

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Stratégie de rattrapage des rechutes post-allogreffe de leucémie aiguë
lymphoblastique B par blinatumomab et injections de lymphocytes du
donneur**

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2021 à 18 heures
Au Pôle Recherche de la Faculté de Lille

par Paul CHAUVET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Thierry FACON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Bruno QUESNEL

Monsieur le Professeur Laurent PASCAL

Monsieur le Docteur Leonardo MAGRO

Madame le Docteur Eolia BRISSOT

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BiTE : Bispecific T cell engager

CAR T-cells : lymphocytes T exprimant un récepteur chimérique à l'antigène

CD : Cluster de différenciation

CMF : Cytométrie de flux

CRP : C-réactive protéine

CRS : Syndrome de relargage cytokinique

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

DLI : Injection de lymphocytes du donneur

EBMT : Société européenne de greffe de moelle (The European Society for Blood and Marrow Transplantation)

EMA : Agence européenne du médicament

FDA : Food and Drug Administration

FV : Fragment variable

G-CSF : Facteur de croissance granulocytaire

GVH : Réaction du greffon contre l'hôte

GVHa : GVH aiguë

GVHc : GVH chronique

GVL : Graft Versus Leukemia

HLA : Antigènes leucocytaires humains

ICT : Irradiation corporelle totale

IFN : Interféron

IgG : Gamma-Immunoglobuline

IL : Interleukine

ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase

IVC : Intraveineuse continue

LAIP : Immunophénotype associé à la leucémie

LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique

MAC : Conditionnement myéloablatif

MRD : Minimal residual disease

NGS : Séquençage de nouvelle génération

NMA : Conditionnement non-myéloablatif

NIH : National Institutes of Health

PCR : Polymerase chain reaction

PFS : Survie sans progression

RC : Rémission complète

RCh : Rémission complète avec récupération hématologique partielle dans le sang périphérique

RFS : Survie sans rechute

RIC : Conditionnement d'intensité réduite

RT-qPCR : PCR quantitative en temps réel

SAL : Sérum anti-lymphocytaire

SFGM-TC : Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire

TABLE DES MATIERES

AVERTISSEMENT	
REMERCIEMENTS	
LISTE DES ABREVIATIONS	
RESUME	
INTRODUCTION	1
I / LA LEUCEMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE B	1
A) GENERALITES	1
B) DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATIONS	2
C) TRAITEMENT	4
II / ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES.....	6
A) PRINCIPES GENERAUX EN HEMOPATHIE MALIGNE	6
B) COMPLICATIONS DE L'ALLOGREFFE	9
C) GREFFE ET LAL	11
1. Historique et épidémiologie	11
2. Particularités.....	12
3. Pronostic – cas des rechutes post allogreffe	13
III / INJECTIONS DE LYMPHOCYTES DU DONNEUR.....	15
IV / BLINATUMOMAB	16
A) GENERALITES – MECANISME D'ACTION	16
B) MODALITES D'ADMINISTRATION	18
C) EFFICACITE DU BLINATUMOMAB POUR PRISE EN CHARGE DES LAL-B EN RECHUTE OU	

REFRACTAIRES	19
D) LE BLINATUMOMAB EN TRAITEMENT DES RECHUTES POST-ALLOGREFFE DE LAL-B	21
E) TOXICITES NOTABLES DU BLINATUMOMAB	22
V / RATIONNEL DE L'ETUDE	25
VI / OBJECTIF	25
ARTICLE	26
DISCUSSION	56
BIBLIOGRAPHIE	62
ANNEXES	72

RESUME

Titre de la thèse : Stratégie de rattrapage des rechutes post-allogreffe de leucémie aiguë lymphoblastique B par blinatumomab et injections de lymphocytes du donneur.

Contexte : Les rechutes post allogreffe de leucémie aiguë lymphoblastique B (LAL-B) sont de pronostic très réservé et peu accessibles à un traitement de rattrapage. Nous évaluons ici, l'association thérapeutique de blinatumomab (blina), un anticorps monoclonal bispécifique anti-CD3/CD19, et d'injection de lymphocytes du donneur (DLI) dans cette indication.

Méthode : Nous avons conduit une étude rétrospective multicentrique au sein de 20 centres francophones et inclus l'ensemble des patients ayant reçu le blina pour la prise en charge d'une rechute post allogreffe de LAL-B. Nous avons évalué le devenir de la cohorte globale puis isolé les patients ayant reçu une ou plusieurs DLI, entre 1 mois avant et 100 jours après le début du blina (Groupe blina-DLI) et les avons comparés aux autres (Groupe blina). Les caractéristiques basales, relatives à la maladie ou aux modalités de transplantation, des 2 groupes ont été comparées par les tests de Mann-Whitney, de Fisher et du χ^2 . Les probabilités de survie globale (OS) et de survie sans progression (PFS) ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison entre les 2 groupes a été réalisée grâce à un modèle de Cox étendu et une analyse par landmark conduite chez les

patients ayant survécu 90 jours après l'initiation du blina.

Résultats : Cinquante-cinq patients ont été inclus (Groupe Blina = 34, Groupe Blina-DLI = 21). Les caractéristiques basales des 2 groupes n'étaient pas statistiquement différentes. A l'issue du traitement, 59% des patients étaient en rémission complète (RC) soit 44% du groupe Blina et 85% du groupe Blina-DLI. L'OS était estimée à 45,4% à 1 an et 29,4% à 2 ans. La PFS était de 35,2% et 21,7% à 1 et 2 ans. En analyse multivariée, l'ajout de DLI n'était pas significativement associé à un meilleur pronostic mais on notait une tendance statistique en faveur de taux de RC supérieurs et d'une OS. L'analyse par Landmark montrait une OS de 23,1% dans le groupe Blina et 44,2% dans le groupe Blina-DLI (p=0,066). Les effets indésirables, majoritairement hématologiques, neurologiques et immunologiques, étaient comparables à ceux ordinairement décrits après blina hors contexte d'allogreffe. Il n'y avait pas d'excès d'effets secondaires ou de maladie du greffon contre l'hôte dans le groupe Blina-DLI.

Conclusion : Le blinatumomab est une thérapie de rattrapage sûre et efficace des rechutes post allogreffe de LAL-B. L'ajout de DLI semble en augmenter l'efficacité sans accroître la toxicité.

INTRODUCTION

I / La leucémie aiguë lymphoblastique B

A) Généralités

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne caractérisée par la transformation et la prolifération clonale de progéniteurs lymphoïdes immatures au sein du tissu hématopoïétique (1). On distingue deux formes : LAL-B et LAL-T qui se distinguent respectivement par la prolifération de progéniteurs lymphoïdes B ou T (2). Les LAL-B sont majoritaires et représentent 75%-80% des cas (3-5). Leur incidence en Europe est estimée à 1,1 / 100 000 habitants (6) et 1,4 / 100 000 aux Etats Unis où 4930 cas ont été diagnostiqués en 2016 (3).

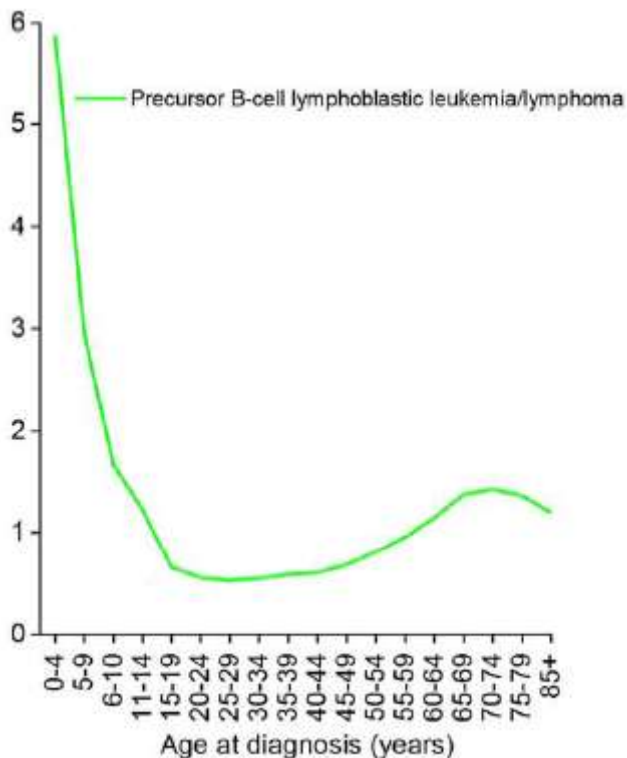


Figure 1 : Répartition des taux d'incidence de LAL-B en fonction de l'âge au diagnostic.

D'après Teras et al., CA CANCER J CLIN, 2016 (3)

L'incidence suit une répartition bimodale avec un principal pic situé dans la petite enfance, entre 0 et 4 ans, et un second pic aux alentours de 75 ans ainsi que représenté en *figure 1* (3,7,8).

B) Diagnostic et classifications

Le diagnostic est le plus fréquemment évoqué face à un tableau de pancytopenie associé ou non à une blastose circulante. Les atteintes extramédullaires habituellement rencontrées incluent le syndrome tumoral (adénopathies, hépato-splénomégalie) fréquent (2/3 des patients) et habituellement modéré, l'atteinte osseuse douloureuse (10%), l'envahissement neurologique à type de méningite tumorale ou d'atteinte des nerfs crâniens (5% des cas), qui est systématiquement recherché par ponction lombaire et analyse cytologique du liquide céphalo-rachidien, ainsi que l'atteinte testiculaire (1%) (9).

Le diagnostic est établi par la présence de 20% ou plus de lymphoblastes médullaires au myélogramme. Le caractère lymphoïde B des blastes est avéré par cytométrie de flux (CMF), les blastes exprimant plusieurs marqueurs spécifiques dont CD19, CD22, CD79a et CD10 (10,11). Parmi eux, CD19 est d'une importance notable car utilisé comme cible thérapeutique (cf ci-après). Enfin, la CMF par l'étude du CD10, des chaînes μ intra-cytoplasmiques, et des immunoglobulines de surface, permet de classer les LAL-B en sous-types selon leur stade de maturation (12).

Au diagnostic, la recherche sur blastes d'anomalies cytogénétiques (caryotype et FISH) ainsi que la biologie permet de classer en sous-types de

pronostics divers et d'adapter le traitement. Ainsi, la classification WHO 2016 isole le sous-groupe des LAL-B dites avec anomalies cytogénétiques récurrentes (figure 2) (2). Parmi ces formes, il est indispensable d'identifier la LAL-B avec translocation t(9;22)(q34.1;q11.2) aussi nommée LAL à chromosome philadelphie (LAL-phi) qui aboutit au réarrangement BCR-ABL1. Cette anomalie cytogénétique est présente chez près de 25% des adultes et 3-5% des enfants atteints de LAL-B et est associée à un pronostic plus sévère (13,14). Sa thérapeutique est aussi différente car accessible à un traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) (15,16).

WHO myeloid neoplasm and acute leukemia classification
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Acute leukemias of ambiguous lineage
Acute undifferentiated leukemia
Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
MPAL with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
MPAL, B/myeloid, NOS
MPAL, T/myeloid, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) <i>IL3-IGH</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, <i>BCR-ABL1</i> -like
Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>IAMP21</i>
T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Figure 2 : Classification OMS 2016 des leucémies aiguës lymphoblastiques.

Au sein des LAL-B sont isolées les formes avec anomalies génétiques récurrentes dont les LAL-B avec t(9;22)(q34,1 ;q11.2);BCR-ABL1. D'après Arber et al., Blood, 2016 (2).

Enfin la biologie moléculaire peut identifier des réarrangements des gènes des immunoglobulines qui permettront un suivi de la réponse au traitement par PCR quantitative en temps réel (RT-qPCR) ou séquençage de nouvelle génération (NGS). Ce concept nommé minimal residual disease (MRD) est fortement associé au pronostic (17,18). Dans les rares cas où aucun réarrangement n'est individualisé, et pour permettre l'obtention d'un résultat plus rapide, la MRD s'évalue aussi en CMF par la recherche d'immunophénotype associé à la leucémie (LAIP) (19). Enfin il peut être recherché par RT-qPCR la présence de transcrits de fusion tels BCR-ABL1 (19).

C) Traitement

Le traitement de première ligne fait appel à des protocoles de polychimiothérapie intraveineuse dont les molécules principales sont : stéroïdes, vincristine, L-asparaginase et anthracyclines (20,21). Le traitement est articulé en phases d'induction, de consolidation et d'entretien et s'étale sur une durée totale de 2 ans à 2 ans et demi. Lors de ces différentes phases est administrée une prophylaxie (ou un traitement si envahissement au diagnostic) des atteintes neuroméningées par injections intrathécales de chimiothérapie. Associant classiquement hydrocortisone, aracytine et méthotrexate, la chimiothérapie intrathécale a supplanté l'irradiation encéphalique prophylactique (21). L'usage d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) se discute en traitement de consolidation, au cas par cas, comme nous le verrons ci-après.

Le traitement des formes LAL-phi diffère par l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant la protéine de fusion BCR-ABL (22–24) et l'emploi plus large de l'allogreffe en consolidation (cf ci-après).

Les protocoles de première ligne permettent la guérison de plus de 80% des enfants (25). Chez l'adulte le pronostic est plus sombre bien qu'il ait été amélioré par l'utilisation de protocoles dits « d'inspiration pédiatrique » c'est-à-dire basés sur les mêmes principes que ceux administrés aux enfants. On peut notamment citer l'utilisation fréquente d'asparaginase, l'administration répétée de cytotoxiques non myélosuppresseurs (vincristine, stéroïdes), l'emploi de hautes doses de méthotrexate ou encore la prévention précoce et répétée des rechutes neuro-méningées par chimiothérapie intrathécale (20). Ces protocoles ont permis l'obtention de taux de rémission supérieurs à 85-90% mais de moins bons taux de guérison comparativement à l'enfant (20).

Les formes de pronostic plus sévère (décrites ci-après) et les rechutes font appel à des immunothérapies. En premier lieu l'allogreffe de moelle demeure la pierre angulaire du traitement de consolidation visant à prévenir les rechutes. Plus récemment, d'autres thérapies ont vu le jour, dont le blinatumomab.

II / Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

A) Principes généraux en hémopathie maligne

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une thérapie visant au remplacement des cellules hématopoïétiques pluripotentes d'un patient, et ainsi de son système immunitaire, par le greffon d'un donneur.

On doit à E. Donnall Thomas la réalisation des premières allogreffes de CSH à la fin des années 50 (26,27). Depuis, cette procédure a pris un essor considérable et chaque année environ 20 000 allogreffes de CSH sont réalisées en Europe (28).

Dans plus de 85% des cas, l'indication est le traitement d'une hémopathie maligne (28,29). L'allogreffe possède un effet antitumoral qui lui est propre et nommé « effet du greffon contre la leucémie » (Graft versus Leukemia : GVL) (30), médié notamment par les lymphocytes T allogéniques (31).

Plusieurs étapes clés de l'allogreffe méritent d'être introduites ici.

En premier lieu, le choix du donneur est fondamental. Il repose sur la compatibilité des antigènes leucocytaires humains (HLA) codés sur le bras court du chromosome 6 (32). Si la référence est le donneur familial (frère ou sœur) « géno-identique », c'est-à-dire ayant hérité des mêmes allèles de gènes codants pour les molécules du système HLA de classe I et II que le malade, celui-ci n'est disponible que pour moins de 30 % des patients (33). Pour les autres, il est

possible de rechercher un donneur non apparenté inscrit sur le registre international des donneurs volontaires de moelle dit « phénoïdétique », dont le typage HLA montre une compatibilité pour les 3 molécules de classe I : HLA-A, -B, -C et les HLA de classe II : HLA-DRB1 et -DQB1.

D'autres types de greffes dites « alternatives » ont été développés : greffes à partir d'un donneur non apparenté présentant une incompatibilité HLA, greffes d'unité de sang placentaire (où les cellules souches ont été collectées à partir du sang contenu dans le cordon ombilical d'un nouveau-né et cryopréservées au sein des banques de sang de cordon) et plus récemment greffes haplo-identiques réalisées à partir d'un donneur familial ne possédant qu'une copie identique du locus HLA mais faisant appel à des stratégies particulières visant à réduire l'alloréactivité du greffon (32).

