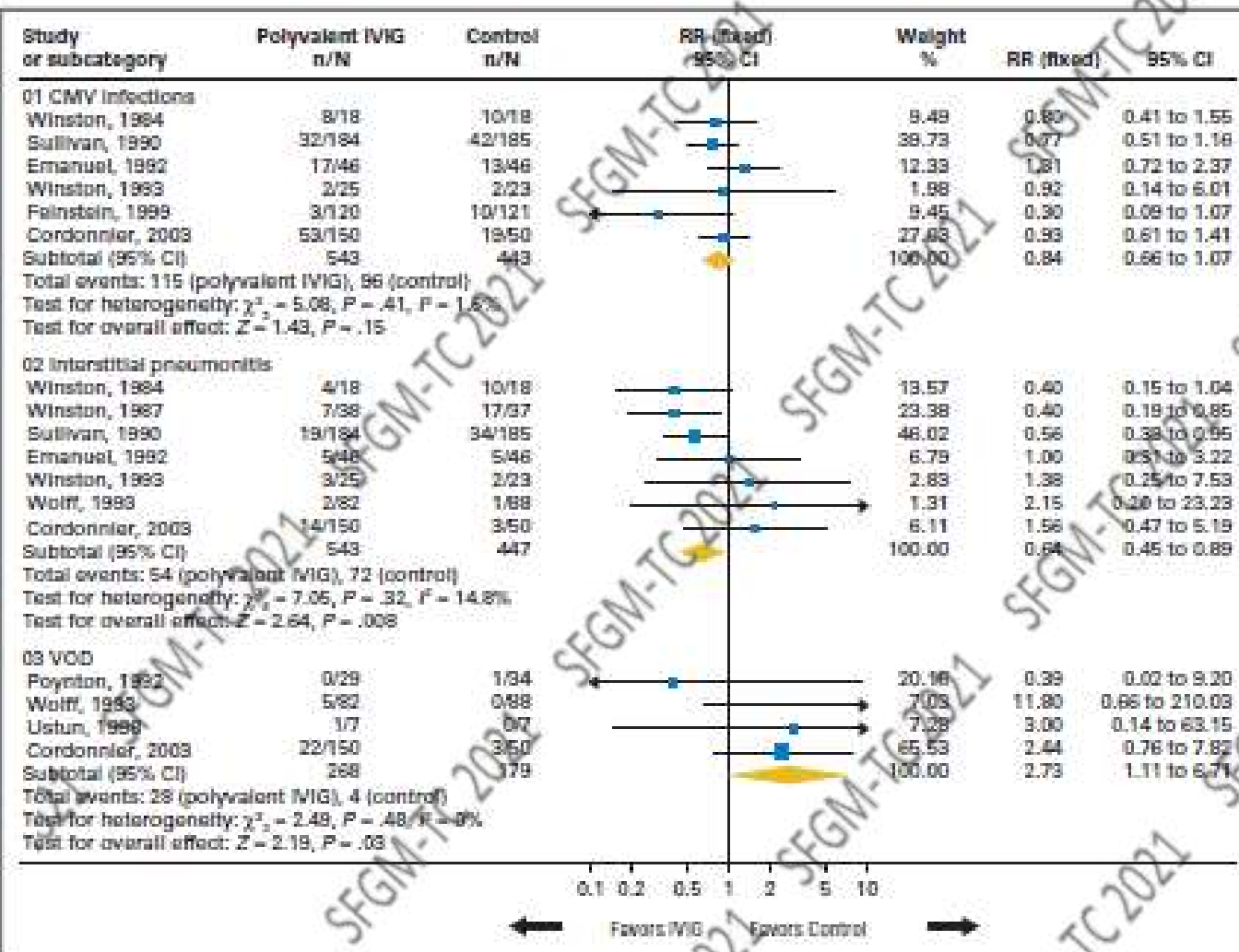
Pas d'étude solide dans les greffes non HLA-id. ni avec des conditionnements réduits exclusivement

