



# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells

Docteurs

Anastasia SAADE

Claire AGUILAR



Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé  
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne  
souhaite  
pas répondre

- **Intervenant** : SAADE Anastasia
- **Titre** : ATELIER. **Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells**

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique  OUI  NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  OUI  NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement  
ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations  OUI  NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique  OUI  NON



Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé  
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne  
souhaite  
pas répondre

- **Intervenant** : AGUILAR Claire
- **Titre** : ATELIER. **Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells**

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique  OUI  NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  OUI  NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement  
ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations  OUI  NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique  OUI  NON

**Une réponse vaccinale nécessite une coopération LB et LT.  
Après allogreffe, à quel moment survient généralement la  
reconstitution des lymphocytes B mémoires ?**

- 3 mois
- 6 mois
- 9 mois
- 12 mois
- 24 mois

[Voter](#)

Une réponse vaccinale nécessite une coopération LB et LT.  
Après allogreffe, à quel moment survient généralement la reconstitution des lymphocytes B mémoires ?

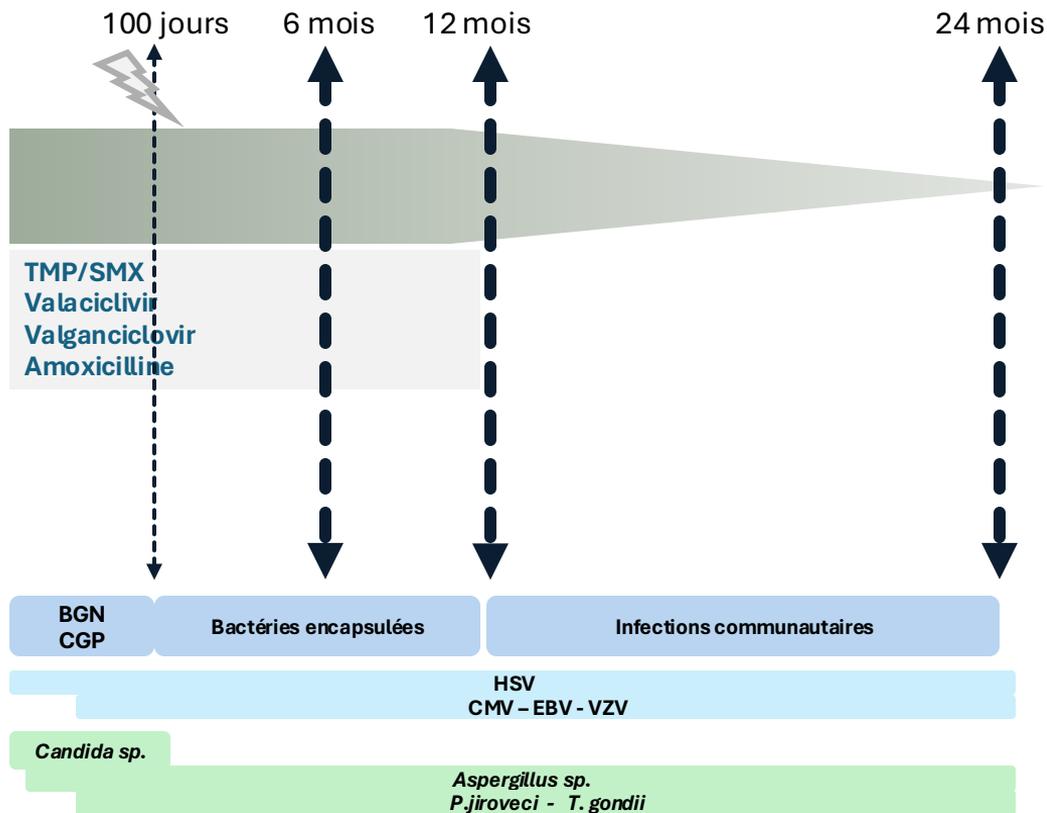
- 3 mois
- 6 mois
- 9 mois
- 12 mois**
- 24 mois

# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells

## Conditionnement



MMF  
TACROLIMUS  
CICLOSPORINE



# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells

Conditionnement

+



MMF  
TACROLIMUS  
CICLOSPORINE

2-3 mois : récupération précoce LB

3-6 mois : LB naïfs

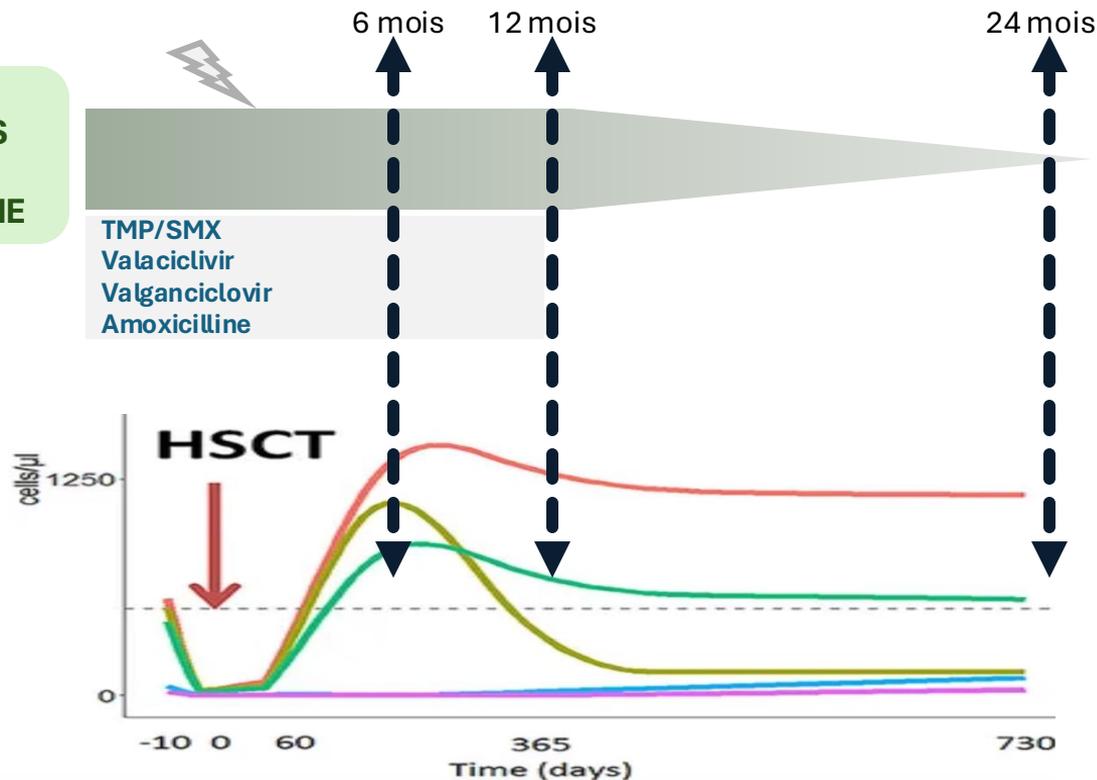
(immatures/transitoires)