Historiquement, le greffon est recueilli à la faveur d'un prélèvement de moelle osseuse en crête iliaque, sous anesthésie générale, au bloc opératoire. Il est aujourd'hui plus souvent collecté par aphérèse à partir du sang périphérique après administration au donneur d'un traitement dit de « mobilisation » des CSH par facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) (28,34,35). La réinjection au receveur se fait par voie intraveineuse. Cela est permis par la capacité intrinsèque des CSH à rejoindre les niches hématopoïétiques de la moelle osseuse, nommée « homing » (36).

La bonne prise du greffon est assurée par le conditionnement à base de chimiothérapie et/ou radiothérapie, administré les jours précédant la réinjection du greffon. On classe les conditionnements, selon leur intensité (37), en 3 groupes :

- Myéloablatifs standard (MAC) : censés ne pas permettre de reconstitution hématologique autologue en l'absence de transplantation. Parmi les principaux conditionnements MAC on retrouve l'association irradiation corporelle totale (ICT) 12 Gray - cyclophosphamide ou busulfan 3,2 mg/Kg/ pendant 4 jours - cyclophosphamide.

- D'intensité réduite (RIC) : conditionnements intermédiaires, compatibles avec une reconstitution hématologique autologue en l'absence de transplantation. On retrouve parmi ces conditionnements ceux basés sur l'association entre la fludarabine et des doses moindres de busulfan ou d'ICT.

- Non-myéloablatifs (NMA) : conditionnements les moins intenses

Une forte intensité de conditionnement permet une meilleure prise de greffe et une activité anti-tumorale plus importante mais est associée à une plus forte toxicité, responsable d'une plus grande morbi-mortalité. Le développement des conditionnements à intensité réduite a notamment permis d'élargir la faisabilité de l'allogreffe de moelle à des populations plus âgées et vulnérables (38).

Enfin, le conditionnement d'allogreffe n'est pas uniquement basé sur la chimiothérapie ou la radiothérapie. Le sérum anti-lymphocytaire (SAL) est une préparation de gamma-immunoglobulines (IgG) polyclonales isolées à partir de sérums de lapins immunisés par des thymocytes humains (39). Une fois réinjecté au patient, le SAL de lapin permet une déplétion lymphocytaire T, qui en raison de

la longue demi-vie du SAL, est prolongée et prévient le risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) notamment chronique (voir ci-après) (40,41).

B) Complications de l'allogreffe

Il convient de citer ici les complications post allogreffe qui sont responsables d'une morbi-mortalité notable.

En premier lieu les complications infectieuses débutent dans les suites immédiates du conditionnement où l'aplasie radio- ou chimio-induite entraîne un risque majeur d'infection bactérienne et fongique (candidose et aspergillose invasive). Cependant les patients allogreffés sont également menacés par d'autres pathogènes : virus (famille des herpesviridae notamment), pneumocystose ou encore toxoplasmose (42). Le risque d'infection à ces derniers persiste dans le temps et suit la récupération lymphocytaire T. Cette dernière est altérée par l'involution thymique due à l'âge du receveur et par les complications immunologiques (GVH) ainsi que l'immunosuppression médicamenteuse qui en découle (43).

En second lieu la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) survient lorsque les lymphocytes T originaires du greffon prennent pour cible les tissus sains du receveur. Les facteurs de risque principaux sont l'existence d'une ou plusieurs incompatibilités HLA, la présence d'un donneur non apparenté ou encore l'utilisation de CSP (44). La GVH est par ailleurs systématiquement prévenue par un traitement immunosuppresseur (notamment à base d'anticalcineurine et d'antimétabolites) et débuté dès l'étape du conditionnement.

On distingue 2 formes de GVH :

- La GVH aiguë (GVHa) qui survient classiquement avant 100 jours post greffe et affecte préférentiellement 3 organes : la peau (dont l'atteinte typique est un rash maculo-papuleux érythémateux débutant au niveau du visage ou à localisation palmo-plantaire), le tube digestif (diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, iléus, hémorragie digestive) et le foie (cholestase ictérique, cytolyse) (45,46). La classification de Glucksberg présentée en annexe I permet de grader la GVHa (47,48). On estime habituellement que 40% des patients présenteront une GVHa (49) mais certaines séries ont montré une incidence pouvant atteindre 80% (44). On considère que la GVHa est responsable de 15 à 20% des décès post-allogreffe (46).

- La GVH chronique (GVHc) atteint 30 à 70% des patients et survient habituellement lors de la première année post greffe et notamment lors du sevrage du traitement prophylactique (44,50). Moins stéréotypée dans sa présentation que la GVHa, elle touche plus largement l'ensemble des organes du receveur et mime cliniquement la symptomatologie des maladies auto-immunes (51). Des critères diagnostiques ont été établis par la conférence de consensus du National Institutes of Health (NIH) de 2005 (52) et actualisés en 2014 (53). Ils sont rapportés en annexe II. La GVHc peut être limitée à un seul organe ou être extensive. La GVHc est une des causes principales de morbi-mortalité à long terme après allogreffe (54–56).

Finalement, la rechute de l'hémopathie primitive reste une des causes principales de mortalité post-transplantation (55). La survenue de rechute est intimement liée à une reconstitution immunitaire, notamment lymphocytaire T,

défaillante (57–59). Des techniques visant à renforcer cette reconstitution ont été proposées, comme nous le verrons ci-après.

C) Greffe et LAL

1. Historique et épidémiologie

A la fin des années 70, E. Donnall Thomas publiait les premières séries de patients allogreffés pour une LAL (60). Depuis, la greffe de moelle dans cette indication s'est développée. En 2018, la société européenne de greffe de moelle (The European Society for Blood and Marrow Transplantation : EBMT) recensait au sein de ses centres près de 3000 allogreffes dont environ 1800 en première rémission complète (RC) (28).

En France, les indications actuellement reconnues d'allogreffe en première RC de LAL-B chez l'adulte sont les critères de haut risque définis par le protocole GRAALL 2005. On en distingue deux types. Premièrement, les facteurs liés à la LAL-B : hyperleucocytose (définie par la présence de plus de 30 000 leucocytes /mm³ de sang au diagnostic), atteinte initiale du système nerveux central ainsi que plusieurs anomalies cytogénétiques ou phénotypiques : absence d'expression CD10, caryotype complexe (≥ 5 anomalies), caryotype haploïde ou near-triploïde, translocation t(4;11) / MLL-AF4 (ou autre anomalie de MLL), translocation t(1;19) / E2A-PBX1 et enfin la translocation t(9;22) / BCR-ABL1. Deuxièmement les facteurs liés à la réponse au traitement : cortico-résistance, chimio-résistance (évaluées respectivement après 8 jours de corticothérapie et chimiothérapie) et obtention d'une première RC tardive (absence de RC en fin d'induction avec

nécessité d'une cure de rattrapage) (61).

Cependant ces critères tendent à devenir obsolètes puisque les protocoles thérapeutiques en cours (GRAALL 2014 chez l'adulte, CAALL-F01 en pédiatrie) restreignent les indications de greffe aux patients mauvais répondeurs en se basant sur la MRD (réalisée notamment à J35), exception faite des LAL-B phi.

En situation de rechute, une allogreffe, si faisable, est proposée à tous les patients adultes. Moins systématique en pédiatrie, elle se discute en fonction de plusieurs critères et notamment le délai de rechute, la réponse au traitement de rattrapage et certaines anomalies cytogénétiques (62).

Le développement de nouvelles thérapies avec en premier lieu l'essor de la thérapie cellulaire et génique par lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (CAR-T cells) bouleversera sans aucun doute les indications d'allogreffe dans les années à venir. A ce jour cependant, l'allogreffe demeure le seul traitement curateur pour un nombre non négligeable de patients (63).

2. Particularités

Dans le cadre de la leucémie aiguë lymphoblastique, l'existence d'un important effet GVL a été montré par les études ayant évalué l'impact de la GVH dans le pronostic des patients. En effet, ceux qui présentent une GVH aiguë ou chronique voient une réduction marquée de leur risque de rechute (64,65). De même, une GVH limitée apporte un bénéfice net en survie globale (65).

Si la greffe à partir d'un donneur familial géno-identique reste la référence, tous types de greffes alternatives peuvent être réalisés y compris des greffes haplo-identiques (66–68). Chez les patients pédiatriques et les adultes jeunes, les conditionnements sont préférentiellement myéloablatifs avec un bénéfice montré à l'ICT (69,70). Chez les sujet âgés ou avec comorbidités, des conditionnements RIC basés sur la fludarabine sont préconisés (71).

3. Pronostic – cas des rechutes post allogreffe

L'évolution de la survie des malades après allogreffe doit s'interpréter au regard de l'amélioration des protocoles initiaux de traitement. *Dhédin et al*, ont évalué le pronostic des adultes transplantés à l'ère des protocoles d'inspiration pédiatrique. La survie globale atteignait 69,5% et la survie sans progression 64,7% chez les patients allogreffés en première rémission complète, au sein des essais thérapeutiques GRAALL-2003 et GRAALL-2005 (essais majoritairement suivis par les centres français ainsi que plusieurs centres belges et suisses) (72). Ces chiffres apparaissent très bons, notamment en comparaison des travaux réalisés sur des cohortes antérieures (73,74) et sont bien supérieurs à ceux obtenus en deuxième rémission complète (75).

Cependant les rechutes post allogreffe de leucémie aiguë lymphoblastique sont de pronostic très défavorable. Chez les patients adultes, un travail publié en 2012 et conduit sous l'égide de l'EBMT montrait que 63% des patients échappent à tout traitement de rattrapage et n'obtiennent pas de nouvelle rémission (76). La médiane de survie globale après rechute est inférieure à 6 mois tant chez l'adulte que chez l'enfant (76–78). La chimiothérapie seule n'est pas une solution de

rattrapage efficace (4,78). De même le bénéfice d'une seconde allogreffe est controversé. Cette stratégie est probablement curatrice uniquement en cas de rechute tardive (plus de 12 mois) après la première allogreffe, et si une nouvelle RC est obtenue (79–82). Ainsi, devient-il nécessaire d'identifier des stratégies alternatives de rattrapage.

III / Injections de lymphocytes du donneur

L'injection au receveur d'allogreffe de lymphocytes (DLI), prélevés au préalable chez le donneur par cytophérèse a été développée à la fin des années 1980 par Slavin et Kolb (83,84). Dotées d'un potentiel immunologique permettant un effet GVL les DLI sont indiquées en cas de prise de greffe incomplète (chimérisme partiel donneur) ou pour prise en charge des rechutes post-allogreffe (85). De même des DLI sont parfois utilisées à visée préventive chez des malades à haut risque de rechute (86,87). Dans le cadre des rechutes post allogreffe de LAL, un effet anti-leucémique a été montré par plusieurs auteurs (88,89). Le taux de réponse est cependant inférieur à 30% (90,91) avec des durées de réponse courtes (92,93). En outre, cette procédure expose les patients traités au risque de GVH (94) dont l'incidence est estimée à 20-60% pour la GVHa et 30-60% pour la GVHc (95,96). La GVH causerait la mort d'environ 5 à 10% des patients traités par DLI (95). La seconde complication notable est l'aplasie médullaire dont l'incidence, bien qu'en diminution, et actuellement faible, a été rapportée jusqu'à 25% dans certaines séries (96). Ces complications sévères imposent que l'intérêt des DLI soit évalué en termes de balance bénéfice-risque.

La Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) émet régulièrement des recommandations pour la mise en pratique des DLI (97,98). Afin de limiter la survenue de GVH, celles-ci sont prescrites en escalade de dose avec une dose initiale $< 1 \times 10^8$ CD3/Kg de poids du receveur (99). Les injections sont habituellement espacées de 6 à 8 semaines et poursuivies en l'absence de survenue de GVH.

IV / Blinatumomab

A) Généralités – mécanisme d'action

Le blinatumomab est un anticorps thérapeutique murin bispécifique. Il s'agit d'une protéine de fusion de 55 KDa composée de deux fragments variables (Fv) simple chaîne dirigés contre les antigènes humains CD3 et CD19 et joints entre eux par une liaison glycine-sérine (100) (figure 3). Par sa fraction anti-CD3, le blinatumomab active les lymphocytes T cytotoxiques CD3+ du patient. La fraction anti-CD19 rapproche les cellules tumorales CD19+, qui sont ainsi reconnues et éliminées par les lymphocytes T cytotoxiques autologues du sujet (101–103). Le blinatumomab agit ainsi comme un « Bispecific T cell Engager (BiTE) » (figure 4).

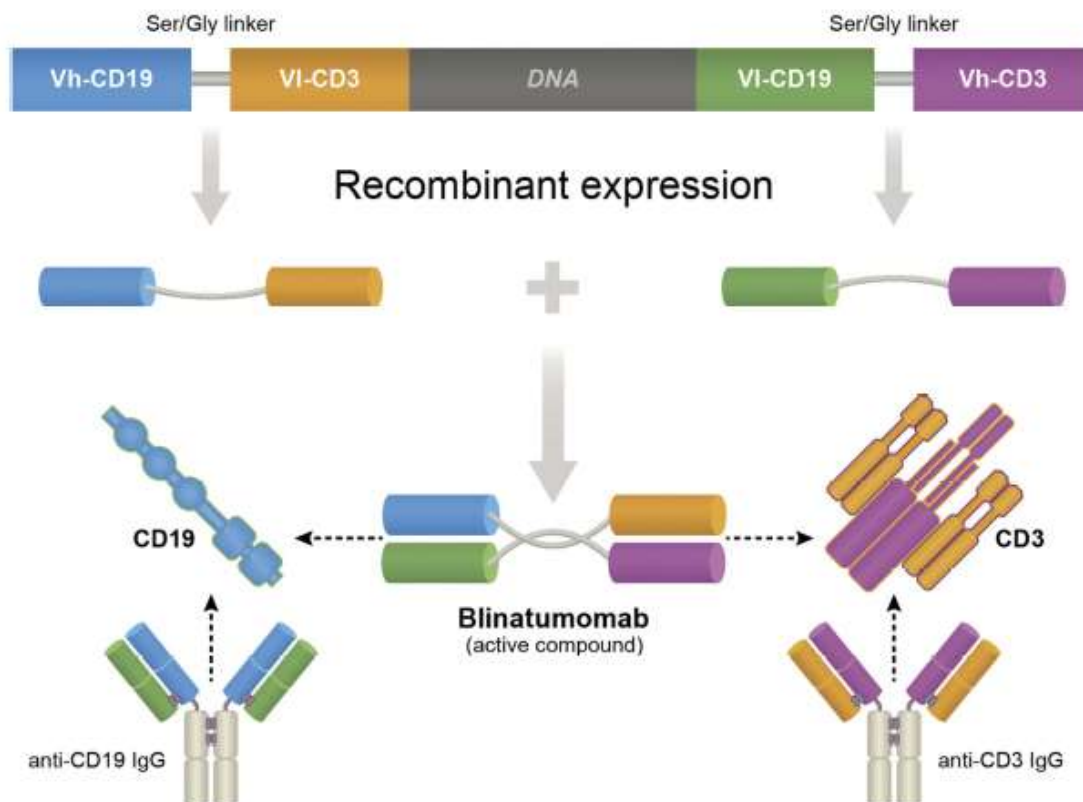


Figure 3 : Structure du blinatumomab.

