

# Essai clinique de phase 1 évaluant l'administration prophylactique de lymphocytes mémoire/effecteurs CD45RA-négatifs du donneur, chez des patients ayant reçu une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement réduit, à partir d'un donneur familial haplo-identique

Rapport de 2<sup>ème</sup> année

*Investigateur principal : Anne-Claire Mamez*

*Chef de clinique, Service d'hématologie,*

*Responsable médicale du laboratoire de thérapie cellulaire en hématologie, Hôpitaux Universitaires de Genève*

## Introduction et rationnel de l'étude

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement à visée curative, indiqué dans de nombreuses hémopathies malignes telles que les leucémies aiguës.

Sa réalisation dépend de la disponibilité d'un donneur compatible ayant les mêmes marqueurs HLA (antigènes des leucocytes humains, de l'anglais : human leukocyte antigen) que le patient. Le premier choix est un frère ou une sœur qui aurait hérité de la même « moitié » maternelle et de la même « moitié » paternelle de ces marqueurs HLA (1 chance sur 4 pour deux membres de la même fratrie). Une alternative est celle d'un donneur HLA-compatible sur le fichier international (50 à 75% de chance).

Récemment a été développé une greffe à partir d'un donneur haplo-identique (frère/sœur, parent/enfant) avec une seule « moitié » ou un seul « haplotype » de marqueurs HLA.

L'effet anti-tumoral de la greffe repose sur la réaction des cellules immunitaires du donneur (les lymphocytes) qui reconnaissent et détruisent les cellules cancéreuses. Le défaut de ce traitement est un risque d'attaque de ces mêmes lymphocytes sur les organes sains du patient : c'est la maladie greffe contre hôte (GVH), susceptible d'être fortement délétère sur l'état de santé du patient. Ces lymphocytes du donneur sont également très importants pour la reconstitution immune et donc la défense anti infectieuse après la greffe.

## Objectifs et méthodes de l'étude

Il existe plusieurs sous-types de lymphocytes, parmi lesquels :

- Les lymphocytes T naïfs qui expriment le marqueur CD45RA (CD45RA+)
- Les lymphocytes T mémoires effecteurs (CD45RA-).

Les lymphocytes T naïfs sont, selon plusieurs études, les plus impliqués dans l'effet greffe contre hôte (GVH).

Le but de cette étude est d'évaluer la faisabilité et la sécurité de l'infusion des lymphocytes T CD45RA- (lymphocytes T mémoire/effecteurs) de donneurs chez des patients transplantés avec des cellules souches hématopoïétiques (CSH) issus de donneurs haplo-identiques. La procédure utilisée est basée sur une méthode de tri sélectif des lymphocytes avec une déplétion *in vitro* du produit en lymphocytes CD45RA+. Ce produit, provenant d'une aphérèse des lymphocytes du donneur, sera administré au patient après la greffe de CSH pour renforcer son immunité et l'effet greffe contre leucémie (GVL).

## Avancement du projet

### Démarches scientifiques

Durant l'année écoulée, nous avons renforcé la pertinence scientifique du projet, en y ajoutant des analyses pour étudier sur le plan quantitatif mais aussi qualitatif les différentes populations lymphocytaires du patient après injection de lymphocytes CD45RA- (activité anti-infectieuse, par exemple).

### Mises au point technique

La technique de tri sélectif de lymphocytes CD45RA+ est réalisée sur l'appareil CliniMACS® (firme Miltenyi). Cette procédure requiert une formation et des protocoles très spécifiques, différents de ce qui est réalisé en routine au laboratoire de thérapie cellulaire. Durant l'année écoulée, les techniciens du laboratoire ont donc été formés à cette procédure de tri cellulaire, et de nombreuses démarches ont été entreprises pour anticiper les aspects pratiques et logistiques, afin d'être parfaitement opérationnels dès que le premier patient sera inclus.

### Démarches de soumission

L'étude a obtenu l'autorisation du Comité cantonal d'éthique et de la recherche en avril 2020. Le dossier est actuellement soumis à Swissmedic. Une fois cette autorisation reçue, le premier patient pourra être inclus dans l'étude.

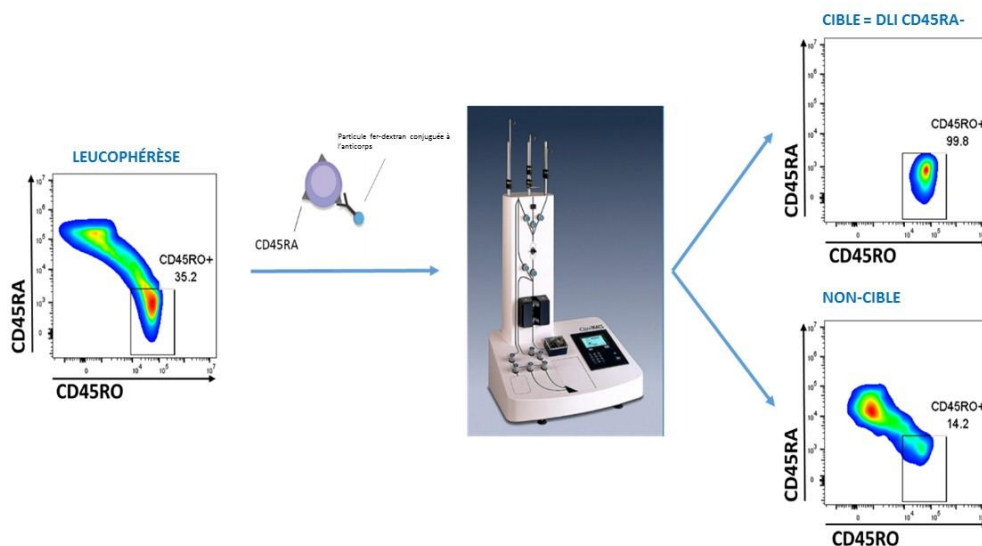


Diagramme représentant la procédure de déplétion des cellules CD45RA+ avec le system CliniMACS.

Le produit d'aphérese provenant du donneur est incubé avec le réactif CD45RA (Miltenyi Biotech). Les cellules CD45RA+ sont ensuite déplétées en utilisant l'instrument CliniMACS Plus. Les cellules CD45RA- sont collectées et congelées jusqu'à l'infusion de lymphocytes du donneur (DLI, donor lymphocyte infusion).