>12 mois : LB mémoire + répertoire de LB plus fonctionnel et diversifié

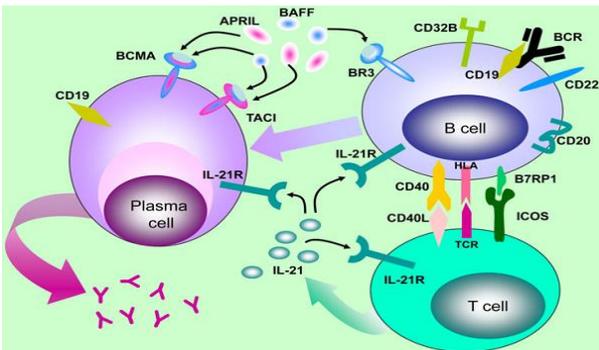
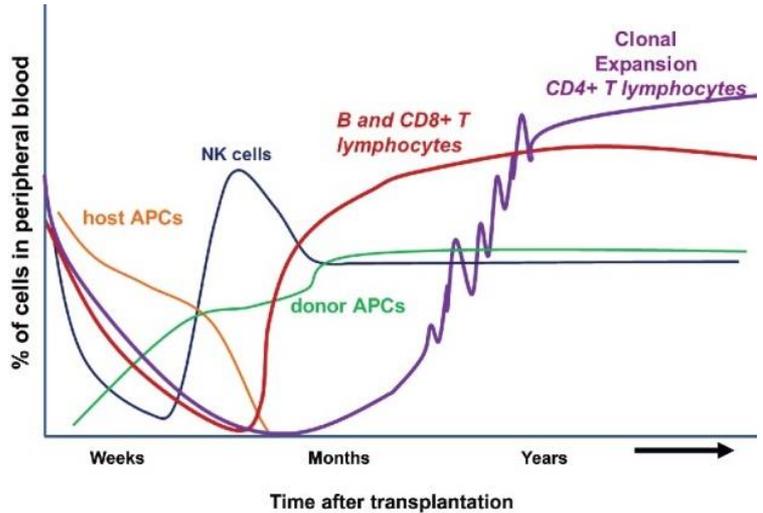
>6-12 mois : production normale d'immunoglobulines, en particulier l'IgG

Subset

- Total B cells
- Transitional B cells
- Naïve B cells
- Memory B cells
- Plasma cells



# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells



Bluml et al., 2013. Arthritis research and therapy.

Immature transitional cells :  $CD10^+ CD38^{hi} CD24^{hi} CD44^{lo}$

Mature naïve cells (lymphoid organs)  $IgD^+ CD27^-$

Plasma cells  $IgD^+ CD27^+$  /  
Memory B cells  $IgD^- CD27^+$

**Ag** +Help of T  
helper cells

**Quels sont les facteurs influençant la reconstitution immunitaire après allogreffe ?**

- La source des cellules souches
- Le type de conditionnement
- Les immunosuppresseurs
- La réaction du greffon contre l'hôte
- L'âge

[Voter](#)

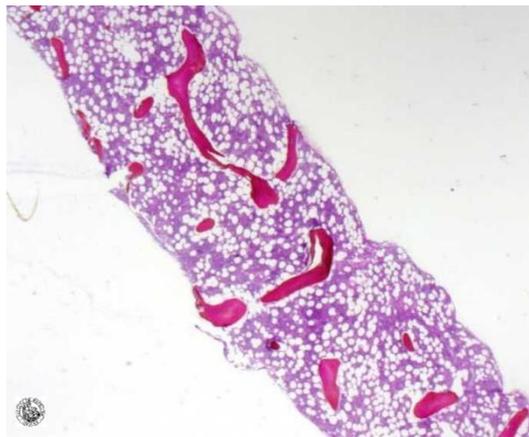
**Quels sont les facteurs influençant la reconstitution immunitaire après allogreffe ?**

- La source des cellules souches (sang périph vs cordon)**
- Le type de conditionnement (MAC vs RIC)**
- Les immunosuppresseurs**
- La réaction du greffon contre l'hôte**
- L'âge (involution thymique avec l'âge)**

# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells

## MAC

Cyclophosphamide +  
Irradiation corporelle totale  
Cyclophosphamide +  
Busulfan

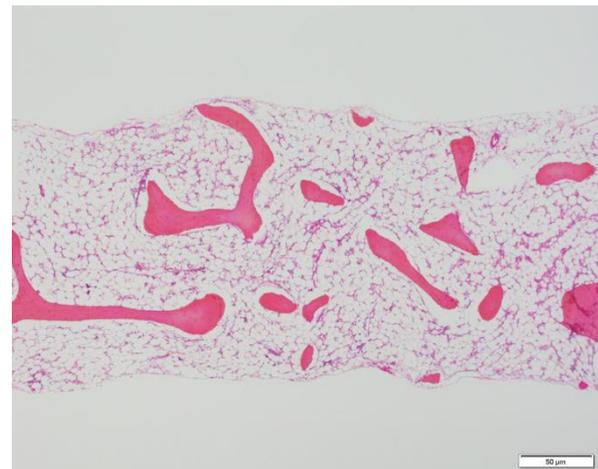


≠

## RIC

Fludarabine + busulfan (+  
SAL)

Fludarabine + ICT2  
Reconstitution  
hématologique autologue



**La réponse vaccinale est-elle significativement impactée par la reconstitution des LB après allogreffe ?**

OUI

NON

[Voter](#)