D'après Franquiz et al., *Biologics*, 2020 (104)

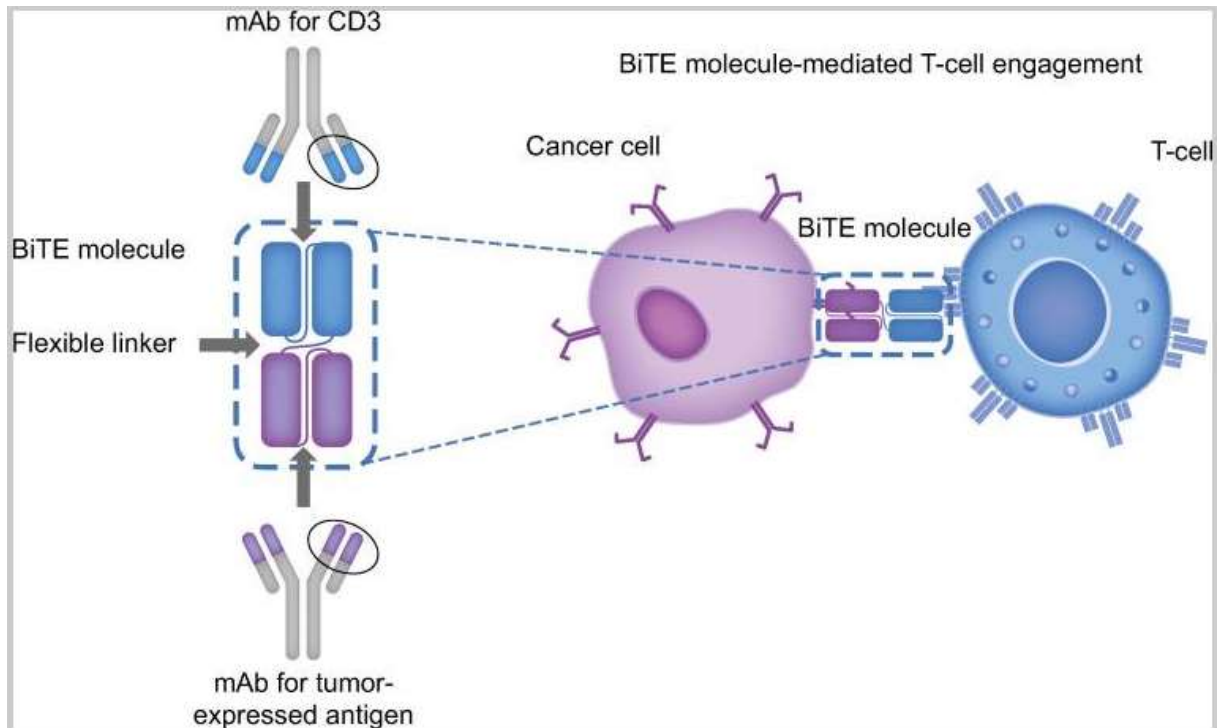


Figure 4 : Mécanisme d'action des « Bispecific T cell Engager ».

D'après Viardot et al., *Ann Hematol*, 2020 (105)

CD19 est une glycoprotéine membranaire de 95kDa de la superfamille des immunoglobulines qui, agissant au sein du complexe corécepteur des cellules B, amplifie la signalisation du récepteur de cellules B (106). Son rôle est crucial pour l'activation et le développement lymphocytaire B ainsi que pour la réponse à l'antigène comme l'ont montré les travaux sur lignées murines déficientes (107,108). CD19 est exprimé par l'ensemble de la lignée B depuis les progéniteurs jusqu'au moins une partie des plasmocytes (109). Son expression est cependant restreinte en situation physiologique à la lignée B (106,110). En situation tumorale, et dans le cadre spécifique de la LAL-B, CD19 est une cible intéressante. Ce marqueur est exprimé dans la quasi-totalité des cas et cela indépendamment de considérations comme le sous-type phénotypique ou les marqueurs

cytogénétiques associés. Raponi *et al.*, rapportent ainsi une série de 451 LAL-B, où toutes expriment le CD19 en cytométrie de flux (111). Au vu de ces éléments, diriger l'activité cytotoxique lymphocytaire T du blinatumomab contre les cellules exprimant CD19 apparaît intéressant en termes d'efficacité et de sécurité.

B) Modalités d'administration

Le blinatumomab s'administre par voie intraveineuse continue (IVC). Chaque cycle est composé de 28 jours de perfusion continue suivis d'une période de pause de 14 jours sans traitement, soit une durée totale de 42 jours par cycle (6 semaines).

Lorsque le blinatumomab est administré à un patient en rémission cytologique mais avec MRD positive, il convient d'administrer 1 cycle d'induction et jusqu'à 3 cycles additionnels de consolidation à la dose fixe de 28 μ g/j (15 μ g/m²/j pour les patients de moins de 45 Kg). En traitement des LAL-B en rechute ou réfractaires, il est recommandé de réaliser 2 cycles d'induction puis 3 de consolidation. Lors du premier cycle, la posologie est débutée à 9 μ g/jour (5 μ g/m²/j pour les patients de moins de 45 Kg) les 7 premiers jours de traitement puis majorée, en l'absence d'effet secondaire, à 28 μ g/j (15 μ g/m²/j pour les patients de moins de 45 Kg) de J8 à J28. Le second cycle d'induction et les 3 cycles de consolidation voient une posologie fixe de 28 μ g/j (15 μ g/m²/j pour les patients de moins de 45 Kg). A la suite de la phase de consolidation, jusqu'à 4 cycles de maintenance peuvent être proposés. Ceux-ci sont similaires aux cycles de consolidation hormis une période de pause sans traitement plus longue de 56 jours.

Une prémédication par corticothérapie (dexaméthasone) est administrée avant chaque début de cycle, avant augmentation de posologie ou en cas de reprise de traitement après une pause de plus de 4 heures ; et cela afin d'éviter les effets secondaires notamment de type syndrome de relargage cytokinique, comme décrits ci-après.

L'administration est débutée sous contrôle médical et les patients sont hospitalisés au minimum les 9 premiers jours du premier cycle et 2 jours lors de l'initiation des cycles suivants. Le traitement IVC est en dehors de ces périodes poursuivi au domicile. Une réévaluation comprenant au minimum hémogramme, myélogramme et étude de la MRD sur moelle est habituellement proposée au terme du premier cycle.

C) Efficacité du blinatumomab pour prise en charge des LAL-B en rechute ou réfractaires

Plusieurs essais cliniques ont montré l'efficacité du blinatumomab en monothérapie. En 2011 est publié un essai thérapeutique de phase II ayant inclus 21 patients avec MRD positive ou en rechute après traitement d'induction ou de consolidation. Parmi eux, 16 patients répondent. La probabilité de survie sans rechute (RFS), après un délai d'observation médian de 405 jours, est estimée à 78% (112). Les données actualisées en 2012 indiquent que le contrôle de la maladie se poursuit avec une RFS chez les 16 répondeurs de 61% à 33 mois (113).

Par la suite, Topp, rapporte 2 essais de phase II ayant inclus respectivement 36 et 189 patients en rechute ou réfractaires (114,115). Le taux de RC, critère principal de ces essais, était respectivement de 69% et 43%, indiquant une efficacité du blinatumomab dans cette indication. Bien que plus faibles, des taux intéressants de RC de 35,6% ont été montrés dans l'essai de phase II ALCANTARA conduit sur 45 patients avec une LAL phi et réfractaire à au moins un ITK (116).

Ces données d'efficacité étaient ensuite confirmées par l'essai thérapeutique multicentrique de phase III, TOWER, qui a randomisé 405 patients, en rechute ou réfractaires, entre 2 bras de traitement : soit le blinatumomab en monothérapie, soit un protocole de polychimiothérapie conventionnelle dont les modalités étaient laissées à l'appréciation du clinicien. Une allogreffe de consolidation pouvait être réalisée à tout moment du traitement sur avis de l'investigateur. Les auteurs montraient une amélioration statistiquement significative de la survie globale (majorée de 4 à 7,7 mois), critère de jugement principal de l'étude. De même, les taux de RC (25% pour le groupe chimiothérapie et 44% pour le groupe blinatumomab) et la survie sans événement (estimée à 6 mois à 12% pour les patients ayant répondu à la chimiothérapie et 31% pour les patients ayant répondu au blinatumomab) étaient statistiquement meilleurs (117).

Bien entendu, ces résultats ne cachent pas que le blinatumomab n'est pas à lui seul, la solution pour l'ensemble des patients et des associations de traitements sont à l'étude avec plusieurs essais en cours (104).

Le blinatumomab s'impose donc comme un membre de l'arsenal thérapeutique visant au traitement des LAL-B chimio-réfractaires. Son utilisation a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA), l'agence européenne du médicament (EMA) et fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) française pour le traitement des adultes et des enfants ayant une LAL-B exprimant CD19, en rechute ou réfractaire. La FDA et l'EMA valident de plus son utilisation en cas de rémission cytologique mais avec une MRD positive (118,119).

D) Le blinatumomab en traitement des rechutes post-allogreffe de LAL-B

Comme précisé plus en amont, le contexte de rechute post allogreffe est une situation particulièrement critique. Il serait donc licite de proposer le blinatumomab dans cette indication particulière. A ce jour, peu de travaux décrivent spécifiquement le devenir des patients en rechute post-allogreffe et traités par blinatumomab. Une étude est cependant notable. En 2019, Stein *et al.*, publient l'analyse du sous-groupe de 64 patients qui, traités par blinatumomab au sein de l'essai de phase II de 2015 (cité ci-dessus) (115), avaient été antérieurement allogreffés. Le taux de RC évalué après 2 cycles de traitement était de 45% et comparable à celui de la population non préalablement allogreffée. Soixante-six pour cent des patients en RC présentaient de plus une MRD négative. La survie globale de l'ensemble du sous-groupe était estimée à 36% et 18% à respectivement 1 an et 3 ans (120). Au vu du pronostic historiquement péjoratif de cette situation, les résultats (et notamment en termes de taux de réponse) apparaissent encourageants. Ils méritent cependant d'être confirmés par d'autres séries.

E) Toxicités notables du blinatumomab

Le blinatumomab présente un profil de toxicité particulier. Les effets secondaires notables sont le syndrome de relargage cytokinique (CRS) et les effets indésirables neurologiques, hématologiques et hépato-digestifs.

Redouté en premier lieu, le syndrome de relargage cytokinique correspond à une réaction systémique impliquant la production de cytokines telles qu'Interleukine (IL)-6, Interféron (IFN)- γ ou encore IL-10 (121). Il se présente comme une fièvre avec frissons ou céphalées, pouvant évoluer vers la défaillance hémodynamique et respiratoire (122). Biologiquement, les examens de routine montrent un profil inflammatoire avec une majoration des biomarqueurs telle que la C-réactive protéine (CRP) ou la ferritine (123). Lorsque le blinatumomab est administré chez des patients en rechute ou réfractaires, le CRS survient dans environ 15% des cas avec 2-6% de grade 3-4 % (122). Il est par ailleurs établi que la sévérité est corrélée à la masse tumorale et survient par conséquent au premier cycle (123). Le CRS est prévenu par l'augmentation progressive de dose au premier cycle ainsi que par l'administration d'une prémédication systématique par dexaméthasone à l'initiation et au changement de posologie comme cela est décrit au *paragraphe IV. b « Modalités d'administration »*. Cette corticothérapie permet en outre une réduction de la masse tumorale (123). Le traitement du CRS sévère et constitué impose l'arrêt temporaire de la perfusion et l'administration répétée de dexaméthasone. Les formes graves justifient le recours à la réanimation pour un support respiratoire ou hémodynamique par amines vasopressives. De manière exceptionnelle, des CRS réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles ont nécessité l'emploi de l'anticorps monoclonal thérapeutique : tocilizumab (124).

Les effets secondaires neurologiques les plus fréquents incluent : tremblements, vertiges, confusion et tableaux d'encéphalopathie. Ils surviennent préférentiellement lors du premier cycle et l'incidence des atteintes de grade III ou supérieur est estimée entre 13 et 17% (125). La physiopathologie de ces atteintes reste à ce jour largement incomprise (122). Une rupture de la barrière hémato-encéphalique permettant un relargage cytokinique au niveau du système nerveux central pourrait en être la cause (126,127). Des facteurs de risque d'événements indésirables neurologiques ont été identifiés : âge > 65 ans, origine ethnique non caucasienne, traitement de rattrapage avant blinatumomab constitué de plus de 2 lignes et antécédent d'événement neurologique (117,125,128). A contrario, l'apparition d'un événement neurologique ne semble pas corrélée à celle d'un CRS (125). La corticothérapie est la pierre angulaire permettant la prévention et le traitement des événements neurologiques constitués (122). La perfusion de blinatumomab est suspendue en cas d'atteinte de grade 3 ou supérieur.

La toxicité hématologique du blinatumomab, indépendamment de celle causée par l'hémopathie, est décrite. Ainsi, le risque de neutropénie a intéressé 38% des patients recevant le blinatumomab inclus dans l'essai TOWER (117). Il est cependant statistiquement plus faible que chez les patients en rechute ou réfractaires recevant un rattrapage par polychimiothérapie (129). La neutropénie expose au risque d'infections bactériennes et fongiques sévères. Il convient de garder à l'esprit que les infections, bien qu'effet indésirable peu spécifique du blinatumomab, sont la première cause de mortalité sous traitement (130) et la première raison d'arrêt de thérapeutique dans l'essai TOWER (117). De même le risque de thrombopénie secondaire au blinatumomab est connu mais reste

moins qu'en cas de rattrapage par chimiothérapie (129).

Les atteintes digestives et hépatiques comprennent des cytolyses, des troubles gastro-intestinaux et de très rares cas de pancréatite aiguë (129).

Enfin des syndromes de lyse tumorale peuvent survenir chez des patients avec forte masse tumorale.

Ces effets secondaires et leur classification selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 de novembre 2017 sont détaillés dans l'annexe III (131).

V / Rationnel de l'étude

Ainsi le blinatumomab exerce une action anti-tumorale dirigée contre les blastes de leucémie aiguë lymphoblastique en engageant une réponse lymphocytaire T. La reconstitution lymphocytaire T étant généralement altérée dans le cadre des rechutes post allogreffe, un apport de lymphocytes T via DLI pourrait renforcer l'effet anti-tumoral du blinatumomab.

VI / Objectif

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du blinatumomab et de son association aux injections de lymphocytes du donneur pour la prise en charge des rechutes post-allogreffe de leucémie aiguë lymphoblastique B.

Le critère de jugement principal est la survie globale à 2 ans.

Les critères de jugement secondaires sont la meilleure réponse après traitement, la survie sans progression, la rechute, l'apparition de GVH et les effets secondaires hors GVH.

ARTICLE

Respectant le format « thèse d'article », la section suivante est issue d'un
manuscrit en langue anglaise.

Blinatumomab and donor lymphocyte infusion in ALL patients relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation:

A study of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC).

Paul Chauvet¹, Annalisa Paviglianiti², Myriam Labopin², Ibrahim Yakoub-Agha^{1,3} and Eolia Brissot².

1- CHU de Lille, Maladies du Sang, Univ Lille, 59000 Lille, France,

2- Hôpital Saint-Antoine, Service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire, Sorbonne Université, 75000 Paris, France.

3- CHU de Lille, Univ Lille, INSERM U1286, Infinite, 59000 Lille, France.

Corresponding author: Paul Chauvet and Eolia Brissot

Running title: Blina plus DLI in relapsed ALL allo-HCT patients.

N° of words: 3052

N° of tables: 6

N° of figures: 1

Key words: blinatumomab, DLI, donor lymphocyte infusion, post-transplant relapse, ALL, acute lymphoblastic leukemia

Abstract

Introduction: Post-transplant relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL) is associated with poor outcome. We evaluated the combination of blinatumomab (blina) and donor lymphocyte infusion (DLI) in this indication.

Method: We conducted a multicenter retrospective analysis in 60 patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and received blina with or without DLI as a salvage therapy after post-transplant relapse.

Results: Fifty-five patients were included in Blina group (n=34) and Blina-DLI group (n=21). Baseline characteristics were comparable. Overall survival (OS) was 45.4 % and 29.4% at 1 and 2 years. One-year and 2-years progression free survival were 35.2% and 21.7%. In multivariate analysis, DLI were not significantly associated with outcome but there was a trend to higher complete response rates and better OS with DLI (p=0.072 and p=0.055). A landmark analysis was conducted on patients alive at day 90 post blina (n=52). Two-years OS rates were 23.1% in the Blina group and 44.2% in the Blina-DLI group (p=0.066). Adverse events were mostly hematological, neurological, and immunological. Adverse events and graft versus host disease rates were similar between groups.

Discussion: Blina is a safe and effective salvage therapy after post-transplant relapse in ALL patients. When associated to DLI, it shows a promising activity without increased toxicity.

Introduction

Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) is still a standard of treatment in a subset of patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)¹. However, post-transplant relapse is associated with poor outcome with a median overall survival (OS) below 6 months^{2,3}. In addition, approximately 60-70% of patients never achieve a second remission⁴. Despite of recent improvements in ALL treatment, therapeutic options for post-transplant relapse remain limited. Especially, chemotherapy alone does not seem to be an effective option as reported in previous studies focusing on this issue^{2,5}.

Over the last decades, donor lymphocyte infusion (DLI) has been used as a salvage therapy after post-transplant relapse in B-ALL patients with a proven antileukemic effect^{6,7}. Nevertheless, the complete response rate does not exceed 30% in prospective studies or systematic reviews, and long-lasting control of the disease is rare⁸⁻¹⁰. In addition, DLI can trigger graft-versus-host disease (GVHD)¹¹ that can be responsible for high incidence of morbidity and mortality. In the same way, second allo-HCT is not always feasible, and outcomes seem to be similar to those observed after DLI^{12,13}.