Ces essais n'ont jamais remis en cause l'indication « SUBSTITUTIVE » des Ig après greffe en cas d'hypogammaglobulinémie pour la prévention des infections bactériennes:

- Recos CDC IBMTR....2009: « Ig < 4g/L... Ig should be considered CIII. Dose: 500 mg/kg/semaine. Objectif: maintenir > 4g

Immunoglobulin Prophylaxis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis

Pia Raanani, Anat Gafri-Gvili, Mical Paul, Isaac Ben-Bassat, Leonard Leibovici, and Ofer Shpilberg



Etudes comparant Ig polyvalentes vs. placebo ou pas d'Ig

Fig 4. Cytomegalovirus (CMV) infections, interstitial pneumonitis, and veno-occlusive disease (VOD) in trials comparing polyvalent immunoglobulins (IVIG) versus placebo or no treatment.^{1,2,4,8,10,25,26,31,34,38} RR, relative risk.

Immunoglobulines spécifiques ou MoAbs antiviraux

Ig

VZV

CMV

HBV

MoAbs

VRS

SarsCov2

Infection/maladie à CMV: Quelles données de prophylaxie avec les IgCMV après allogreffe de CSH?

Etude randomisée, ouverte, chez des receveurs d'allogreffe myéloablative comparant des **Ig polyvalentes** (Sandoglobulines[®], 400 mg/kg/S) à des **Ig CMV-hyperimmunes** (Cytotect, [®], 100 mg/kg/S) de J-7 à J100

Zykos P et al. Haematol. 1998

⇒ **Pas de \neq entre Ig polyvalentes et hyperimmunes**

Mais quid d'un bras placebo?

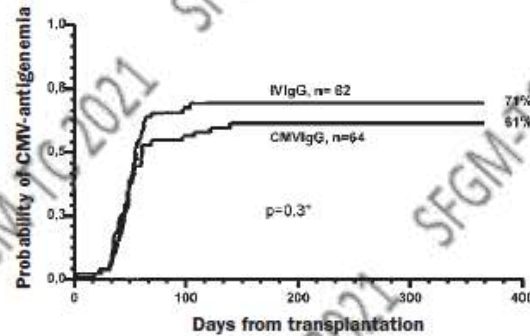


Figure 1. Actuarial probability to develop CMV antigenemia for patients at risk (*log rank).

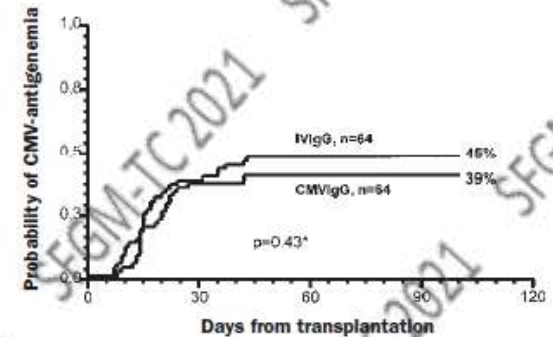


Figure 2. Actuarial probability to develop acute GvHD grade II-IV (*log rank).

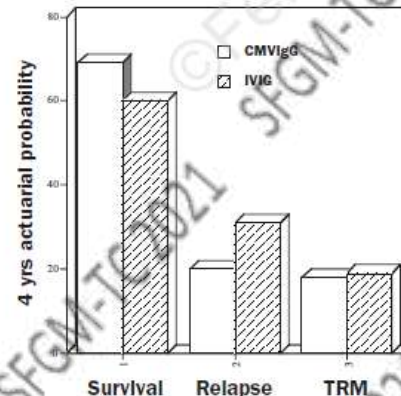


Figure 4. Four years actuarial probability of survival (69% vs 60%), relapse rate (20% vs 31%), and TRM (18% vs 19%) for groups A and B, respectively.

N=128

Infection/maladie à CMV: Quelles données thérapeutiques avec les IgCMV après allogreffe de CSH?

✓ Alsuliman et al. *BMT 2018*

Etude rétrospective de traitement de sauvetage, 23 pts dont 17 avec GvH.