**La réponse vaccinale est-elle significativement impactée par la reconstitution des LB après allogreffe ?**

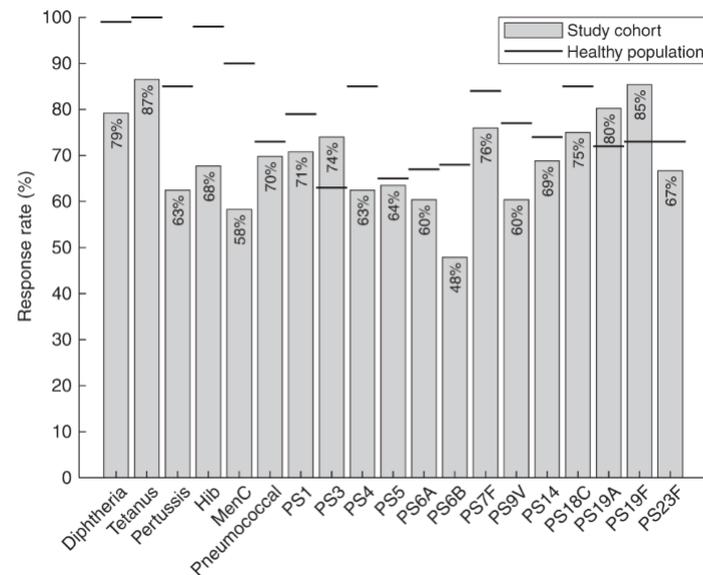
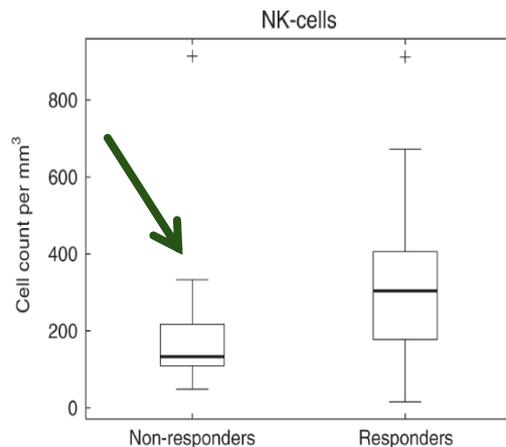
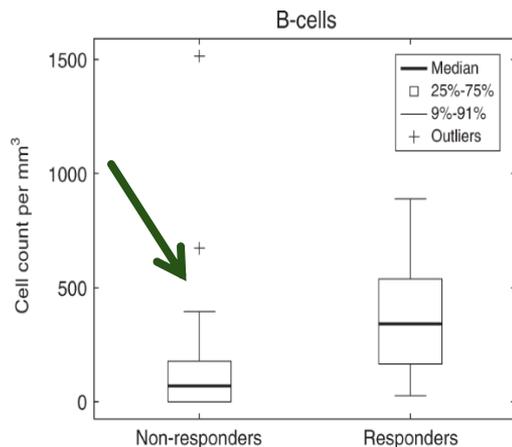
**OUI**

**NON**

# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells

- ✓ Rétrospective
- ✓ Evaluation FdR échec vaccination (PCV13, méningoC, DTP, H.ib)
- ✓ Vaccination initiée à 1 an post-allo

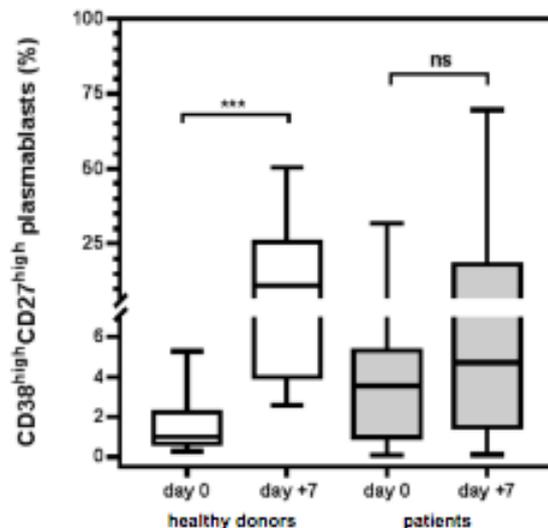
➔ 59% des patients : réponse inadéquate  
➔ Dont 27% pas de réponse



# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells

- ✓ Réponse des cellules B mémoires à 7 jours après vaccination contre l'anatoxine tétanique, l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine coquelucheuse, Haemophilus influenzae de type b et le poliovirus
- ✓ Délai de vaccination 226 (180–430)
- ✓ N=27

→ Moins de CD27+/CD19+/CD38 low  
→ Pas de réponse à J7 post-vaccination



**A quel moment faudrait-il débuter la vaccination pneumocoque après allogreffe ?**

- 3 mois
- 6 mois
- 9 mois
- 12 mois
- A la reconstitution immunitaire

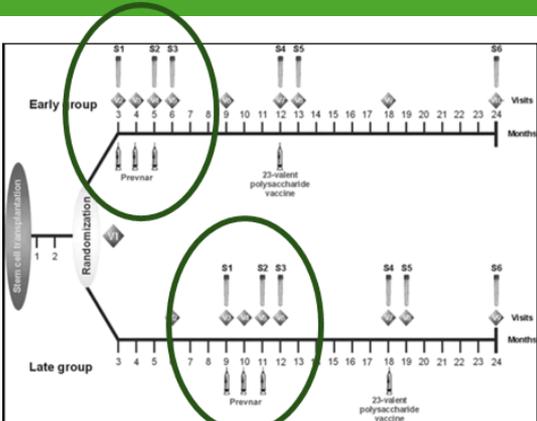
[Voter](#)

**A quel moment faudrait-il débuter la vaccination pneumocoque après allogreffe ?**

- 3 mois
- 6 mois
- 9 mois
- 12 mois
- A la reconstitution immunitaire**

# ATELIER. Vaccination après allogreffe / autogreffe / CAR-T cells

PCV7



Multicentrique randomisée contrôlée, n=158

Seuil

Time point	Titer $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$ to all 7 antibodies			Titer $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ to all 7 antibodies ???		
	Early vaccination group	Late vaccination group	P	Early vaccination group	Late vaccination group	P
S1	45 (33/74)	9 (6/64)	<.001	8 (6/74)	2 (1/64)	.08
S3	79 (45/57)	82 (47/57)	.64	56 (32/57)	54 (31/57)	.85 <sup>a</sup>
S6	59 (26/44)	83 (35/42)	.013	34 (15/44)	55 (23/42)	.054

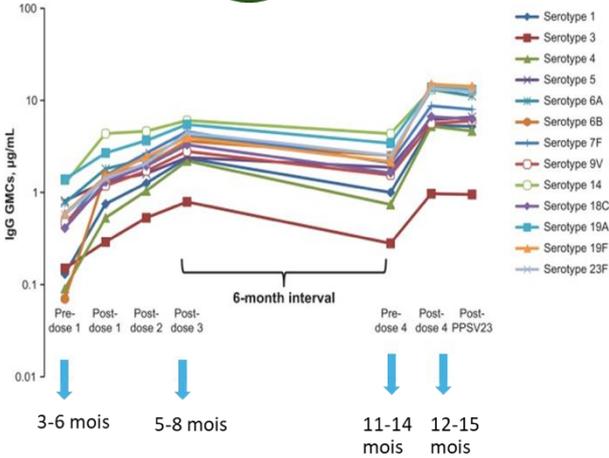
NOTE. Data are percentage of patients with response (no. with response/total no. of patients), unless otherwise indicated. S1, baseline (i.e., before vaccination); S3, 1 month after the third dose of PCV7; S6, 24 months after transplantation.  
<sup>a</sup> By  $\chi^2$  test. See figure 3 for equivalence test.