Blinatumomab (blina), a murine bispecific CD3-CD19 monoclonal antibody acting as a bispecific T-cell engager, has been used in the treatment of refractory/relapsed B-ALL¹⁴. Stein and al. reported the use of blina in B-ALL patients who relapsed after allo-HCT describing a CR rate of 45% with a median relapse free survival of 7 months in responders¹⁵. A few publications reported on

the association of blina and DLI in the literature.

To investigate the safety and efficacy of blina in association with DLI, we conducted a retrospective multicenter study on B-ALL patients who relapsed following allo-HCT.

Methods

Patients and data collection

The study included 60 B-ALL patients who underwent allo-HCT and received blina with or without DLI as a salvage therapy after post-transplant relapse. Only patients who had received at least one cycle of blina were included. Blina and DLI exact modalities were at the discretion of each center. The study did not exclude patients because of treatment modalities. Of note, a cycle of blina consisted of 28 days of continuous intravenous infusion of blina followed by a period of 14 days of wash-out.

The study was conducted between January 2012 and December 2019 in 20 centers belonging to the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). This study was approved by the SFGM-TC scientific board and was conducted in agreement with the declaration of Helsinki. Clinical data were obtained from the ProMISe (Project Manager Internet Server) database. All patients or their legal representative provided written informed consent for the use of their data for clinical research.

Statistical analysis

Complete response (CR) was defined as the presence of less than 5% blasts in the bone marrow with no extramedullary disease (e.g., central nervous system or soft tissue disease) associated with peripheral hematologic recovery.

Minimal residual disease (MRD) response was defined as a CR without any detectable disease, irrespective of the employed marker (e.g., rearranged immunoglobulin gene) or technic (Sanger, polymerase chain reaction, next generation sequencing or multiparametric flow cytometry).

Adverse events (AE) were recorded and classified according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)¹⁶.

GVHD was recorded using the modified Glucksberg criteria for acute GVHD (aGVHD)¹⁷ and the 2014 revised National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference criteria for chronic GVHD (cGVHD)¹⁸.

Patients who received a DLI from 1 month before to 100 days after start of blina were included in the Blina-DLI group. Patient's disease, and transplant-related characteristics for the two cohorts (Blina alone / Blina-DLI) were compared by using χ^2 or Fisher statistics for categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables.

The primary endpoint was OS defined as the time from the start of blina treatment to death or last follow-up. Patients alive at last follow-up were censored. The secondary endpoints were CR after blina, progression-free survival (PFS), relapse/progression, AE and GVHD occurring after blina. CR was defined as the presence of less than 5% blasts in the bone marrow with no extramedullary disease (e.g., central nervous system or soft tissue disease) associated with peripheral hematologic recovery. PFS was defined as survival with no evidence of

relapse or progression. Relapse was defined as the presence of 5% BM blasts and/or reappearance of the underlying disease. Patients who did not experienced CR were considered as relapsed at time of no CR. Patients alive without disease at last follow-up were censored.

Cumulative incidence was used to estimate the endpoints of CR and relapse/progression, death being the competing event. Probabilities of OS and PFS were calculated using the Kaplan–Meier method. Comparison between the 2 groups was performed using extended Cox model including DLI as a time dependent variable. In addition, a landmark analysis was performed for comparison of OS in patients alive at day 90 post blina. Multivariate analysis was adjusted on patient age, patient sex, donor type (matched sibling donor (MSD) vs other), time from allo-HCT to relapse and time from relapse to blina.

Analyses were performed with SPSS 25 (IBM SPSS Statistics for Windows, IBM Corp, Armonk, NY) and R 4.0.3 (R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>) software packages.

Results

Patients and treatment characteristics

Sixty patients receiving blina were identified. Among them, 5 were excluded because of inconsistent or lacking data. The baseline characteristics of patients are reported in Table 1. Thirty-four (62%) patients received blina as a single treatment (Blina group) for relapse while 21 (38%) received blina in association with DLI (Blina-DLI group). There were no significant differences between the two groups in terms of patient and disease characteristics. Male gender accounted for 50% of the patients in the Blina group and 71% in the Blina-DLI group. The age distribution did not significantly differ between the two groups and the pediatric population accounted for 2 (5.9%) and 4 (19%) of Blina and Blina-DLI groups, respectively ($p=0.19$). ALL subtype was Ph positive in 7 (21%) and 7 (33%) patients of the Blina and Blina-DLI groups, respectively. Patients received up to 9 lines of treatment before allo-HCT. Ten patients (18 %) had received blina prior to allo-HCT, 6 (18%) in the Blina group and 4 (19%) in the Blina-DLI group ($p=1$). At the date of allo-HCT, all patients but 2 were in CR, 32 (94%) in the Blina group and 20 (95%) in the Blina-DLI group.

Type of donor and cell source did not significantly differ from the two groups ($p=0.1$ and $p=0.06$ respectively). Forty-one patients (74.5%) received myeloablative conditioning (MAC) regimen while 14 (25.5%) received reduced-intensity conditioning (RIC). MAC was used in 71% of patients in the Blina group and 81% of patients in the Blina-DLI group ($p=0.53$). Total body irradiation (TBI)

was part of the conditioning in 19 (56%) and 14 (70%) patients in Blina and Blina-DLI groups, respectively ($p=0.3$). ATG was used in 26 (76.5%) patients in the Blina group but only in 9 (43%) in the Blina-DLI group ($p=0.012$). After allo-HCT, 45 patients (83%) achieved CR while 9 did not. Post-transplant CR rate was 91% and 70% in patients in Blina and Blina-DLI groups, respectively ($p=0.062$).

As shown in Table 1, prior to B-ALL relapse, 24 patients (43%) developed acute GVHD including 12 (22%) with grade > 2 while 16 (29%) developed chronic GVHD including 7 with extensive form.

Post-transplant and pre-relapse anti-leukemia prophylaxis

Ten patients (20%) received a variety of post-transplant anti-leukemia prophylaxis according to institutional guidelines (i.e., tyrosine kinase inhibitors, prophylactic cranial irradiation and intrathecal chemotherapy injection). Of note, none of the patients received blina before relapse.

Characteristics and management of post-HCT relapse

Disease relapse/progression was only molecular in 5 patients (9%) and overt (hematological) in 49 patients (91%) including 13 patients with extramedullary disease. These rates did not significantly differ between groups ($p=0.86$). Main features of progression/relapse are described in Table 2.

Patients received between 1 to 6 cycles of blina with a median of 1.5 (1-5) cycle in the Blina group and 3 (1-6) cycles in the Blina-DLI group ($p=0.007$). Blina was initiated after a median time of 19 days [IQR 10-63] after relapse. This period was 17 days [IQR 10-43.8] in the Blina group and 22 [IQR 9-72] in the Blina-DLI group ($p=0.3$). Blina was the first salvage therapy administered after allo-HCT in 33 patients (62.3%). This rate accounted for 73.5% of patient in the Blina group and 42% in the Blina-DLI group ($p=0.024$).

DLI was administered after a median time of 43 days [IQR 35-66] after blina initiation.

Outcomes after blina with/without DLI

The median follow-up was 31 [95% CI 14.3-48.3] months. It was 39 [95% CI 28.3-49.0] months in the Blina Group and 22 [95% CI 12.2-31.3] months in the Blina-DLI group ($p=0.16$). CR was obtained in 32/55 (59%) patients including 15 (44%) in the Blina group and 17 (85%) in the Blina-DLI group ($p=0.004$). Of note, more than a half of patients in CR obtained this response after the first cycle (Table 3). Less than 15% of patients only obtained CR after cycle 3 or 4.

Death was reported for 39/55 patients including 27 patients in the Blina group and 12 patients in the Blina-DLI group. Causes of death did not significantly differ between groups ($p=0.75$). Relapse accounted for 77% of death (Table 3). Other causes were infection (11%), GVHD (9%) and hemorrhage (3%).

OS was 45.4 % (31.7-58.1) at 1 years and 29.4 % (17.2-42.7) at 2 years (Table 4). PFS rates were respectively 35.2% (22.3-48.5) and 21.7% (11.2-34.5). At 1 year, 62.7% (47.3-74.7) of patients relapsed or were in progression. At 2 years this rate accounted for 73.5% of patients (58.1-84).

In multivariate analysis, patient age, patient sex, donor type and time from allo-HCT to relapse were not associated with outcome (Table 5). MSD type was associated with significant higher rates of relapse/progression ($p=0.019$) and lower PFS ($p=0.003$) with a trend for lower OS ($p=0.068$).

DLI were not significantly associated with outcome but there was a trend to higher CR rates and better OS with DLI ($p=0.072$ and 0.055 respectively).

A landmark analysis was conducted on patients still alive at day 90 post-blina ($n=52$). Two years OS rates were 44.2% (24.7-79.1) in patients who received blina-DLI and 23.1% (12.2-43.9) in patients who received blina alone ($p=0.066$) (figure 1).

Adverse events and Graft Versus Host Disease after blina/blina-DLI treatment.

Most of identified AE were hematological, neurological, and immunological, including cytokine release syndromes (CRS) (Table 5). AE rates were similar in the two groups (Table 6). Sixteen (29%) patients among the whole cohort experienced hematological AE including neutropenia (15%), anemia (5%) and

thrombocytopenia (9%). Neurological events were reported for 15 (27%) patients and included headache, encephalopathy, and peripheral neuropathy. One third of neurological AE were grade 3 or 4. In 11 patients (20%), immunological disorders were registered. Among them, 4 cases of CRS were diagnosed (7%). Nine (16%) patients experienced infections.

Three patients (9%) developed acute GVHD (aGVHD) after blina while 1 (5%) after blina-DLI (Table 6). All aGVHD cases were grade ≥ 2 . Chronic GVHD (cGVHD) was diagnosed in 6 (18%) patients in the Blina group, including 4 patients (12%) with extensive form. In the Blina-DLI group, cGVHD accounted for 5 patients (24%) including 2 (10%) with extensive form.

Discussion

Post-transplant relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia still represents today a critical condition associated with high mortality rates. In this retrospective study, we investigated the efficacy and safety of blinatumomab, a murine bispecific CD3-CD19 monoclonal antibody, combined or not with DLI in this specific indication.

Firstly, we showed that the use of blina, even as single agent is associated with good response rates. Here, 44% of patients receiving blina alone were in CR. These results are consistent with Stein et al.¹⁵ who found a CR / CR with partial hematologic recovery of peripheral blood counts (CRh) rate of 45% after 2 cycles. Among the whole cohort, OS was 45% and 29% at 1 and 2 years, respectively. In Stein's study, 1-year OS was 36%. Both of these results appear better than those obtained with chemo- or radiation-based salvage therapy even in association with second allo or DLI⁵. Thus, our data confirm that blina represents an effective option for salvage therapy after post-transplant relapse.

Secondly, the combination of DLI to blina seems to enhance its efficacy. Indeed, CR was obtained in 85% of patient in the Blina-DLI group versus 44% in the Blina group ($p=0.004$) We did not show a statistical association between the use of DLI and outcome in multivariate analysis. However, there was a trend to more CR and better OS with DLI ($p=0.072$ and $p=0.055$).

Only a few cases of such combination have been reported in the literature. Durer et al., described a 51-year-old woman who received 4 cycles of blina and 3

DLI. Because of an extramedullary associated disease, she also received subsequent chemotherapy¹⁹. This combined treatment conferred her a more than 14 months complete remission. Ueda et al., reported on the outcome of 4 patients treated concomitantly with blina and DLI. Two of them were still in complete remission after a respective follow up of 7 and 13 months²⁰.

We hypothesized a rationale of such an association. Indeed, blina acts as a T cell engager. By binding patient's CD3-positive cytotoxic T cells, this bi-specific antibody allows them to recognize and finally eliminate CD19-positive ALL blasts²¹⁻²³. Consistent to that, baseline percentage of CD3+ CD8+ effector T cells has been shown to predict response to blina in refractory or relapsed B-ALL patients²⁴. Thus, effectiveness of blina probably depends on T cells recovery after transplant. Moreover, patients relapsing after transplant present a poorer immune reconstitution²⁵⁻²⁷. DLI could provide active T cells to patients in the post-transplant period and counteract T cells low reconstitution.

Thirdly, administration of blina in combination or not with DLI appears to be safe. Indeed, the most common AE were hematological, neurological, infectious and the induction of CRS. These AE are those classically reported in phase 2²⁸⁻³⁰ and phase 3¹⁴ trials evaluating blina in relapsed or refractory B-cell ALL. No grade 5 toxicity has been reported. These AE are also consistent with those described in Stein's study¹⁵. Considering GVHD, only a few data support its induction by blina. Khan and Gul reported a 61-year-old woman with no history of GVHD developing gut and liver GVHD after 2 cycles of blina. In the aftermath, she obtained a complete remission and a 100% positive donor chimerism³¹. In Stein's study, 7 patients in 64 experienced GVHD after post-transplant blina¹⁵. This rate was

substantially lower than in our study. However, the study design in Stein's trial systematically excluded patients with active GVHD or receiving systemic treatment for GVHD prior to blina and could explain the difference.

Interestingly, we did not observe any strong excess of toxicity in the Blina-DLI group. Both aGVHD and extensive cGVHD rates were low in the combined treatment group. Thus, combination appears feasible.

In recent years, treatment of relapse of ALL dramatically changes thanks to several developments. Among them, CAR-T cell therapy is an exciting approach and shows remarkable efficacy in pediatric patients and young adults in clinical trials³². Nevertheless, this therapy is currently restricted to young patients in the United States and Europe. Most of subjects included in the study presented here were older than 25 years and not eligible to CAR T-cell therapy. The broad use of CAR-T cells in adults is also impeded by toxicities such as cytokine release syndrome or CAR-T-cell-related encephalopathy syndrome (CRES)³³ and clinicians must consider economical and organizational issues related to this procedure³⁴. Furthermore, the impact of CAR-T cells in the specific situation of post-transplant relapse of ALL still needs to be investigated. Hua et al. designed a trial to compare outcome in 13 relapsed ALL patients receiving either donor derived CD19 CAR-T cells or DLI. The authors showed significant better CR rates and OS with CAR-T cells but the difference in OS between the two study groups was only 4 months and 23% of patients developed CRS after CAR-T cells³⁵.

Thus, blinatumomab in association to DLI could represent an interesting alternative in transplant patients. As blina is an "off the shelf" therapy, its use appears easier, faster, and cheaper.

This study presents some limitations. Firstly, the low GVHD rates found in the DLI group must be mitigated by the fact that physicians better proposed DLI to patients who did not show signs of GVHD or experienced severe GVHD in the past. Indeed, only 29% of patients presented aGVHD before treatment in the Blina-DLI group versus 53% in the Blina group. Similarly, there was only one case of extensive cGVHD before treatment in the DLI cohort. However, severe aGVHD (grade 2 or more) and cGVHD rates were similar in the 2 study groups.

Secondly, due to its retrospective design we did not control treatment given before, after or in parallel with blina and DLI. These drugs could be regarded here as confusion bias. However, due to the severity of post-transplant relapses, combining therapies is probably needed. For instance, the association of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in case of Ph-positive or Ph-like ALL is attractive and should be considered^{36,37}.

Thirdly, data were lacking about minimal residual disease (MRD) assessment after blina treatment.

Despite the limitations presented above, this study is one of the biggest focusing on the use of blina in combination with DLI for post-transplant relapse of ALL. Its multicentric approach offers us a more representative picture in real life. More studies are needed to determine the exact modalities to combine blina and DLI. Because of the retrospective design of the work presented here, we cannot propose any strong recommendation about the number and the dose of DLI to provide to patients. Consistent with recommendations, a cycle of blina consisted of 28 days of continuous intravenous infusion followed by 14 days off. DLI could be infused at the end of this period just before blina re-administration in order to

enhance their synergy. According to this scheme of administration, lymphocytes will be infused after the end of the first cycle of blina which is at higher risk of toxicities such as CRS. Thus, managing toxicities will be easier for physicians.

In conclusion, the use of blinatumomab in post-transplant relapse of ALL is safe and effective. When associated to DLI, this treatment seems to show a promising activity without increased toxicity.