16 associent antiviraux et IgCMV

Réponse: 18/23 (78%). 4 rechutes, 5 décès.

Pas de \neq de survie entre répondeurs et non répondeurs

✓ Malaloga et al. *Medit J Hematol Infect Dis 2019*

Etude rétrospective (n=92), mixant prophylaxie (n=14) et traitement préemptif (n=78) dont 81% en 1° ligne

Prophylaxie: 50UI/kg toutes les semaines (n=3), toutes les 2 semaines (n=5) ou toutes les 3 semaines (n=6). Médiane: 2 (1-9) doses. Pas d'infection.

Traitement préemptif: Dose: 10 à 100 UI/kg. Médiane: 3 (1-33) doses; Tous reçoivent des antiviraux.

Clearance virémie: 65%. Maladie CMV: 9%

Pas de \neq de survie entre répondeurs et non répondeurs

Mais quid d'un bras placebo?



Maladies à CMV et Ig

Recommandations ECIL (*Ljungman et al. Lancet ID 2019*)

- **Maladie hors pneumopathie: non recommandé (DI)**
- **Pneumopathie CMV: IVIg polyvalentes OU hyperimmunes : CIII**

Mo Abs pour SarsCov2

Réservé aux pts séronégatifs après une vaccination complète

Cazirivimab+imdevimab RONAPREVE®, Roche

*Approuvé EMEA pour
commercialisation*

12 nov 2021

Traitement précoce ($\leq 5j$) de
Covid confirmé SANS O2 chez pts
à haut risque de forme sévère
(≥ 12 ans)

Prévention après contage avéré
dans le foyer (post-exposition)
chez des pts séroneg (ou faibles
répondeurs: < 260 BAU/mL) après
vaccination complète et haut
risque de forme sévère (≥ 12 ans)

France ATU de cohorte

Prévention (avant contage avéré)
chez des pts séroneg après
vaccination complète et haut
risque de forme sévère

**Traitement de Covid confirmé
avec O2 non invasive** et à haut
risque de forme sévère

Etesivimab+bamlanivimab Lilly

France: ATU de cohorte

Traitement précoce ($\leq 5j$)
de Covid confirmé SANS O2
chez pts à haut risque de
forme sévère et après
criblage

**Inactif sur variants β , γ , et
 δ**

*Retiré du Marché par Lilly
29/10/2021*

Regdanvimab **REGKIRONA®**, Celltrion

*Approuvé EMEA pour
commercialisation*

12 nov 2021

Traitement précoce ($\leq 5j$)
de Covid confirmé SANS O2
chez pts à haut risque de
forme sévère

Mo Abs pour Sars Cov2

Ces monoclonaux:

- Sont des anticorps *neutralisants*
- Diminuent la charge virale au cours des 7 premiers jours. Effet plus marqué si séronég que si séro+
- Diminuent la durée des symptômes, le risque d'hospitalisation liée au Covid (mais très bas dans les bras contrôles +++), le risque de forme sévère et *parfois* de décès dans les 4 semaines suivantes
- Risque élevé de mutants résistant chez l'immunodéprimé dans les monothérapies
- Aucun n'est « 100% efficace »

Weinreich DM et al, NEJM Jan 2021. Weinreich DM et al. NEJM sept 2021 O'Brien MP, NEJM Aout 2021. Deeks ED. Drugs 2021. Razonable RR et al, EclinicalMedicine 2021.

Conclusion

- Beaucoup de données sur les vaccins dans les allogreffes
- Mais encore beaucoup de pratiques non solidement étayées par des études prospectives contrôlées
- Attention au retour en boomerang des infections à *autres* virus respiratoires après la pandémie Covid

Merci pour votre attention



Pour en savoir plus: DIU GISCOH (Gestion des infections et soins complémentaires en Onco-hématologie). UPEC et Paris XI
Dr Christine Robin. Christine.robin@aphp.fr
Dr Bruno Raynard. Bruno.RAYNARD@gustaveroussy.fr