S1 =  
 Baseline  
 S3 = 1 mois  
 S6 = 24 mois

➔ non-infériorité 3 vs 9 mois

Cordonnier et al., 2009. CID

PCV13



Multicentrique en ouvert, n=216, péd + adulte  
 Vaccination 3 vs 6 mois

➔ Réponse meilleure après la 4<sup>ème</sup> dose (M11-14)

➔ Pas d'apport du PPSV23

Cordonnier et al., 2015. CID

## Essai EBMT-IDWP01

Séroprotection à 10 ans après PCV7x3 (3-6 mois) puis PPSV23/PCV7 (GvH)  
n=30 survivant, péd

**Table 2.** Comparison of the percentage of patients with antibody levels  $\geq 0.15$  and  $\geq 0.50$   $\mu\text{g/mL}$  at 24 months after transplant and at 8–11 years after

Antibody specificities	Number of patients (%) with antibody levels $\geq 0.15$ $\mu\text{g/mL}$			Number of patients (%) with antibody levels $\geq 0.50$ $\mu\text{g/mL}$		
	24 months after transplant (Time 6 of IDWP01)	8–11 years after transplant	P-value	24 months after transplant (Time 6 of IDWP01)	8–11 years after transplant	P-value
Against the seven antigens of PCV7	19/24 (70.8%)	19/29 <sup>a</sup> (65.5%)	0.68	12/24 (50%)	12/30 (40%)	0.46
Against pn1 and pn5 (PPV23 antigens)	12/24 (50%)	17/27 <sup>a</sup> (63%)	0.35	6/24 (25%)	11/28 (36.7%)	0.35
Against the nine antigens	10/17 (58.8%)	14/29 <sup>a</sup> (48.3%)	0.49	4/24 (16.7%)	8/30 (26.7%)	0.27

Abbreviations: PCV7 = 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PPV23 = 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. <sup>a</sup>Data missing.

➔ Meilleure réponse à 10 ans suite à la vaccination tardive (9 mois)

# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells

- ECIL 7 : 2017 Cordonnier *et al.*, Lancet Infect Dis

Vaccine	Timepoint	Schedule
PCV13	3 months	M0, M1, M2 If GvH M0, M1, M2, M8
PPV23		8 months after PCV13
Hib	3 months 6 months if combined vaccines	M0, M1, M2
N.m. B et C	6 months	2 doses
TDAP	6 months	M0, M1, M2
Grippe	3-6 months	1 - 2 doses at 3-4 weeks
VHB	6-12 months	M0, M1, M6
HPV	6-12 months	

ECIL : conference on Infections in Leukemia

\*ECIL 9 pour le COVID

- BIA / BSBMTCT / CCLG : 2023 Miller *et al.*, J Infect.

Vaccine	Timepoint	Schedule
PCV13	3 months	M0, M1, M2 If GvH M0, M1, M2, M8
PPV23		8 months after PCV13
Hib	6 months	M0, M1, M2
N.m. B et C	8 months	M0, M9
DTAP	6 months	M0, M1, M2
Grippe	3-6 months	1 - 2 doses at 3-4 weeks
SARS-CoV-2	3-6 months	
VHB	6 months	M0, M1, M6
HPV	6-18 months	M0, M1, M6

BIA : British Infection Association

BSBMTCT : British society of blood and marrow transplantation and cellular therapy

CCLG : Children's cancer and Leukaemia Group

# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells

-  **Recommandations : Oui**
-  **Preuves peu solides peu de données / pas d'essai spécifique**
-  **Evaluation de la réponse vaccinale : Oui, parfois**
-  **Mais... qualité des tests ?**
-  **Patients : non comparables**

Tableau 7 – Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de *S. pneumoniae* isolées en 2021.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L	1029	70,2	26,9	2,9
Pénicilline (méningites)	≤ 0,06 mg/L	-	239	58,2	-	41,8
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1029	87,2	9,1	3,7
Amoxicilline (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	239	82,8	-	17,2
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1029	92,5	7,4	0,1
Céfotaxime (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	239	89,5	-	10,5
Lévofloxacine	≤ 0,001 mg/L	> 2 mg/L	1268	100	-	0
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	1268	100	-	0
Érythromycine	≥ 22 mm	< 19 mm	1268	76,7	0,2	23,2
Clindamycine	≥ 19 mm	-	1268	77,0	1,8	21,2
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1268	100	-	0
Cotrimoxazole	≥ 13 mm	< 10 mm	1268	92,8	1,5	5,7
Rifampicine	≥ 22 mm	-	1268	100	0	0
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	1268	99,4	-	0,6
Tétracycline	≥ 25 mm	-	1268	78,9	-	21,1
Vancomycine	≥ 16 mm	-	1268	100	-	0

Selon le CASFM-Eucast 2022.

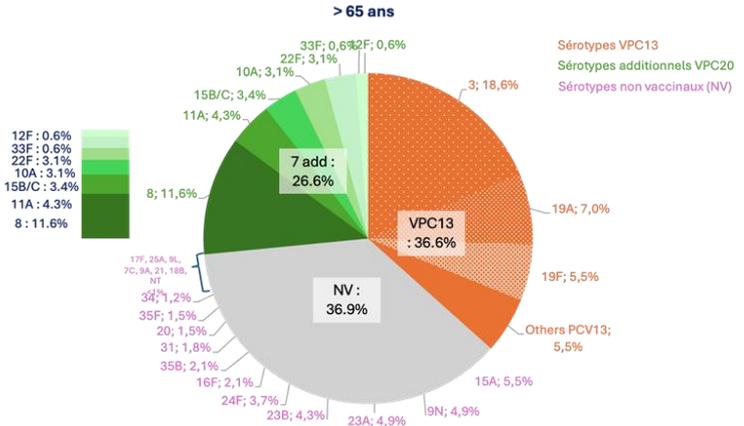


Schéma de Dr. Robert COHEN

Centre National de Référence des *Streptococcus pneumoniae*. 2

## ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells

- ✓ Vaccination après greffe de cellules souches : quand ?  
Personnalisation?
- ✓ Allogreffe MAC versus RIC : à adapter ?
- ✓ Auto et allogreffe ? À différencier ?