References

1. Giebel, S. et al. Trends in the use of hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in Europe: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Hematol* 98, 2389–2398 (2019).
2. Roux, C. et al. Outcome after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia: a study by the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplantation* 52, (2017).
3. Kuhlen, M. et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *British Journal of Haematology* 180, 82–89 (2018).
4. Spyridonidis, A. et al. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia* 26, 1211–1217 (2012).
5. Poon, L. M. et al. Outcomes of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 19, 1059–1064 (2013).
6. Liberio, N. et al. Single-center experience suggests donor lymphocyte infusion may promote long-term survival in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* 66, e27950 (2019).
7. Atra, A. et al. Donor lymphocyte infusion for childhood acute lymphoblastic leukaemia relapsing after bone marrow transplantation. *Br. J. Haematol.* 97, 165–168 (1997).
8. Collins Jr, R. et al. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 26, 511–516 (2000).

9. Choi, S.-J. et al. Treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: a prospective study. *Bone Marrow Transplant.* 36, 163–169 (2005).
10. El-Jurdi, N. et al. Efficacy of adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusion in relapsed lymphoid malignancies. *Immunotherapy* 5, 457–466 (2013).
11. Scarisbrick, J. J. et al. A multicentre UK study of GVHD following DLI: Rates of GVHD are high but mortality from GVHD is infrequent. *Bone Marrow Transplantation* 50, 62–67 (2015).
12. Andreola, G. et al. Long-term outcome and prognostic factors of second allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute leukemia in patients with a median follow-up of ≥ 10 years. *Bone Marrow Transplant* 50, 1508–1512 (2015).
13. Ortí, G. et al. Analysis of relapse after transplantation in acute leukemia: A comparative on second allogeneic hematopoietic cell transplantation and donor lymphocyte infusions. *Exp. Hematol.* 62, 24–32 (2018).
14. Kantarjian, H. et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 376, 836–847 (2017).
15. Stein, A. S. et al. Blinatumomab for Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 25, 1498–1504 (2019).
16. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 155 (2017).
17. Przepiorka, D. et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 15, 825–828 (1995).
18. Jagasia, M. H. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 21, 389-401.e1 (2015).
19. Durer, S. et al. Concomitant use of blinatumomab and donor lymphocyte infusion for mixed-phenotype acute leukemia: a case report with literature review. *Immunotherapy*

- 11, 373–378 (2019).
20. Ueda, M. et al. Concurrent blinatumomab and donor lymphocyte infusions for treatment of relapsed pre-B-cell ALL after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 51, 1253–1255 (2016).
21. Dreier, T. et al. Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody. *Int J Cancer* 100, 690–697 (2002).
22. Löffler, A. et al. Efficient elimination of chronic lymphocytic leukaemia B cells by autologous T cells with a bispecific anti-CD19/anti-CD3 single-chain antibody construct. *Leukemia* 17, 900–909 (2003).
23. Hoffmann, P. et al. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *International Journal of Cancer* 115, 98–104 (2005).
24. Wei, A. H. et al. Biomarkers associated with blinatumomab outcomes in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* (2021) doi:10.1038/s41375-020-01089-x.
25. Parkman, R. et al. Successful immune reconstitution decreases leukemic relapse and improves survival in recipients of unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 12, 919–927 (2006).
26. Minculescu, L. et al. Improved Overall Survival, Relapse-Free-Survival, and Less Graft-vs.-Host-Disease in Patients With High Immune Reconstitution of TCR Gamma Delta Cells 2 Months After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Front. Immunol.* 10, (2019).
27. Dekker, L., de Koning, C., Lindemans, C. & Nierkens, S. Reconstitution of T Cell Subsets Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Cancers (Basel)* 12, (2020).
28. Topp, M. S. et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-

free survival. *J Clin Oncol* 29, 2493–2498 (2011).

29. Topp, M. S. et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 32, 4134–4140 (2014).

30. Topp, M. S. et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 16, 57–66 (2015).

31. Khan, M. W. & Gul, Z. Blinatumomab may induce graft versus host leukemia in patients with pre-B ALL relapsing after hematopoietic stem cell transplant. *Clin Case Rep* 4, 743–746 (2016).

32. Maude, S. L. et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N. Engl. J. Med.* 371, 1507–1517 (2014).

33. Neelapu, S. S. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 15, 47–62 (2018).

34. Calmels, B., Mfarrej, B. & Chabannon, C. From clinical proof-of-concept to commercialization of CAR T cells. *Drug Discov. Today* 23, 758–762 (2018).

35. Hua, J. et al. Donor-derived anti-CD19 CAR T cells compared with donor lymphocyte infusion for recurrent B-ALL after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* (2020) doi:10.1038/s41409-020-01140-6.

36. Assi, R. et al. Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With a Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Relapsed Philadelphia Chromosome-positive Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17, 897–901 (2017).

37. King, A. C., Pappacena, J. J., Tallman, M. S., Park, J. H. & Geyer, M. B. Blinatumomab administered concurrently with oral tyrosine kinase inhibitor therapy is a well-tolerated consolidation strategy and eradicates measurable residual disease in adults with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 79, 27–33 (2019).

Figures and Tables

Table 1 Baseline characteristics of patients

ALL, acute lymphoblastic leukemia; allo-HCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; aGVHD, acute graft versus host disease; ATG, anti-thymocyte globulin; blina, blinatumomab; BM, bone marrow; CB, cord blood; cGVHD, chronic graft versus host disease; CR, complete response, DLI, donor lymphocyte infusion; MAC, myeloablative conditioning; MSD, matched sibling donor; MUD, matched unrelated donor, MMUD, mismatched unrelated donor; MRD, minimal residual disease PB, peripheral blood; TBI, total body irradiation.

Characteristics	Blina alone (n=34)	Blina - DLI (n=21)	P	Overall (n=55)
Patient				
Year of HCT, median (range)	2015 (2012-2018)	2016 (2013-2017)	0.25	2015 (2012-2018)
Male sex, n (%)	17 (50%)	15 (71.4%)	0.12	32 (58.2%)
Age at HCT, median [IQR]	34.5 [24.5-57]	33 [19-50]	0.25	34 [21-51.5]
ALL Ph+ subtype	7 (20.6%)	7 (33.3%)	0.29	14 (25.5%)
Number of lines before HCT median (min-max)	2 (1-9)	1 (1-5)	0.48	2 (1-9)
Missing data	1	2		3
Blina before HCT, n (%)	6 (17.6%)	4 (19%)	1	10 (18.2%)
CR status before HCT, n (%)	32 (94.1%)	20 (95.2%)	1	52 (94.5%)
MRD negative	14 (77.8%)	8 (66.6%)	0.68	22 (73%)
MRD positive	4 (22.2%)	4 (33.3%)		8 (26.7%)
No Data on MRD	16	9		25
Allo-HCT				
Type of donor, n (%)			0.1	
MSD	9 (26.5%)	12 (57.1%)		21 (38.2%)
MUD	11 (32.4%)	6 (28.6%)		17 (30.9%)
MMUD	7 (20.6%)	1 (4.8%)		8 (14.5%)
Haplo	3 (8.8%)	2 (9.5%)		5 (9.1%)
CB	4 (11.8%)	0 (0%)		4 (7.3%)
Cells source n (%)			0.06	
BM	6 (17.6%)	9 (42.9%)		15 (27.3%)
PB	24 (70.6%)	12 (57.1%)		36 (65.5%)
CB	4 (11.8%)	0 (0%)		4 (7.3%)
Donor age, median [IQR]	30.5 [23.8-40.2]	34 [24-45]	0.53	31 [24-44]
Missing data	2	0		2
Donor sex Male, n (%)	19 (57.6%)	14 (66.7%)		33 (61.1%)
Missing, data	1	0	0.5	1
MAC, n (%)	24 (70.6%)	17 (81%)	0.53	41 (74.5%)
Use of ATG, n (%)	26 (76.5%)	9 (42.9%)	0.012	35 (63.6%)
TBI, n (%)	19 (55.9%)	14 (70%)	0.3	33 (61.1%)
Missing data	0	1		1
Post-HCT				
CR after HCT, n (%)	31 (91.2%)	14 (70%)	0.062	45 (83.3%)
Missing data	0	1		1
Prophylaxis of relapse, n (%)	3 (9.4%)	7 (36.8%)	0.028	10 (19.6%)
Missing	2	2		4
aGVHD grade, n (%)			0.25	
No aGVHD	16 (47.1%)	15 (71.4%)		31 (56.4%)
I	10 (29.4%)	2 (9.5%)		12 (21.8%)
II	6 (17.6%)	3 (14.3%)		9 (16.4%)
III	2 (5.9%)	1 (4.8%)		3 (5.5%)
cGVHD, n (%)	11 (32.4%) (6 extensive)	5 (23.8%) (1 extensive)	0.50	16 (29.1%) (7 extensive)

Table 2 Post-transplant relapse and treatment

Blina, blinatumomab; DLI, donor lymphocyte infusion; EM, extra-medullary relapse; mo, months.

Characteristics	Blina alone (n=34)	Blina - DLI (n=21)	P	Overall (n=55)
Type of relapse, n (%)			0.86	
Bone marrow	24 (70.6%)	12 (60%)		36 (66.7%)
Extra-medullary only	3 (8.8%)	2 (10%)		5 (9.3%)
Bone marrow and EM	4 (11.8%)	4 (20%)		8 (14.8%)
Molecular only	3 (8.8%)	2 (10%)		5 (9.3%)
Missing data	0	1		1
Time from relapse to blina (days), median [IQR]	17 [10-43.8]	22 [9-72]	0.3	19 [10-63]
Time from Blina to first DLI (days), median [IQR]		43 [35-66]		
Status at start of blina, n (%)			0.61	
Molecular only relapse	5 (14.7%)	4 (20%)		9 (16.7%)
Cytologic relapse	29 (85.3%)	16 (80%)		45 (83.3%)
Missing data	0	1		1
Blina as first salvage therapy, n (%)	25 (73.5%)	8 (42.1%)	0.024	33 (62.3%)
Missing data	0	2		2
Blina within 6 mo post relapse	n=32	n=19		n=51
Nb of blina cycles, median (min-max)	1.5 (1-5)	3 (1-6)	0.007	2 (1-6)
Missing data	1	1		2

Table 3 Outcome after blina or blina-DLI

Blina, blinatumomab; CR, complete response; DLI, donor lymphocyte infusion; GVHD, graft versus host disease.

Outcome	Blina alone (n=34)	Blina - DLI (n=21)	P	Overall (n=55)
Follow-up, median [95% CI]	38.6 [28.3-49.0]	21.7 [12.2-31.3]	0.16	31.3 [14.3-48.3]
Best response, n (%)				
No CR obtained	19 (55.9%)	3 (15.0%)	0.004	22 (40.7%)
CR obtained	15 (44.1%)	17 (85.0%)		32 (59.3%)
Missing data	0	1		1
Date of CR, if CR is obtained, n (%)			0,77	
After C1	8 (61.5%)	8 (50%)		16 (55.2%)
After C2	4 (30.8%)	5 (31.3%)		9 (31%)
After C3	1 (7.7%)	2 (12.5%)		3 (10.3%)
After C4	0	1 (6.3%)		1 (3.4%)
Unknown	2	0		2
	Blina alone (n=27)	Blina - DLI (n=12)	P	Overall (n=39)
Cause of death, n (%)			0.75	
Relapse	20 (80%)	7 (70%)		27 (77.1%)
GVHD	2 (8%)	1 (10%)		3 (8.6%)
Infection	2 (8%)	2 (20%)		4 (11.4%)
Hemorrhage	1 (4%)	0 (0%)		1 (2.9%)
Missing data	2	2		4

Table 4 CR, OS, PFS and RI / progression after blinatumomab

CR, complete response; OS, overall survival; PFS, progression free survival; RI, relapse

	1 year	2 years
CR	56.3 (40.6-69.3)	60.5 (44.5-73.2)
OS	45.4 (31.7-58.1)	29.4 (17.2-42.7)
PFS	35.2 (22.3-48.5)	21.7 (11.2-34.5)
RI / Progression (*)	62.7 (47.3-74.7)	73.5 (58.1-84)

(*) patients never in CR are considered as relapse at time of no CR

Table 5 Univariate and multivariate analysis for CR rates, OS, PFS and relapse/progression rates

Blina, blinatumomab; CR, complete response; DLI, donor lymphocyte infusion; HCT, hematopoietic stem cell transplantation; HR, hazard ratio; mo, months; MSD, matched sibling donor; OS, overall survival; PFS, progression free survival; RI, relapse; y, years.

	CR post blina		OS		PFS		RI/Progression	
	HR [95%CI]	P	HR [95%CI]	P	HR [95%CI]	P	HR [95%CI]	P
Univariate analysis								
DLI (*)	0.5 [0.2-1.3]	0.15	0.6 [0.3-1.2]	0.12	0.7 [0.3-1.4]	0.33	0.6 [0.3-1.4]	0.25
Multivariate analysis								
DLI (*)	0.4 [0.2-1.1]	0.072	0.5 [0.2-1.0]	0.055	0.5 [0.2-1.2]	0.13	0.5 [0.2-1.1]	0.098
Patient age (per 10y)	0.9 [0.7-1.2]	0.43	1.1 [0.9-1.3]	0.58	0.9 [0.8-1.1]	0.46	0.9 [0.7-1.1]	0.26
Female vs male	0.6 [0.2-1.3]	0.18	0.6 [0.3-1.2]	0.15	0.7 [0.3-1.5]	0.36	0.7 [0.3-1.5]	0.37
Donor MSD vs other	1.1 [0.5-3.1]	0.65	2.0 [1.0-4.3]	0.068	3.1 [1.5-6.6]	0.003	2.5 [1.2-5.4]	0.019
Time from HCT to relapse (mo)	1.0 [1.0-1.0]	0.91	1.0 [1.0-1.0]	0.34	1.0 [1.0-1.0]	0.15	1.0 [0.9-1.0]	0.12
Time from relapse to Blina (mo)	0.8 [0.6-0.9]	0.003	1.1 [1.0-1.2]	0.17	1.0 [0.9-1.1]	0.65	1.0 [0.9-1.1]	0.47

(*) Time dependent variable

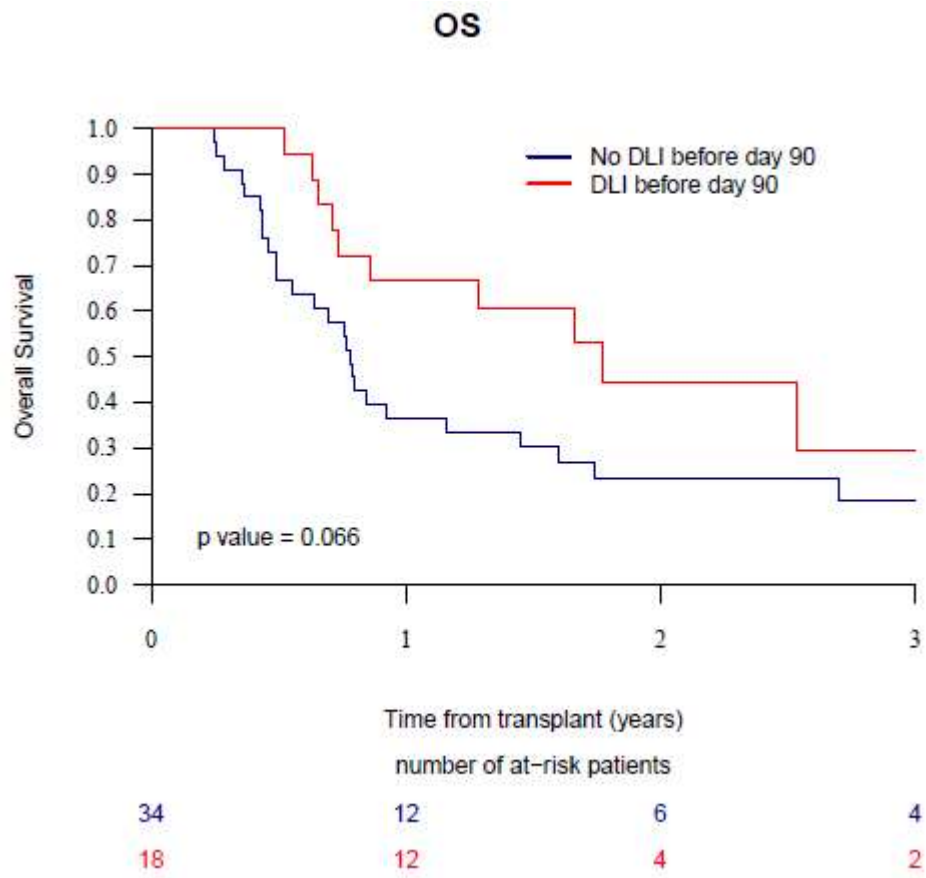
Table 6 Adverse Events after blina or blina-DLI including GVHD

DLI, donor lymphocyte infusion; Gra, grade; GVHD, graft versus host disease.

Adverse events	Blina alone (n=34)		Blina - DLI (n=21)		Overall (n=55)	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
Hematological adverse events, n (%)	0 (0)	14 (41)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	16 (29)
Neutropenia and febrile Neutropenia	0 (0)	7 (21)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	8 (15)
Anemia	0 (0)	3 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5)
Thrombocytopenia	0 (0)	4 (12)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	5 (9)
Immunological disorders, n (%)	5 (15)	2 (6)	3 (14)	1 (5)	8 (15)	3 (5)
Fever unrelated to infectious disease	4 (12)	0 (0)	3 (14)	0 (0)	7 (13)	0 (0)
Cytokine release syndrome	1 (3)	2 (6)	0 (0)	1 (5)	1 (2)	3 (5)
Neurological adverse events, n (%)	7 (21)	3 (9)	3 (14)	2 (10)	10 (18)	5 (9)
Headache	2 (6)	1 (3)	1 (5)	0 (0)	3 (5)	1 (2)
Encephalopathy	1 (3)	1 (3)	0 (0)	1 (5)	1 (2)	2 (4)
Peripheral neuropathy	3 (9)	1 (3)	1 (5)	0 (0)	4 (7)	1 (2)
Non specified/others	1 (3)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	2 (4)	1 (2)
Other adverse events, n (%)	4 (12)	12 (35)	0 (0)	4 (19)	4 (7)	16 (29)
Fatigue	0 (0)	2 (6)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	3 (5)
Tumor lysis syndrome	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Hepatobiliary disorders	1 (3)	1 (3)	0 (0)	1 (5)	1 (2)	2 (4)
Gastro-intestinal disorders	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Infectious disease	0 (0)	7 (21)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	9 (16)
Adverse events related to material	2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	0 (0)
Splenic infarction	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
GVHD	Blina alone (n=34)		Blina - DLI (n=21)		Overall (n=55)	
Acute GVHD, n (%)	All grades	Gra 2,3,4	All grades	Gra 2,3,4	All grades	Gra 2,3,4
	3 (9)	3 (9)	1 (5)	1 (5)	4 (7)	4 (7)
Chronic GVHD, n (%)	All grades	Extensive	All grades	Extensive	All grades	Extensive
	6 (18)	4 (12)	5 (24)	2 (10)	11 (20)	6 (11)

Figure 1 Overall survival

DLI, donor lymphocyte infusion; OS, overall survival.



DISCUSSION

La rechute post-allogreffe de LAL-B représente encore aujourd'hui une situation critique, de pronostic extrêmement défavorable et associée à une forte mortalité. Nous avons dans cette étude rétrospective, évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi du blinatumomab, un anticorps murin bispécifique anti CD3/CD19 combiné ou non aux injections de lymphocytes du donneur.

Plusieurs conclusions peuvent être tirées de ce travail :

Premièrement nous avons montré que l'usage du blinatumomab, même seul, est associé à des taux de réponse satisfaisants. En effet, 44% des patients recevant cet anticorps en monothérapie obtenaient une RC. Ces résultats corroborent ceux de Stein *et al.*, qui trouvent un taux de RC/RCh (rémission complète avec récupération hématologique partielle dans le sang périphérique) de 45% après 2 cycles (120). Au sein de la cohorte complète, la survie globale était de 45% à 1 an et 29% à 2 ans. Dans l'étude de Stein *et al.*, la survie globale était de 36% à 1 an. Ces 2 résultats apparaissent meilleurs que ceux obtenus avec la chimiothérapie ou la radiothérapie y compris lorsque l'une ou l'autre est associée à une seconde allogreffe ou des DLI (4). Ainsi, nos résultats confirment que le blinatumomab représente une option de rattrapage efficace en situation de rechute post-allogreffe.

Deuxièmement, l'ajout de DLI au blinatumomab semble en augmenter l'efficacité. En effet, 85% des patients du groupe Blina-DLI étaient en RC à l'issue

du traitement contre 44% dans le groupe Blina ($p=0,004$). Bien que nous ne montrions pas en analyse multivariée d'association significative entre l'usage des DLI et le pronostic, il existe une tendance à des taux de RC plus importants et une meilleure OS chez les patients ayant reçu des DLI ($p=0,072$ et $p=0,055$).

L'analyse de la littérature ne rapporte que quelques occurrences d'une telle combinaison. Durer *et al.*, ont décrit une patiente de 51 ans qui avait reçu 4 cycles de blinatumomab et 3 DLI. En raison d'une maladie extra médullaire associée, elle avait reçu dans les suites une chimiothérapie. Ce traitement combiné avait permis l'obtention d'une RC prolongée de plus de 14 mois (132). Ueda *et al.*, ont décrit 4 patients traités conjointement par blinatumomab et DLI. Deux d'entre eux étaient toujours en rémission après un suivi respectif de 7 et 13 mois (133).

Notre étude et ces 2 observations questionnent sur la possibilité d'une synergie entre blinatumomab et DLI. Celle-ci se conçoit si l'on considère que le blinatumomab est un BiTE (cf : Introduction. IV. A. Généralités – mécanisme d'action). Se fixant sur le CD3 des lymphocytes T cytotoxiques du patient, cet anticorps bispécifique leur permet de reconnaître puis d'éliminer les blastes exprimant le CD19 (101–103). Il a par ailleurs été montré que chez les patients pris en charge pour une LAL-B en rechute ou réfractaire, le pourcentage de lymphocytes T effecteurs présents avant traitement était prédictif de la réponse (134). Dans le contexte spécifique post-allogreffe, l'efficacité du blinatumomab ne dépend plus de la présence de lymphocytes T autologues mais de la reconstitution lymphocytaire T allogénique en provenance du greffon. Cette dernière est généralement altérée chez les malades en rechute (57–59). Chez ces

patients, l'ajout de DLI permet un apport de lymphocytes T actifs, susceptibles de remplacer la prolifération défaillante normalement issue du greffon.

Troisièmement, l'administration de blinatumomab, en combinaison ou non avec les DLI, apparaît sûre. Dans cette étude, les effets indésirables étaient majoritairement hématologiques, neurologiques, infectieux et immunologiques (induction de CRS). Ces effets secondaires sont ceux classiquement rapportés dans les essais de phase II (112,114,115) et de phase III (117) évaluant le blinatumomab chez les patients traités pour une LAL-B en rechute ou réfractaire (cf : Introduction. IV Toxicités notables du blinatumomab). De même, ils sont cohérents avec ceux décrits par Stein *et al.*, en contexte post-allogreffe (120). Nous n'avons pas montré de décès par toxicité.

En ce qui concerne la GVH, peu de données viennent étayer une possible induction par le blinatumomab. Khan et Gul décrivent le cas d'une patiente de 61 ans, sans antécédent de GVH, développant une forme digestive et hépatique après 2 cycles de blinatumomab. Cet épisode s'accompagne de l'obtention d'une rémission complète et d'un chimérisme 100% donneur (135). En situation post-allogreffe, Stein *et al.*, rapportent que seulement 7 patients parmi les 64 ont présenté une GVH après blinatumomab (120). Ce taux, inférieur à celui décrit dans notre travail, ne doit s'interpréter qu'au regard du design de l'étude de Stein *et al.*, qui excluait de manière systématique les patients présentant une GVH active ou recevant un traitement systémique de la GVH avant de débiter le blinatumomab.

Enfin, il est à noter que nous n'observons pas ici d'excès important de toxicité dans le groupe Blina-DLI et que les patients ayant reçu le traitement combiné présentaient des taux de GVHa ou GVHc inférieur au groupe Blina. Ainsi nous concluons que la combinaison de traitement par blinatumomab et DLI est tolérable.

Ces dernières années, le traitement des rechutes de LAL-B a considérablement évolué grâce à plusieurs innovations. Parmi elles, le développement des CAR T-cells a bouleversé les conduites thérapeutiques après avoir montré une efficacité anti-tumorale remarquable dans des essais thérapeutiques conduits chez l'enfant et l'adulte jeune (136). Malheureusement, ce traitement est encore aujourd'hui restreint aux patients jeunes aussi bien en Europe qu'aux Etats-Unis. La plupart des sujets inclus ici étant âgés de plus de 25 ans, ils ne sont pas éligibles à cette thérapeutique. De même, la généralisation d'un tel traitement reste limitée par ses toxicités et notamment les CRS et les atteintes neurologiques (137) ainsi que les contraintes économiques et organisationnelles inhérentes à la procédure (138). Par ailleurs, l'impact réel d'un traitement par CAR-T cells dans le contexte de rechute post-allogreffe mérite d'être évalué. Dans un essai conduit sur 13 patients, Hua a comparé l'injection de CAR-T cells aux DLI. Les auteurs montraient certes, une différence statistiquement significative en faveur de taux de RC et de durées d'OS meilleurs dans le groupe CAR T cells. Cependant, cette différence n'excédait pas 4 mois et 23% des patients développaient un CRS après traitement par CAR-T cells (139). Ainsi, le blinatumomab en association aux DLI représente une alternative intéressante chez les patients allogreffés. Le blinatumomab qui ne nécessite pas

de préparation spécifique a par ailleurs une mise en route moins onéreuse, plus simple et plus rapide, ce qui est un avantage au vu de la cinétique généralement rapide, voire explosive, des rechutes de LAL-B.

Cette étude admet néanmoins des limites. En premier lieu, les faibles taux de survenue de GVH retrouvés dans le groupe DLI doivent être pondérés par le fait que les cliniciens proposent préférentiellement un traitement par DLI à des patients ne présentant pas de signe de GVH ou qui n'ont pas fait l'objet d'une GVH sévère préalable. C'est ainsi qu'avant traitement par Blina-DLI, seuls 29% des patients avaient présenté une GVHa contre 53% dans le groupe Blina. De même, n'était recensé qu'un cas de GVHc extensive avant traitement dans le groupe Blina-DLI. A contrario, les taux de GVHa sévère (grade II ou supérieur) et de GVHc étaient similaires dans les 2 groupes d'étude.

En second lieu, et en raison du caractère rétrospectif de ce travail, nous ne sommes pas en mesure de contrôler les traitements donnés avant, après, ou en parallèle du blinatumomab et des DLI ce qui représente un biais de confusion. Cependant, et en raison de l'extrême gravité des rechutes post allogreffe de LAL-B, combiner les thérapeutiques est probablement nécessaire. En particulier l'ajout d'ITK en cas de LAL-B phi ou phi-like est attrayant et devrait être systématiquement envisagé (140,141).

Enfin, nous n'avons pas à disposition les données de MRD après traitement par blinatumomab.

En dépit des limitations citées précédemment, cette étude est à ce jour la plus importante disponible évaluant spécifiquement l'utilisation du blinatumomab en association aux DLI en contexte de rechute de LAL-B après allogreffe. Son caractère multicentrique reflète au mieux les différentes pratiques cliniques et autorise une plus grande généralisation des résultats.

Des travaux ultérieurs sont nécessaires pour déterminer les modalités exactes permettant de combiner le plus efficacement blinatumomab et DLI. Du fait de son caractère rétrospectif, ce travail ne permet en effet pas de proposer de fortes recommandations sur le nombre et la dose de DLI à proposer aux patients. En accord avec les pratiques actuelles, un cycle de blinatumomab consiste en 28 jours de perfusion intraveineuse continue suivis par 14 jours sans traitement (cf : Introduction. IV. B. Modalités d'administration). Nous proposons que les lymphocytes du donneur soient administrés à la fin de cette période, juste avant la reprise de l'anticorps bispécifique, et cela afin d'augmenter leur synergie. Respectant ce schéma d'administration, le premier DLI pourrait être injecté à la fin du premier cycle qui est le plus à risque de toxicités comme les CRS. Cette mise en place différée rendrait la gestion du traitement combiné plus facile pour le clinicien.

En conclusion, le blinatumomab est une thérapie de rattrapage sûre et efficace des rechutes post-allogreffe de LAL-B. L'ajout de DLI semble en augmenter l'efficacité sans accroître la toxicité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* juin 2017;7(6):e577.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 19 mai 2016;127(20):2391-405.
3. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2016;66(6):443-59.
4. Poon LM, Hamdi A, Saliba R, Rondon G, Ledesma C, Kendrick M, et al. Outcomes of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 1 juill 2013;19(7):1059-64.
5. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control.* nov 2015;26(11):1627-42.
6. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer.* nov 2011;47(17):2493-511.
7. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol.* janv 2018;5(1):e14-24.
8. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/>
9. Buzyn A. Leucémie aiguë lymphoblastique. In: *Hématologie.* 3e éd. Paris: Lavoisier; 2012. p. 165-80. (Varet B. Le livre de l'interne).
10. Peters JM, Ansari MQ. Multiparameter flow cytometry in the diagnosis and management of acute leukemia. *Arch Pathol Lab Med.* janv 2011;135(1):44-54.
11. Dworzak MN, Buldini B, Gaipa G, Ratei R, Hrusak O, Luria D, et al. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom.* janv 2018;94(1):82-93.
12. Béné MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia.* avr 2011;25(4):567-74.
13. Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, Carroll WL, Conter V, Galimberti S, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol.* 1 nov 2010;28(31):4755-61.
14. Thomas X, Boiron J-M, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol.* 15 oct 2004;22(20):4075-86.
15. Ma Y, Zhang Q, Kong P, Xiong J, Zhang X, Zhang C. Treatment Selection for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors.

- Chemotherapy. 2019;64(2):81-93.
16. Rabin KR. Optimizing Targeted Therapy for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol.* 1 mars 2020;6(3):333-4.
 17. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, Huguet F, Boulland M-L, Leguay T, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 12 juin 2014;123(24):3739-49.
 18. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 13 juill 2017;3(7):e170580.
 19. Brüggemann M, Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 8 déc 2017;2017(1):13-21.
 20. Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *Leuk Lymphoma.* mai 2018;59(5):1033-50.
 21. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 1 juin 2013;381(9881):1943-55.
 22. de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, Delabesse E, Witz F, Maury S, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood.* 15 févr 2007;109(4):1408-13.
 23. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, Cayuela J-M, Hayette S, Vekemans M-C, et al. Long-term follow-up of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL study. *Biol Blood Marrow Transplant.* janv 2013;19(1):150-5.
 24. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Castor A, Lucchini G, Gandemer V, et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol.* sept 2012;13(9):936-45.
 25. Mörücke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia.* févr 2010;24(2):265-84.
 26. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 12 sept 1957;257(11):491-6.
 27. Thomas ED, Lochte HL, Cannon JH, Sahler OD, Ferrebee JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest.* oct 1959;38:1709-16.
 28. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant.* août 2020;55(8):1604-13.
 29. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol.* mars 2015;2(3):e91-100.
 30. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD, et al. Antileukemic Effect of Graft-versus-Host Disease in Human Recipients of Allogeneic-Marrow Grafts. *New England Journal of Medicine.* 10 mai 1979;300(19):1068-73.

31. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1 févr 1990;75(3):555-62.
32. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol*. janv 2016;13(1):10-24.
33. Malard F. Choix du donneur de cellules souches hématopoïétiques. In: *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Manuel de pratique*. 1e éd. Le Grand Métier; 2017. p. 35-44. (Mohty M, Brissot E. LGM Sciences).
34. Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, Costa LJ, Wingard JR, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. sept 2014;20(9):1262-73.
35. Bonig H, Papayannopoulou T. Hematopoietic stem cell mobilization: updated conceptual renditions. *Leukemia*. janv 2013;27(1):24-31.
36. Suárez-Álvarez B, López-Vázquez A, López-Larrea C. Mobilization and homing of hematopoietic stem cells. *Adv Exp Med Biol*. 2012;741:152-70.
37. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. déc 2009;15(12):1628-33.
38. Devillier R, Castagna L, Blaise D. Conditionnement pour greffe allogénique. In: *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Manuel de pratique*. 1e éd. Le Grand Métier; 2017. p. 61-75. (Mohty M, Brissot E. LGM Sciences).
39. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia*. juill 2007;21(7):1387-94.
40. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, Guidi S, Alessandrino PE, di Bartolomeo P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 15 nov 2001;98(10):2942-7.
41. Storek J, Mohty M, Boelens JJ. Rabbit anti-T cell globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. juin 2015;21(6):959-70.
42. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. HSCT Complications and Management Topic leaders: Jan Styczynski, Enric Carreras and Per Ljungman [Internet]. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th edition. Springer; 2019 [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554026/>
43. Toubert A, Glauzy S, Douay C, Clave E. Thymus and immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in humans: never say never again. *Tissue Antigens*. févr 2012;79(2):83-9.
44. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 17 mars 2011;117(11):3214-9.
45. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. juill 2012;158(1):30-45.
46. Michonneau D, Socié G. Réaction aiguë du greffon conte l'hôte. In: *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Manuel de pratique*. 1e éd. Le Grand Métier; 2017. p. 110-21. (Mohty M, Brissot E. LGM Sciences).

47. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. oct 1974;18(4):295-304.
48. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. juin 1995;15(6):825-8.
49. Holler E, Greinix H, Zeiser R. Acute Graft-Versus-Host Disease. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, éditeurs. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th éd. Cham (CH): Springer; 2019 [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553993/>
50. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med*. 28 déc 2017;377(26):2565-79.
51. Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 17 juill 2014;124(3):374-84.
52. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 1 déc 2005;11(12):945-56.
53. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. mars 2015;21(3):389-401.e1.
54. Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med*. 1 juill 1999;341(1):14-21.
55. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 1 juin 2011;29(16):2230-9.
56. Martin PJ, Counts GW, Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, et al. Life Expectancy in Patients Surviving More Than 5 Years After Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 20 févr 2010;28(6):1011-6.
57. Parkman R, Cohen G, Carter SL, Weinberg KI, Masinsin B, Guinan E, et al. Successful immune reconstitution decreases leukemic relapse and improves survival in recipients of unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. sept 2006;12(9):919-27.
58. Minculescu L, Marquart HV, Ryder LP, Andersen NS, Schjoedt I, Friis LS, et al. Improved Overall Survival, Relapse-Free-Survival, and Less Graft-vs.-Host-Disease in Patients With High Immune Reconstitution of TCR Gamma Delta Cells 2 Months After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2019;10:1997.
59. Dekker L, de Koning C, Lindemans C, Nierkens S. Reconstitution of T Cell Subsets Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Cancers (Basel)*. 20 juill 2020;12(7).
60. Thomas E, Sanders J, Flournoy N, Johnson F, Buckner C, Clift R, et al. Marrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia in remission. *Blood*. 1 août 1979;54(2):468-76.
61. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol*. 20 févr 2009;27(6):911-8.

62. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 4 oct 2012;120(14):2807-16.
63. Giebel S, Boumendil A, Labopin M, Seesaghur A, Baron F, Ciceri F, et al. Trends in the use of hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in Europe: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Hematol*. oct 2019;98(10):2389-98.
64. Stern M, de Wreede LC, Brand R, van Biezen A, Dreger P, Mohty M, et al. Sensitivity of hematological malignancies to graft-versus-host effects: an EBMT megafile analysis. *Leukemia*. nov 2014;28(11):2235-40.
65. Yeshurun M, Weisdorf D, Rowe JM, Tallman MS, Zhang M-J, Wang H-L, et al. The impact of the graft-versus-leukemia effect on survival in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 26 févr 2019;3(4):670-80.
66. Shem-Tov N, Peczynski C, Labopin M, Itälä-Remes M, Blaise D, Labussière-Wallet H, et al. Haploidentical vs. unrelated allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: on behalf of the ALWP of the EBMT. *Leukemia*. janv 2020;34(1):283-92.
67. Brissot E, Labopin M, Russo D, Martin S, Schmid C, Glass B, et al. Alternative donors provide comparable results to matched unrelated donors in patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation in second complete remission: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Bone Marrow Transplant*. sept 2020;55(9):1763-72.
68. Nagler A, Labopin M, Houhou M, Aljurf M, Mousavi A, Hamladji R-M, et al. Outcome of haploidentical versus matched sibling donors in hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Hematol Oncol*. 1 avr 2021;14(1):53.
69. Peters C, Dalle J-H, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, et al. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *J Clin Oncol*. 1 févr 2021;39(4):295-307.
70. Khimani F, Dutta M, Faramand R, Nishihori T, Perez AP, Dean E, et al. Impact of Total Body Irradiation-Based Myeloablative Conditioning Regimens in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Cell Ther*. 30 mars 2021;
71. Peric Z, Labopin M, Peczynski C, Polge E, Cornelissen J, Carpenter B, et al. Comparison of reduced-intensity conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia >45 years undergoing allogeneic stem cell transplantation-a retrospective study by the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Bone Marrow Transplant*. août 2020;55(8):1560-9.
72. Dhédin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 16 avr 2015;125(16):2486-96; quiz 2586.
73. Gorin N-C, Labopin M, Polge E, Cordonnier C, Jouet JP, Michallet M, et al. Risk assessment in adult acute lymphoblastic leukaemia before early haemopoietic stem cell transplantation with a genoidentical donor: an easy clinical prognostic score to identify patients who benefit most from allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. août 2003;17(8):1596-9.
74. Giebel S, Labopin M, Holowiecki J, Labar B, Komarnicki M, Koza V, et al. Outcome of HLA-matched related allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute leukemia in first complete remission treated in Eastern European centers. Better results in recent years. *Ann Hematol*. oct 2009;88(10):1005-13.
75. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Remberger M, Kroeger N, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic

- leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol*. 15 juill 2004;22(14):2816-25.
76. Spyridonidis A, Labopin M, Schmid C, Volin L, Yakoub-Agha I, Stadler M, et al. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia*. juin 2012;26(6):1211-7.
 77. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle J-H, Wachowiak J, Yaniv I, Ifversen M, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *British Journal of Haematology*. 2018;180(1):82-9.
 78. Roux C, Tifratene K, Socié G, Galambrun C, Bertrand Y, Rialland F, et al. Outcome after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia: a study by the société Francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant*. mai 2017;52(5):678-82.
 79. Andreola G, Labopin M, Beelen D, Chevallier P, Tabrizi R, Bosi A, et al. Long-term outcome and prognostic factors of second allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute leukemia in patients with a median follow-up of ≥ 10 years. *Bone Marrow Transplant*. déc 2015;50(12):1508-12.
 80. Yaniv I, Krauss AC, Beohou E, Dalissier A, Corbacioglu S, Zecca M, et al. Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. août 2018;24(8):1629-42.
 81. Ortí G, Sanz J, García-Cadenas I, Sánchez-Ortega I, Alonso L, Jiménez MJ, et al. Analysis of relapse after transplantation in acute leukemia: A comparative on second allogeneic hematopoietic cell transplantation and donor lymphocyte infusions. *Exp Hematol*. 2018;62:24-32.
 82. Al Malki MM, Aldoss I, Stiller T, Nakamura R, Snyder DS, Forman SJ, et al. Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 1 sept 2016;16(9):519-22.
 83. Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood*. 15 déc 1990;76(12):2462-5.
 84. Slavin S, Morecki S, Weiss L, Or R. Donor lymphocyte infusion: the use of alloreactive and tumor-reactive lymphocytes for immunotherapy of malignant and nonmalignant diseases in conjunction with allogeneic stem cell transplantation. *J Hematother Stem Cell Res*. avr 2002;11(2):265-76.
 85. Dholaria B, Savani BN, Labopin M, Luznik L, Ruggeri A, Mielke S, et al. Clinical applications of donor lymphocyte infusion from an HLA-haploidentical donor: consensus recommendations from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica*. janv 2020;105(1):47-58.
 86. Yan C-H, Liu Q-F, Wu D-P, Zhang X, Xu L-P, Zhang X-H, et al. Prophylactic Donor Lymphocyte Infusion (DLI) Followed by Minimal Residual Disease and Graft-versus-Host Disease-Guided Multiple DLIs Could Improve Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Refractory/Relapsed Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. août 2017;23(8):1311-9.
 87. Schmid C, Labopin M, Schaap N, Veelken H, Schleuning M, Stadler M, et al. Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in acute leukaemia - a matched pair analysis by the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. mars 2019;184(5):782-7.
 88. Atrá A, Millar B, Shepherd V, Shankar A, Wilson K, Treleaven J, et al. Donor lymphocyte infusion for childhood acute lymphoblastic leukaemia relapsing after bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. avr 1997;97(1):165-8.
 89. Liberio N, Robinson H, Nugent M, Simpson P, Margolis DA, Malarkannan S, et al. Single-center

- experience suggests donor lymphocyte infusion may promote long-term survival in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2019;66(11):e27950.
90. Collins Jr R, Goldstein S, Giralt S, Levine J, Porter D, Drobyski W, et al. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplantation*. sept 2000;26(5):511-6.
 91. El-Jurdi N, Reljic T, Kumar A, Pidala J, Bazarbachi A, Djulbegovic B, et al. Efficacy of adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusion in relapsed lymphoid malignancies. *Immunotherapy*. mai 2013;5(5):457-66.
 92. Choi S-J, Lee J-H, Lee J-H, Kim S, Lee Y-S, Seol M, et al. Treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: a prospective study. *Bone Marrow Transplant*. juill 2005;36(2):163-9.
 93. Deol A, Lum LG. Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. *Cancer Treat Rev*. nov 2010;36(7):528-38.
 94. Scarisbrick JJ, Dignan FL, Tulpule S, Gupta ED, Kolade S, Shaw B, et al. A multicentre UK study of GVHD following DLI: Rates of GVHD are high but mortality from GVHD is infrequent. *Bone Marrow Transplantation*. janv 2015;50(1):62-7.
 95. Frey NV, Porter DL. Graft-versus-host disease after donor leukocyte infusions: presentation and management. *Best Pract Res Clin Haematol*. juin 2008;21(2):205-22.
 96. Chang Y-J, Huang X-J. Donor lymphocyte infusions for relapse after allogeneic transplantation: when, if and for whom? *Blood Rev*. janv 2013;27(1):55-62.
 97. Guillaume T, Porcheron S, Audat F, Bancillon N, Berceanu A, Charbonnier A, et al. [Prophylactic, preemptive and curative use of donor lymphocyte infusion in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: guidelines of the SFGM-TC]. *Pathol Biol (Paris)*. août 2014;62(4):193-6.
 98. De Vos J, Baudoux E, Bay J-O, Calmels B, Cras A, El Cheikh J, et al. [Donor Lymphocyte Infusions (DLI): Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer*. janv 2019;106(1S):S35-9.
 99. Bar M, Sandmaier BM, Inamoto Y, Bruno B, Hari P, Chauncey T, et al. Donor Lymphocyte Infusion for Relapsed Hematological Malignancies after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Prognostic Relevance of the Initial CD3+ T Cell Dose. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 1 juin 2013;19(6):949-57.
 100. Löffler A, Kufer P, Lutterbüse R, Zettl F, Daniel PT, Schwenkenbecher JM, et al. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 x CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes. *Blood*. 15 mars 2000;95(6):2098-103.
 101. Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, Hoffmann P, Syring U, Hanakam F, et al. Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody. *Int J Cancer*. 20 août 2002;100(6):690-7.
 102. Löffler A, Gruen M, Wuchter C, Schriever F, Kufer P, Dreier T, et al. Efficient elimination of chronic lymphocytic leukaemia B cells by autologous T cells with a bispecific anti-CD19/anti-CD3 single-chain antibody construct. *Leukemia*. mai 2003;17(5):900-9.
 103. Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, Brandl C, Crommer S, Bargou R, et al. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *International Journal of Cancer*. 2005;115(1):98-104.
 104. Franquiz MJ, Short NJ. Blinatumomab for the Treatment of Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Toward a New Era of Targeted Immunotherapy. *Biologics*. 2020;14:23-34.

105. Viardot A, Locatelli F, Stieglmaier J, Zaman F, Jabbour E. Concepts in immuno-oncology: tackling B cell malignancies with CD19-directed bispecific T cell engager therapies. *Ann Hematol.* 2020;99(10):2215-29.
106. Li X, Ding Y, Zi M, Sun L, Zhang W, Chen S, et al. CD19, from bench to bedside. *Immunol Lett.* mars 2017;183:86-95.
107. Engel P, Zhou LJ, Ord DC, Sato S, Koller B, Tedder TF. Abnormal B lymphocyte development, activation, and differentiation in mice that lack or overexpress the CD19 signal transduction molecule. *Immunity.* juill 1995;3(1):39-50.
108. Rickert RC, Rajewsky K, Roes J. Impairment of T-cell-dependent B-cell responses and B-1 cell development in CD19-deficient mice. *Nature.* 27 juill 1995;376(6538):352-5.
109. Scheuermann RH, Racila E. CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy. *Leuk Lymphoma.* août 1995;18(5-6):385-97.
110. CD19 Gene - GeneCards | CD19 Protein | CD19 Antibody [Internet]. [cité 23 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CD19#expression>
111. Raponi S, Proprius MSD, Intoppa S, Milani ML, Vitale A, Elia L, et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. *Leukemia & Lymphoma.* 1 juin 2011;52(6):1098-107.
112. Topp MS, Kufer P, Gökbuget N, Goebeler M, Klingler M, Neumann S, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol.* 20 juin 2011;29(18):2493-8.
113. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler M-E, Klingler M, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood.* 20 déc 2012;120(26):5185-7.
114. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 20 déc 2014;32(36):4134-40.
115. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* janv 2015;16(1):57-66.
116. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbuget N, Topp MS, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol.* 1 juin 2017;35(16):1795-802.
117. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2 mars 2017;376(9):836-47.
118. Research C for DE and. FDA granted accelerated approval to blinatumomab (Blinicyto, Amgen Inc.) for the treatment of adult and pediatric patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. FDA [Internet]. 2 sept 2019 [cité 24 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-granted-accelerated-approval-blinatumomab-blinicyto-amgen-inc-treatment-adult-and-pediatric>
119. Anonymous. Blinicyto [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blinicyto>

120. Stein AS, Kantarjian H, Gökbuget N, Bargou R, Litzow MR, Rambaldi A, et al. Blinatumomab for Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(8):1498-504.
121. Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, Hijazi Y, Bargou RC, Topp MS, et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood.* 28 juin 2012;119(26):6226-33.
122. Jain T, Litzow MR. Management of toxicities associated with novel immunotherapy agents in acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620719899897.
123. Frey NV, Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2 déc 2016;2016(1):567-72.
124. Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, Zugmaier G, Barrett DM, Seif AE, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy. *Blood.* 27 juin 2013;121(26):5154-7.
125. Stein AS, Schiller G, Benjamin R, Jia C, Zhang A, Zhu M, et al. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. *Ann Hematol.* janv 2019;98(1):159-67.
126. Ribera J-M, Ferrer A, Ribera J, Genescà E. Profile of blinatumomab and its potential in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Onco Targets Ther.* 24 juin 2015;8:1567-74.
127. Jain T, Litzow MR. No free rides: management of toxicities of novel immunotherapies in ALL, including financial. *Blood Adv.* 27 nov 2018;2(22):3393-403.
128. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Stein AS, Dombret H, Chen Y, et al. Long-term survival of patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Cancer.* 15 févr 2021;127(4):554-9.
129. Stein AS, Larson RA, Schuh AC, Stevenson W, Lech-Maranda E, Tran Q, et al. Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 10 juill 2018;2(13):1522-31.
130. Burt R, Warcel D, Fielding AK. Blinatumomab, a bispecific B-cell and T-cell engaging antibody, in the treatment of B-cell malignancies. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(3):594-602.
131. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
132. Durer S, Durer C, Shafqat M, Comba IY, Malik S, Faridi W, et al. Concomitant use of blinatumomab and donor lymphocyte infusion for mixed-phenotype acute leukemia: a case report with literature review. *Immunotherapy.* avr 2019;11(5):373-8.
133. Ueda M, de Lima M, Caimi P, Tomlinson B, Little J, Creger R, et al. Concurrent blinatumomab and donor lymphocyte infusions for treatment of relapsed pre-B-cell ALL after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant.* sept 2016;51(9):1253-5.
134. Wei AH, Ribera J-M, Larson RA, Ritchie D, Ghobadi A, Chen Y, et al. Biomarkers associated with blinatumomab outcomes in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 4 févr 2021;
135. Khan MW, Gul Z. Blinatumomab may induce graft versus host leukemia in patients with pre-B ALL relapsing after hematopoietic stem cell transplant. *Clin Case Rep.* août 2016;4(8):743-6.
136. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 16 oct 2014;371(16):1507-17.
137. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* janv

2018;15(1):47-62.