**Quel est le principal déficit immunitaire induit par effet direct des cellules CAR-T utilisées pour le traitement des lymphomes B à grandes cellules?**

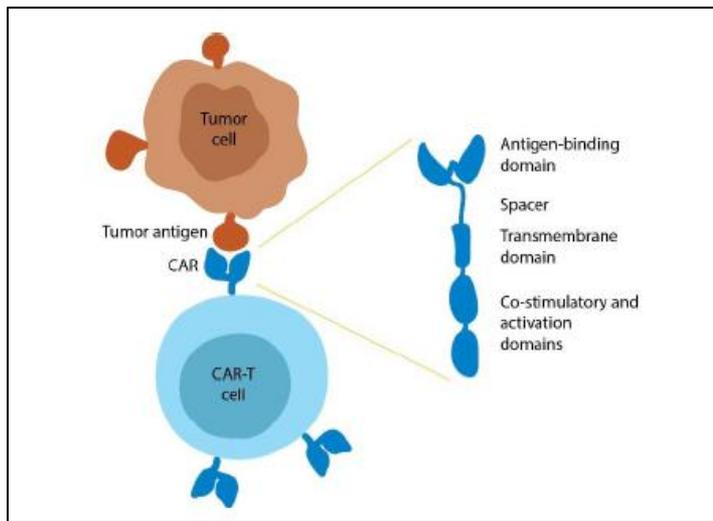
1. Neutropénie prolongée
2. Déplétion lymphocytaire B
3. Déplétion lymphocytaire T
4. Aucun
5. Hypocomplémentémie

[Voter](#)

**Quel est le principal déficit immunitaire induit par effet direct des cellules CAR-T utilisées pour le traitement des lymphomes B à grandes cellules?**

1. Neutropénie prolongée
- 2. Déplétion lymphocytaire B**
3. Déplétion lymphocytaire T
4. Aucun
5. Hypocomplémentémie

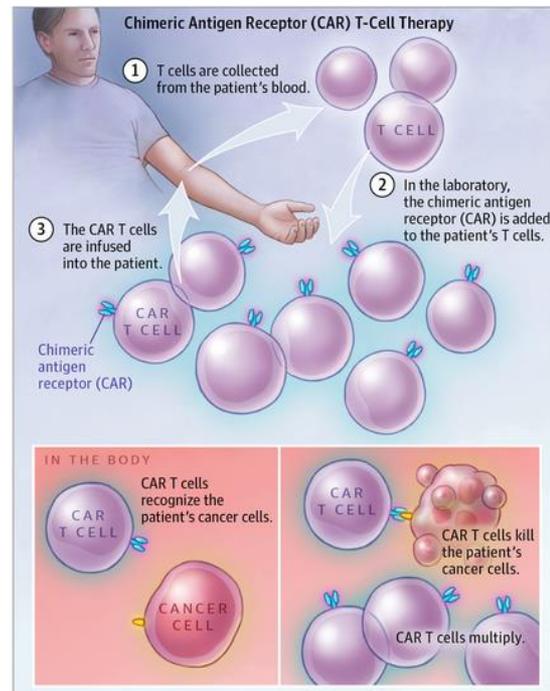
# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells



*Titov et al, Cancers 2020*

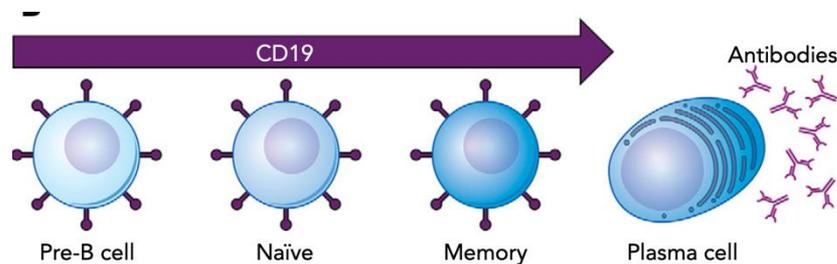
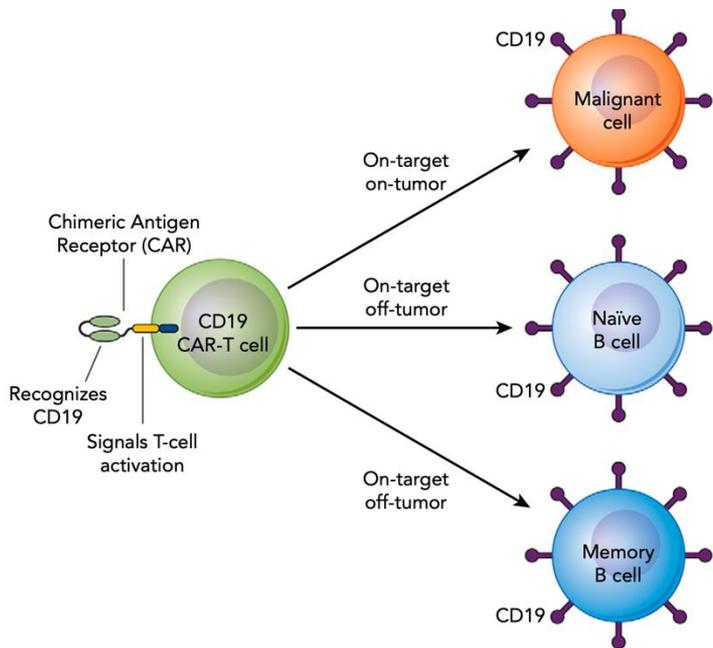
## CAR T-cells

- Anti-CD19: Lymphome B diffus à grandes cellules, LAL B
- Anti BCMA: Myelome



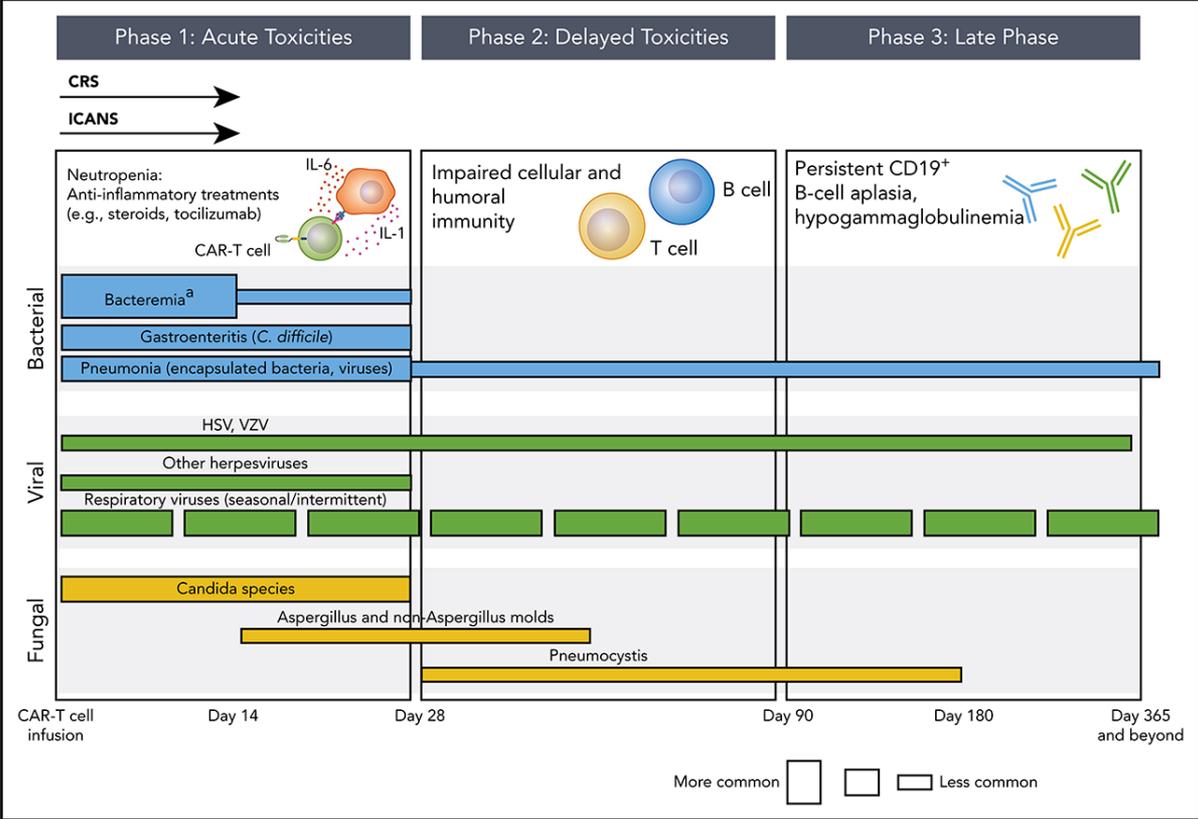
*Pagel, JAMA Oncology 2017*

# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells



Les CAR T-cells anti CD19 affectent les réponses aux nouveaux antigènes et à la vaccination

# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells



A. Hill and Susan K. Seo. 2020. Blood

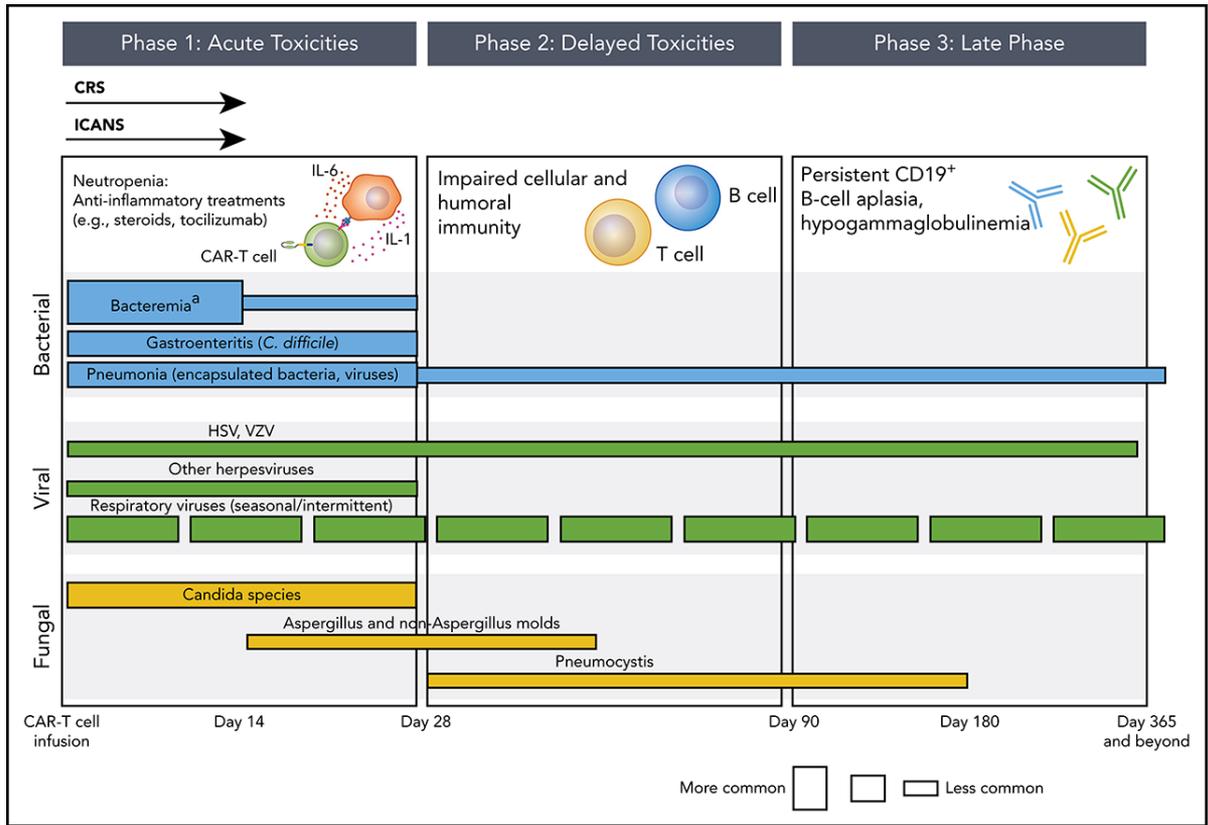
# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells

+

-Hémopathie sous jacente

-TTT antérieurs

-Immunisations antérieures



A. Hill and Susan K. Seo. 2020. Blood

## **ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells**

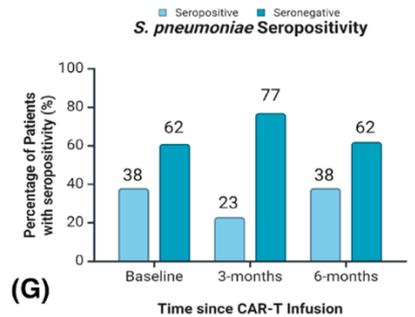
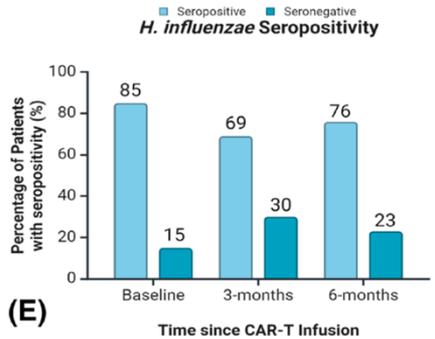
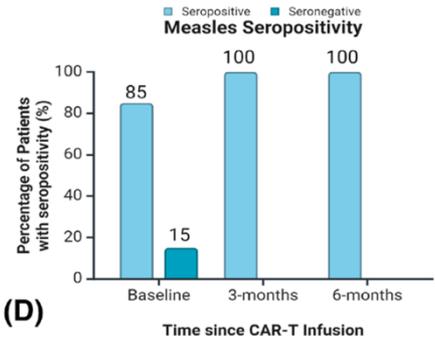
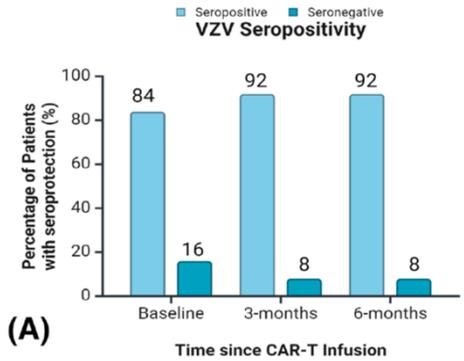
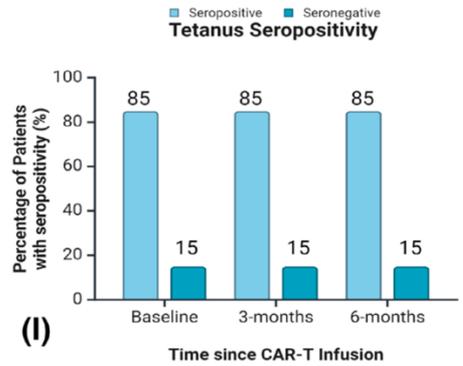
**Est-ce que les vaccinations réalisées antérieurement restent « actives »?**

# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells

Author (year)	Angelidakis et al. (2022) <sup>110</sup>	Bansal et al. (2021) <sup>111</sup>	Rahman et al. (2019) <sup>116</sup>	Hill et al. (2019) <sup>113</sup>	Shah et al. (2021) <sup>114</sup>	Walt et al. (2021) <sup>115</sup>
Design	Prospective	Retrospective	Prospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Population	38	40	8	40	21	85
Malignancy	Mixed	Lymphoma	DLBCL	Mixed	DLBCL	Mixed
CAR-T target	CD19+	CD19+	CD19+	CD19+	CD19+	CD19+ BCMA
Prior HCT	5 (13)	25 (63)	Not reported	Not reported	5 (24)	32 (49)
IVlg	3/31 (10)	23 (58)	Not reported	Excluded	9 (43)	Excluded
Study baseline	Pre-CAR-T	Pre-CAR-T	Pre-CAR-T	Pre-CAR-T	12 months from CAR-T	Median 20 months from CAR-T
VZV	-	31/38 (82)	-	-	18 (87)	23/26 (90)
Hepatitis A	-	16/34 (47)	-	-	-	12/28 (41)
Hepatitis B	-	8/35 (23)	-	-	11 (52)	11/28 (40)
Measles	-	32/38 (84)	6/8 (75)	22/40 (55)	16 (77)	24/30 (80)
Mumps	-	10/12 (83)	5/8 (63)	-	18 (86)	15/30 (50)
Rubella	-	33/38 (87)	3/8 (38)	-	17 (81)	27/30 (90)
Pneumococcal	8/37 (22)	-	-	-	0 (0)	0/25
Tetanus	37/37 (100)	36/37 (97)	8/8 (100)	-	20 (95)	25/28 (90)
Diphtheria	35/37 (95)	-	7/8 (88)	-	-	25/28 (90)
Pertussis	-	-	0/8 (0)	-	11 (50)	0/14
Study endpoint	6 months post-CAR-T	3 months post-CAR-T	N/A	12 months post-CAR-T	N/A	N/A
VZV	-	26/27 (96)	-	-	-	-
Hepatitis A	-	22/31 (71)	-	-	-	-
Hepatitis B	-	22/31 (71)	-	-	-	-
Measles	-	22/27 (81)	6/8 (75)	21/40 (53)	-	-
Mumps	-	26/27 (96)	3/8 (63)	-	-	-
Rubella	-	26/27 (96)	5/8 (38)	-	-	-
Pneumococcal	2/3 (67)	5/35 (14)	-	-	-	-
Tetanus	13/13 (100)	27/27 (100)	8/8 (100)	-	-	-
Diphtheria	11/13 (85)	-	7/8 (88)	-	-	-
Pertussis	-	-	0/8 (0)	-	-	-

# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells

- ✓ Etude australienne
- ✓ Suivi prospectif MO M3 M6 post CAR-T cells
- ✓ 20 patients dont 13 ne recevant pas IgIV



**Quelle est la qualité de la réponse vaccinale après CAR-T cells?**

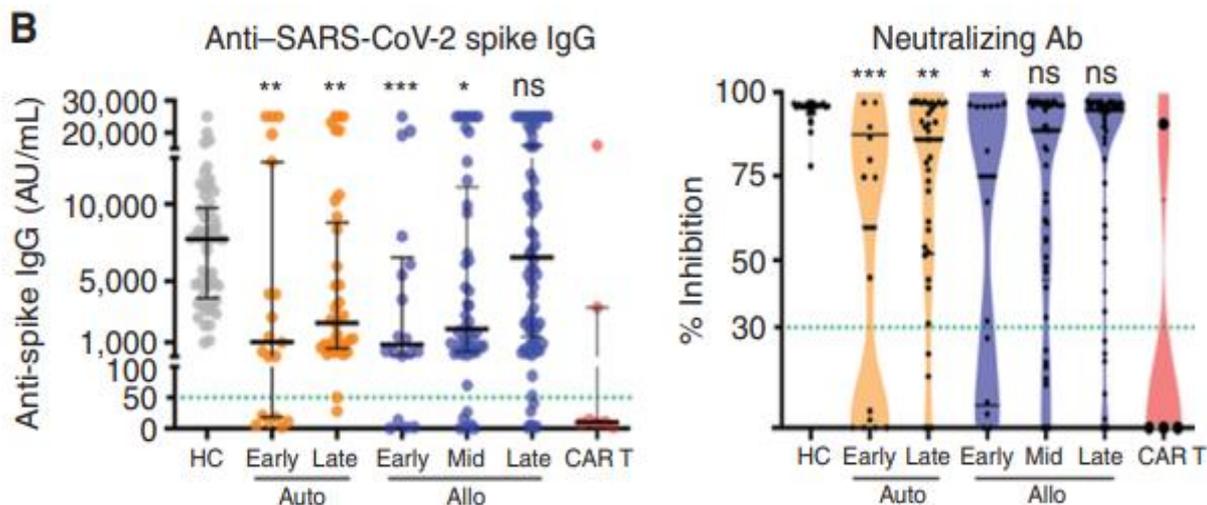
# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells

## A 3 mois de la vaccination avec le COVID-19

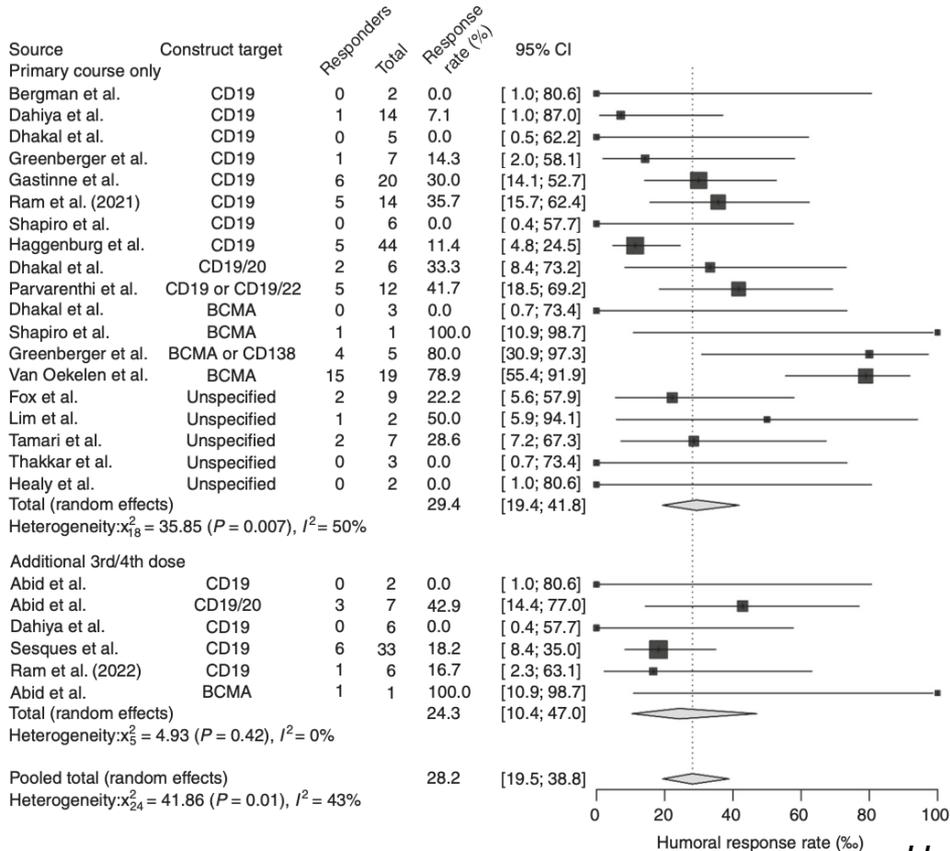
### RESEARCH BRIEF

## Predictors of Humoral Response to SARS-CoV-2 Vaccination after Hematopoietic Cell Transplantation and CAR T-cell Therapy

Roni Tamari<sup>1,2</sup>, Ioannis Politikos<sup>1,2</sup>, David A. Kiborr<sup>2,3</sup>, Santosh A. Varshana<sup>4,5</sup>, Jennifer C. Young<sup>6</sup>, Lee Ann T. Marcello<sup>6</sup>, Sital Doddi<sup>6</sup>, Sean M. Devlin<sup>6</sup>, Lakshmi V. Ramanathan<sup>6</sup>, Melissa S. Pessino<sup>6</sup>, Erica Dunn<sup>6</sup>, Meaghan Patazzo<sup>6</sup>, Christina D. Bravo<sup>6</sup>, Genovera A. Papanicolaou<sup>6</sup>, Mimi Kamboj<sup>6</sup>, Miguel Angel Perales<sup>6</sup>, David J. Chung<sup>6</sup>, and Gurjan L. Shah<sup>6</sup>



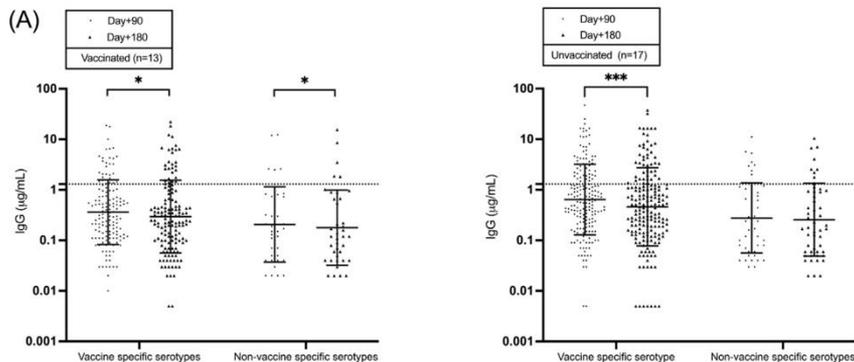
# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells



# ATELIER. Vaccination après greffe de cellules souches et CAR-T cells

## Pneumococcal Conjugate Vaccine Does Not Induce Humoral Response When Administrated Within the Six Months After CD19 CAR T-Cell Therapy

Dasom Lee<sup>1</sup>, Aryanna I Jordan<sup>1</sup>, Meghan A. Menges<sup>2</sup>, Aleksandr Lazaryan<sup>2</sup>, Taiga Nishihori<sup>2</sup>, Sameh R. Gaballa<sup>3</sup>, Bijal D Shah<sup>3</sup>, Javier Pinilla-Ibarz<sup>3</sup>, Aliyah Baluch<sup>4</sup>, Olga V. Klinkova<sup>4</sup>, Julio C. Chavez<sup>3</sup>, Michael D. Jain<sup>2</sup>, Frederick L. Locke<sup>2,\*</sup>



(B)

	Vaccinated (n=13)		Unvaccinated (n=17)	
Number of vaccine specific serotypes at protective level	Day+90	Day+180	Day+90	Day+180
<b>0-2</b>	8 (62%)	8 (62%)	6 (35%)	8 (47%)
<b>3-5</b>	2 (15%)	2 (15%)	8 (47%)	6 (35%)
<b>6+</b>	3 (23%)	3 (23%)	3 (18%)	3 (18%)

## Facteurs à intégrer dans la stratégie vaccinale après CAR-T cells

- Type de CAR-T cells
- Vaccinations antérieures
- Déficit immunitaire au moment de la vaccination
- Saisonnalité/facteurs d'exposition
- Prophylaxies anti-infectieuses (chimio prophylaxie/Ig polyvalentes/Ac monoclonaux)