138. Calmels B, Mfarrej B, Chabannon C. From clinical proof-of-concept to commercialization of CAR T cells. *Drug Discov Today*. avr 2018;23(4):758-62.
139. Hua J, Zhang J, Zhang X, Wu X, Zhou L, Bao X, et al. Donor-derived anti-CD19 CAR T cells compared with donor lymphocyte infusion for recurrent B-ALL after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 24 nov 2020;
140. Assi R, Kantarjian H, Short NJ, Daver N, Takahashi K, Garcia-Manero G, et al. Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With a Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Relapsed Philadelphia Chromosome-positive Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. déc 2017;17(12):897-901.
141. King AC, Pappacena JJ, Tallman MS, Park JH, Geyer MB. Blinatumomab administered concurrently with oral tyrosine kinase inhibitor therapy is a well-tolerated consolidation strategy and eradicates measurable residual disease in adults with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. avr 2019;79:27-33.

ANNEXES

Annexe I : classification de la GVH aiguë selon Glucksberg

Traduction depuis Przepiorka *et al.*, *Bone Marrow Transplant*, 1995 (48)

Tableau 1 - Stade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë par organe (Glucksberg)

Stade	Peau	Foie	Intestin
1	Éruption maculopapuleuse touchant moins de 25 % de la surface corporelle	Bilirubine 2-3 mg/dl (34-50 µm/l)	Diarrhée > 500 ml/j ou nausée, anorexie ou vomissement avec confirmation d'une GVHD dans le tractus gastro-intestinal haut par biopsie
2	Éruption maculopapuleuse touchant 25 % à 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 3,1-6 mg/dl (51-102 µm/l)	Diarrhée > 1 000 ml/j
3	Éruption maculopapuleuse touchant plus de 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 6,1-15 mg/dl (103-255 µm/l)	Diarrhée > 1 500 ml/j
4	Érythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation	Bilirubine >15 mg/dl (> 255 µm/l)	Diarrhée > 1 500 ml/j + douleurs abdominales ± iléus

Tableau 2 - Grade de sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë (Glucksberg)

Grade	Atteinte par organe
I	Peau : 1 à 2
II	Peau : 1 à 3 Intestin et/ou foie : 1 Altération modérée de l'état général
III	Peau : 2 à 3 Intestin et/ou foie : 2 à 3 Altération marquée de l'état général
IV	Peau : 2 à 4 Intestin et/ou foie : 2 à 4 Altération majeure de l'état général

Annexe II : Critères diagnostiques de la GVH Chronique selon la conférence de consensus du NIH actualisée en 2014

Adapté de Jagasia *et al.*, *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015 (53)

Signs and symptoms of chronic GVHD

ORGAN OR SITE	DIAGNOSTIC (Sufficient to establish the diagnosis of chronic GVHD)	DISTINCTIVE* (Seen in chronic GVHD, but insufficient alone to establish a diagnosis)	OTHER FEATURES OR UNCLASSIFIED ENTITIES**	COMMON*** (Seen with both acute and chronic GVHD)
Skin	• Poikiloderma	• Depigmentation	• Sweat impairment	• Erythema
	• Lichen planus-like features	• Papulosquamous lesions	• Ichthyosis	• Maculopapular rash
	• Sclerotic features		• Keratosis pilaris	• Pruritus
	• Morphea-like features		• Hypopigmentation	
	• Lichen sclerosus-like features		• Hyperpigmentation	
Nails		• Dys trophy		
		• Longitudinal ridging, splitting or brittle features		
		• Onycholysis		
		• Pterygium unguis		
		• Nail loss (usually symmetric, affects most nails)		
Scalp and Body Hair		• New onset of scarring or non-scarring scalp alopecia, (after recovery from chemotherapy)	• Thinning scalp hair, typically patchy, course of dull (not explained by endocrine or other causes).	
		• Loss of body hair	• Premature gray hair	
Mouth		• Xerostomia		• Gingivitis
		• Mucocelae		• Mucositis
		• Mucosal atrophy		• Erythema
		• Ulcers		• Pain
		• Pseudomembranes		
Eyes		• New onset dry, gritty, or painful eyes	• Photophobia	
			• Peri orbital hyperpigmentation	

ORGAN OR SITE	DIAGNOSTIC (Sufficient to establish the diagnosis of chronic GHD)	DISTINCTIVE* (Seen in chronic GHD, but insufficient alone to establish a diagnosis)	OTHER FEATURES OR UNCLASSIFIED ENTITIES**	COMMON*** (Seen with both acute and chronic GHD)
		<ul style="list-style-type: none"> Cicatrical conjunctivitis Keratoconjunctivitis sicca Confluent areas of punctate keratopathy 	<ul style="list-style-type: none"> Blepharitis (erythema of the eye lids with edema) 	
Genitalia	<ul style="list-style-type: none"> Lichen planus-like features Lichen sclerosus-like features 	<ul style="list-style-type: none"> Erosions Fissures Ulcers 		
Females	<ul style="list-style-type: none"> Vaginal scarring or clitoral/labial agglutination 			
Males	<ul style="list-style-type: none"> Phimosis or urethral/meatus scarring or stenosis 			
GI Tract	<ul style="list-style-type: none"> Esophageal web Strictures or stenosis in the upper to mid third of the esophagus 		<ul style="list-style-type: none"> Endocrine pancreatic insufficiency 	<ul style="list-style-type: none"> Anorexia Nausea Vomiting Diarrhea Weight loss Failure to thrive (infants and children)
Liver				<ul style="list-style-type: none"> Total bilirubin, alkaline phosphatase > 2 x upper limit of normal ALT > 2 x upper limit of normal
Lung	<ul style="list-style-type: none"> Bronchiolitis obliterans diagnosed with lung biopsy Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS)[†] 	<ul style="list-style-type: none"> Air trapping and bronchiectasis on chest CT 	<ul style="list-style-type: none"> Cryptogenic organizing pneumonia (COP)[†] Restrictive lung disease[†] 	

ORGAN OR SITE	DIAGNOSTIC (Sufficient to establish the diagnosis of chronic GVHD)	DISTINCTIVE* (Seen in chronic GVHD, but insufficient alone to establish a diagnosis)	OTHER FEATURES OR UNCLASSIFIED ENTITIES**	COMMON*** (Seen with both acute and chronic GVHD)
Muscles, Fascia, Joints	<ul style="list-style-type: none"> Fasciitis Joint stiffness or contractures secondary to fasciitis or sclerosis 	<ul style="list-style-type: none"> Myositis or polymyositis^{††} 	<ul style="list-style-type: none"> Edema Muscle cramps Arthralgia or arthritis 	
Hematopoietic and Immune			<ul style="list-style-type: none"> Thrombocytopenia Eosinophilia Lymphopenia Hypo- or hyper-gammaglobulinemia Autoantibodies (AIHA, ITP) Raynaud's phenomenon 	
Other			<ul style="list-style-type: none"> Pericardial or pleural effusions Ascites Peripheral neuropathy Nephrotic syndrome Myasthenia gravis Cardiac conduction abnormality or cardiomyopathy 	

* In all cases, infection, drug effect, malignancy, or other causes must be excluded.

** Can be acknowledged as part of the chronic GVHD manifestations if diagnosis is confirmed.

*** Common refers to shared features by both acute and chronic GVHD.

† BOS can be diagnostic for lung chronic GVHD only, if distinctive sign or symptom present in another organ (see text)

†† Pulmonary entities under investigation or unclassified.

††† Diagnosis of chronic GVHD requires biopsy.

Abbreviation: ALT (alanine aminotransferase); PFTs (pulmonary function tests); AIHA (autoimmune hemolytic anemia); ITP (idiopathic thrombocytopenic purpura).

Annexe III : Classification des principaux effets secondaires du blinatumomab

Modifié d'après : Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0. Novembre 2017 (131).

Immune system disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Cytokine release syndrome	Fever with or without constitutional symptoms	Hypotension responding to fluids; hypoxia responding to <40% O ₂	Hypotension managed with one pressor; hypoxia requiring ≥40% O ₂	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<p>Definition: A disorder characterized by fever, tachypnea, headache, tachycardia, hypotension, rash, and/or hypoxia caused by the release of cytokines.</p> <p>Navigational Note: Also consider reporting other organ dysfunctions including neurological toxicities such as: Psychiatric disorders: Hallucinations or Confusion; Nervous system disorders: Seizure, Dysphasia, Tremor, or Headache</p>					


Nervous system disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Encephalopathy	Mild symptoms	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<p>Definition: A disorder characterized by a pathologic process involving the brain.</p> <p>Navigational Note: -</p>					
Dizziness	Mild unsteadiness or sensation of movement	Moderate unsteadiness or sensation of movement; limiting instrumental ADL	Severe unsteadiness or sensation of movement; limiting self care ADL	-	-
<p>Definition: A disorder characterized by a disturbing sensation of lightheadedness, unsteadiness, giddiness, spinning or rocking.</p> <p>Navigational Note: -</p>					
Confusion	Mild disorientation	Moderate disorientation; limiting instrumental ADL	Severe disorientation; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	-
<p>Definition: A disorder characterized by a lack of clear and orderly thought and behavior.</p> <p>Navigational Note: -</p>					
Tremor	Mild symptoms	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-	-
<p>Definition: A disorder characterized by the uncontrolled shaking movement of the whole body or individual parts.</p> <p>Navigational Note: -</p>					

Blood and lymphatic system disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<p>Definition: A disorder characterized by a reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.</p> <p>Navigational Note: -</p>					
Febrile neutropenia	-	-	ANC <1000/mm ³ with a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of ≥38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<p>Definition: A disorder characterized by an ANC <1000/mm³ and a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of ≥38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.</p> <p>Navigational Note: -</p>					
Platelet count decreased	<LLN - 75,000/mm ³ ; <LLN - 75.0 x 10e9 /L	<75,000 - 50,000/mm ³ ; <75.0 - 50.0 x 10e9 /L	<50,000 - 25,000/mm ³ ; <50.0 - 25.0 x 10e9 /L	<25,000/mm ³ ; <25.0 x 10e9 /L	-
<p>Definition: A finding based on laboratory test results that indicate a decrease in number of platelets in a blood specimen.</p> <p>Navigational Note: -</p>					

Gastrointestinal disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alanine aminotransferase increased	>ULN - 3.0 x ULN if baseline was normal; 1.5 - 3.0 x baseline if baseline was abnormal	>3.0 - 5.0 x ULN if baseline was normal; >3.0 - 5.0 x baseline if baseline was abnormal	>5.0 - 20.0 x ULN if baseline was normal; >5.0 - 20.0 x baseline if baseline was abnormal	>20.0 x ULN if baseline was normal; >20.0 x baseline if baseline was abnormal	-
<p>Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of alanine aminotransferase (ALT or SGPT) in the blood specimen.</p> <p>Navigational Note: Also consider Hepatobiliary disorders: Hepatic failure</p>					
Pancreatitis	-	Enzyme elevation; radiologic findings only	Severe pain; vomiting; medical intervention indicated (e.g., analgesia, nutritional support)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<p>Definition: A disorder characterized by inflammation of the pancreas with no documented pancreas infection.</p> <p>Navigational Note: -</p>					

Metabolism and nutrition disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Tumor lysis syndrome	-	-	Present	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<p>Definition: A disorder characterized by metabolic abnormalities that result from a spontaneous or therapy-related cytotoxicity of tumor cells.</p> <p>Navigational Note: -</p>					

Annexe IV : Formulaire de consentement éclairé pour l'utilisation des données de la greffe à des fins de recherche

 Service des maladies du sang	Consentement à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques DOC/CSH/012	Code du document : [6-Documents] / [Qualité] / [QUA-DOC-000992]
		Date d'application : [25/06/2020]
		Version : [003]
		Page 1 sur 2

CONSENTEMENT ECLAIRE AU TRAITEMENT PAR ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Je soussigné(e) :

Nom : **Prénom** :

déclare avoir reçu des informations claires et complètes sur le traitement proposé par allogreffe, que je peux retrouver dans la notice d'information qui m'a été remise. J'ai pu poser toutes les questions concernant les procédures impliquées. J'ai été préalablement informé(e) par le médecin des effets secondaires possibles, des risques encourus et des conséquences éventuelles.

J'ai bien compris que :

- des prélèvements biologiques seront conservés (biothèque, sérothèque, DNathèque) dans un but réglementaire et scientifique.
- que des analyses biologiques seront effectuées sur mon sang et que celles-ci comportent notamment la recherche de maladies transmissibles dont le VIH. Je serai informé(e) en cas de résultat anormal.
- que ce consentement est révoquant à tout moment, sans avoir à me justifier.

Je m'engage à n'effectuer aucune recherche visant à identifier le donneur, dans le cadre d'une greffe non apparentée.

- J'accepte que les données concernant la greffe soient transmises et utilisées de façon confidentielle par le centre greffeur et les registres internationaux, dans les conditions prévues par la loi, à des fins de démarche qualité et de recherche.
- J'accepte, en toute connaissance de cause et en toute liberté, de recevoir le traitement proposé dans les conditions précitées.

En cas d'absence de chambre disponible au pré post, votre hospitalisation se fera directement au secteur protégé.

Fait à le

Nom, Prénom du Médecin
ayant fourni l'information.

Nom, Prénom du patient

Signature :

Signature :

AUTEUR : Nom : CHAUVET

Prénom : Paul

Date de soutenance : 18 juin 2021

Titre de la thèse : Stratégie de rattrapage des rechutes post-allogreffe de leucémie aiguë lymphoblastique B par blinatumomab et injections de lymphocytes du donneur

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Hématologie

DES + spécialité : Hématologie – Maladies du sang

Mots-clés : Blinatumomab, injection de lymphocytes du donneur, DLI, rechute post allogreffe, leucémie aiguë lymphoblastique B, LAL-B

Résumé

Contexte : Les rechutes post allogreffe de leucémie aiguë lymphoblastique B (LAL-B) sont de pronostic très réservé et peu accessibles à un traitement de rattrapage. Nous évaluons ici, l'association thérapeutique de blinatumomab (blina), un anticorps monoclonal bispécifique anti-CD3/CD19, et d'injection de lymphocytes du donneur (DLI) dans cette indication.

Méthode : Nous avons conduit une étude rétrospective multicentrique au sein de 20 centres francophones et inclus l'ensemble des patients ayant reçu le blina pour la prise en charge d'une rechute post allogreffe de LAL-B. Nous avons évalué le devenir de la cohorte globale puis isolé les patients ayant reçu une ou plusieurs DLI, entre 1 mois avant et 100 jours après le début du blina (Groupe blina-DLI) et les avons comparés aux autres (Groupe blina). Les caractéristiques basales, relatives à la maladie ou aux modalités de transplantation, des 2 groupes ont été comparées par les tests de Mann-Whitney, de Fisher et du χ^2 . Les probabilités de survie globale (OS) et de survie sans progression (PFS) ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison entre les 2 groupes a été réalisée grâce à un modèle de Cox étendu et une analyse par landmark conduite chez les patients ayant survécu 90 jours après l'initiation du blina.

Résultats : Cinquante-cinq patients ont été inclus (Groupe Blina = 34, Groupe Blina-DLI = 21). Les caractéristiques basales des 2 groupes n'étaient pas statistiquement différentes. A l'issue du traitement, 59% des patients étaient en rémission complète (RC) soit 44% du groupe Blina et 85% du groupe Blina-DLI. L'OS était estimée à 45,4% à 1 an et 29,4% à 2 ans. La PFS était de 35,2% et 21,7% à 1 et 2 ans. En analyse multivariée, l'ajout de DLI n'était pas significativement associé à un meilleur pronostic mais on notait une tendance statistique en faveur de taux de RC supérieurs et d'une OS. L'analyse par Landmark montrait une OS de 23,1% dans le groupe Blina et 44,2% dans le groupe Blina-DLI ($p=0,066$). Les effets indésirables, majoritairement hématologiques, neurologiques et immunologiques, étaient comparables à ceux ordinairement décrits après blina hors contexte d'allogreffe. Il n'y avait pas d'excès d'effets secondaires ou de maladie du greffon contre l'hôte dans le groupe Blina-DLI.

Conclusion : Le blinatumomab est une thérapie de rattrapage sûre et efficace des rechutes post allogreffe de LAL-B. L'ajout de DLI semble en augmenter l'efficacité sans accroître la toxicité.

Composition du Jury :

Président : **Monsieur le Professeur Thierry FACON**

Assesseurs : **Monsieur le Professeur Bruno QUESNEL**
Monsieur le Professeur Laurent PASCAL
Monsieur le Docteur Leonardo MAGRO
Madame le Docteur Eolia BRISSOT

Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA**