

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

RECONSTITUTION IMMUNITAIRE PRECOCE APRES ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES CHEZ LES ADOLESCENTS ET ADULTES ATTEINTS DE DREPANOCYTOSE

Loïc VASSEUR, Florence MORIN, Corinne PONDARRE, Florian CHEVILLON, Aude-Marie FOURMONT, Régis PEFFAULT DE LATOUR, Nicolas BOISSEL, Hélène MOINS-TEISSERENC, Sophie CAILLAT-ZUCMAN, Nathalie DHEDIN

ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS



Université
de Paris

CONFLITS D'INTERET

- Pas de conflit d'intérêt

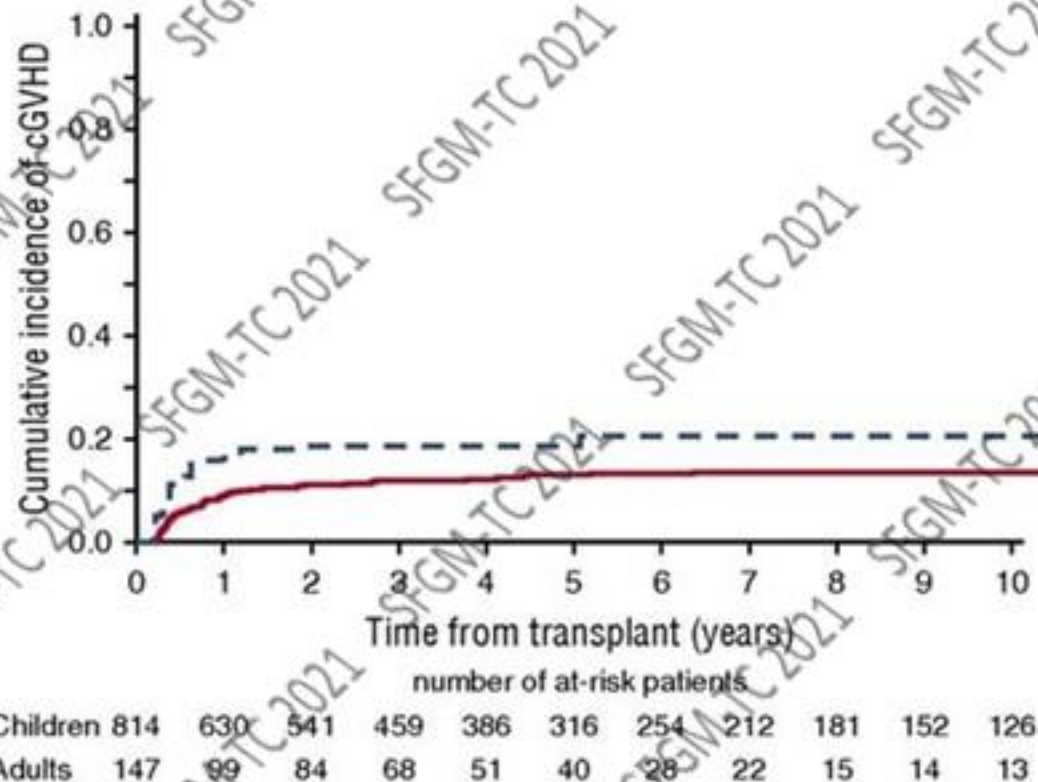
INTRODUCTION

ALLOGREFFE DANS LA DREPANOCYTOSE :

Plus de GVH et de mortalité chez les adolescents et les adultes

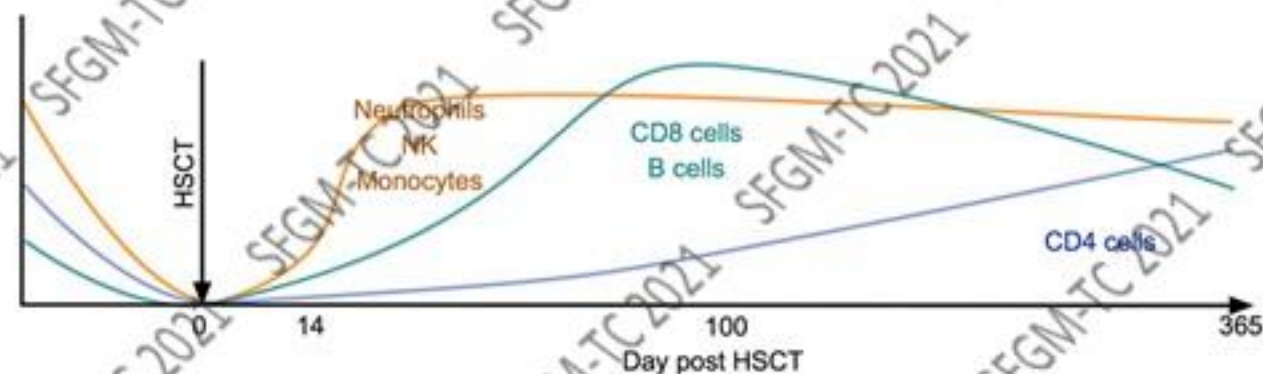
- Conditionnements réduits
 - Utilisation de sérothérapie pour diminuer le risque de rejet et de GVH
- Développement de la greffe avec un donneur haplo-identique

Peu de données de reconstitution immunitaire chez les patients adultes.



OBJECTIFS DE L'ETUDE

- Etudier les infections et la reconstitution immunitaire chez les **adolescents et adultes** allogreffés pour une drépanocytose
- Comparer des différents **conditionnements** et **type de donneur**
- Evaluer l'impact de la **sérothérapie intensive** (ATG vs Alemtuzumab)



METHODES

CRITERES D'INCLUSION :

Entre 2008 et 2020

Allogreffe à l'hôpital St Louis à Paris

Age \geq 14 ans

• Donneurs géno-identiques

- Conditionnement myéloablatif (MAC MRT)
- Conditionnement non-myéloablatif (NMA MRT)

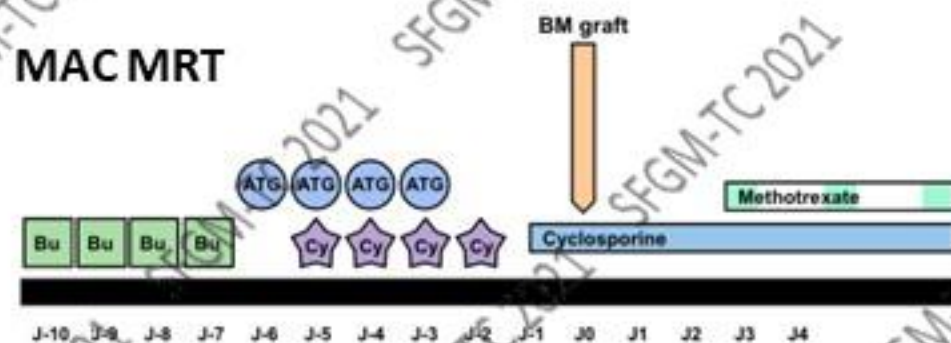
• Donneurs haplo-identiques

- Conditionnement d'intensité réduite (RIC HRT)

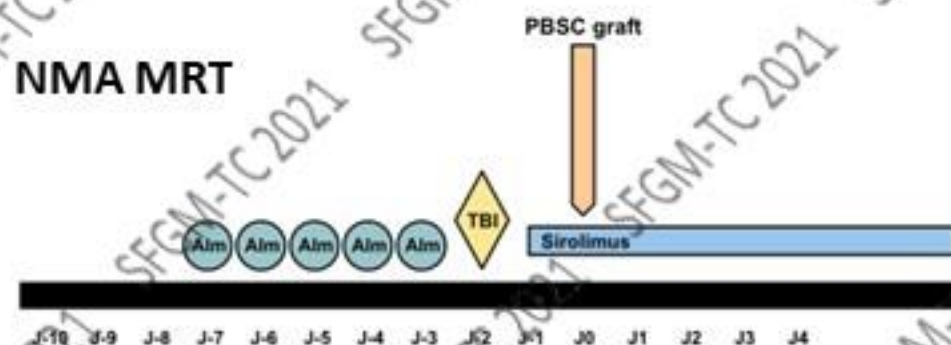
ANALYSES BIOLOGIQUES :

Cytométrie en flux avec quantification des sous-populations lymphocytaires

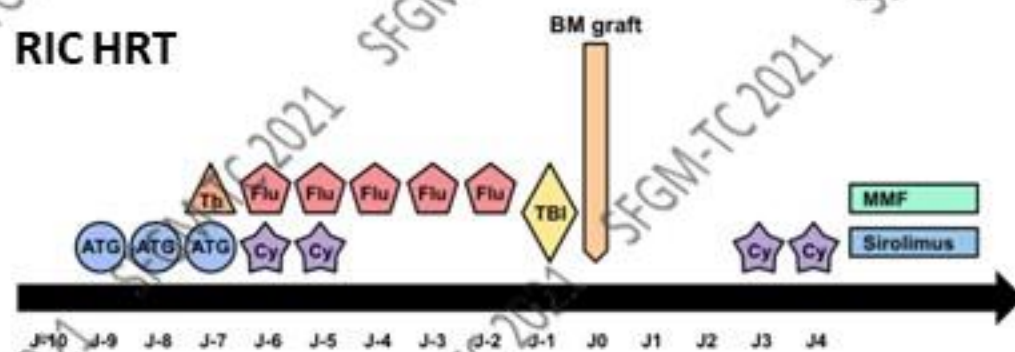
MAC MRT



NMA MRT



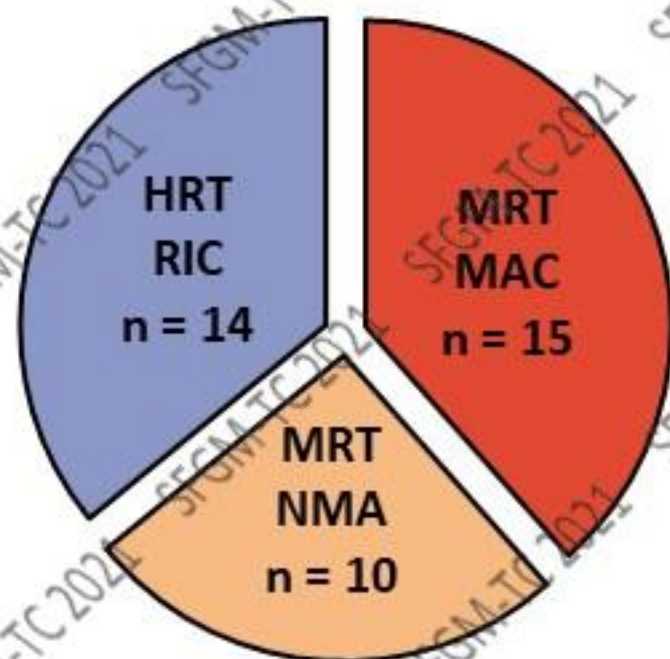
RIC HRT



POPULATION

CARACTERISTIQUES :

39 adolescents et adultes



Variable	Total	MAC MRT	NMA MRT	RIC HRT
Suivi (ans)	3.0 (1.0-9.8)	4.9 (1.2-9.8)	1.4 (1.2-3.1)	1.6 (1.0-7.2)
Age (ans)	17 (14-39)	16 (14-20)	18 (16-36)	19 (16-39)
Période de l'allogreffe				
2008-2015	16 (41%)	11 (73%)	0	5 (36%)
2016-2020	23 (59%)	4 (27%)	10 (100%)	9 (64%)
Statut CMV				
D+/R-	6 (15%)	2 (13%)	3 (30%)	1 (7%)
D+/R+	28 (72%)	10 (67%)	5 (50%)	13 (93%)
D-/R+	2 (5%)	1 (7%)	1 (10%)	0
D-/R-	3 (8%)	2 (13%)	1 (10%)	0
CNT ($\times 10^8$ /kg)	2.9 (1.1-23.9)	1.9 (1.1-5.4)	16.4 (3.1-23.9)	2.8 (1.2-13.0)
CD34+ ($\times 10^6$ /kg)	5.3 (1.9-15.7)	5.3 (1.9-8.2)	12.6 (11.3-15.7)	3.8 (2.5-6.2)

Résultats présentés avec la médiane et entre parenthèse la valeur minimale et maximale

DEVENIR POST-GREFFE

SURVIE ET SURVIE SANS REJET :

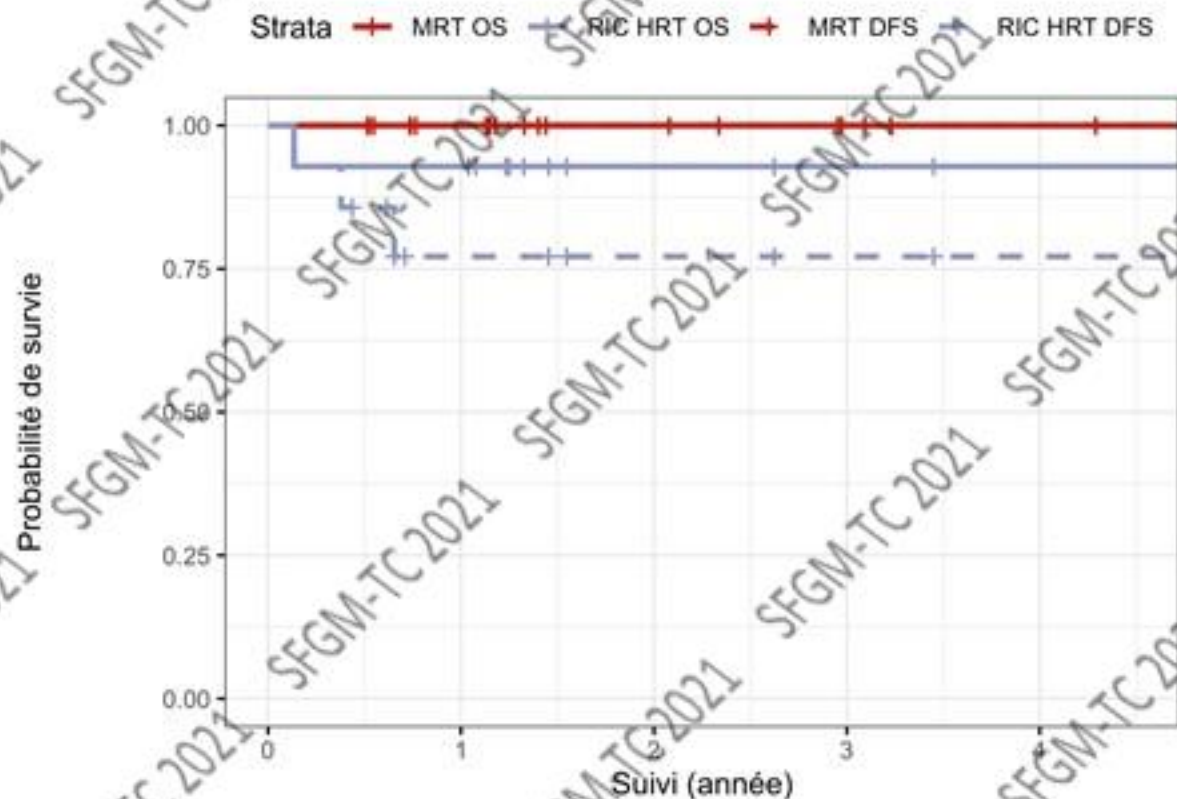
- MRT : Pas d'événement
- HRT : Un décès et deux rejets chez les

CHIMERISME :

Chimérisme donneur total/CD3 à 1 an :

En excluant les rejets

- MAC MRT : 91% (68-100%) / 97% (38-100%)
- NMA MRT : 86% (36-97%) / 40% (6-84%)
- RIC HRT : 100% (81-100%) / 100% (98-100%)



Nombre de patients

Strata	0	1	2	3	4
MRT OS	25	25	17	13	11
RIC HRT OS	14	13	6	5	4
MRT DFS	25	19	16	14	11
RIC HRT DFS	14	7	5	4	3

Survie globale et survie sans rejet
En fonction du type de donneur

* Rejet : < 5% de chimérisme total donneur

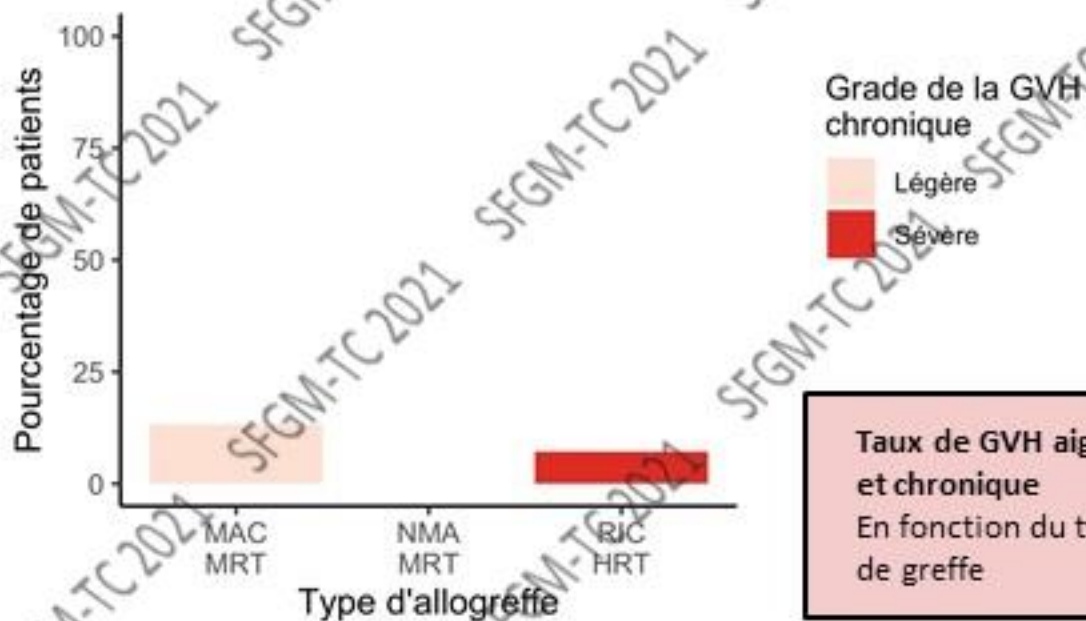
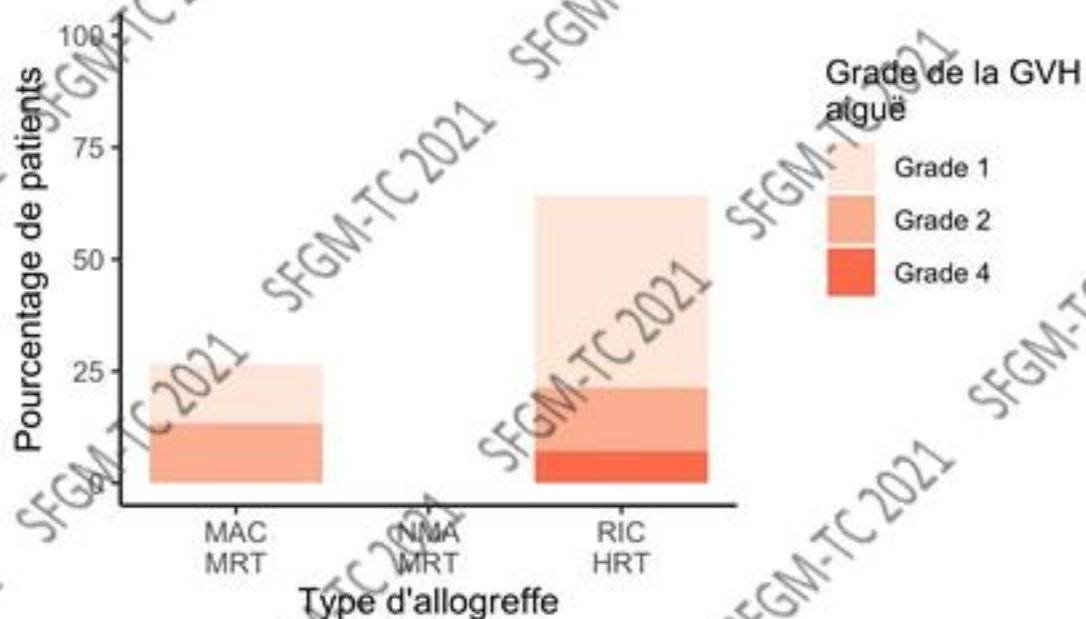
GVH

GVH aiguë :

- **MAC MRT** : Tout grade : n = 4 (27%)
Grade II-IV : n = 2 (13%)
- **NMA MRT** : Pas de GVH aiguë
- **RIC HRT** : Tout grade : n = 9 (64%)
Grade II-IV : n = 3 (21%)

GVH chronique :

- **MAC MRT** : n = 2 (13%) (Légère)
- **NMA MRT** : Pas de GVH chronique
- **RIC HRT** : n = 1 (7%) (Sévère)



Taux de GVH aiguë et chronique
En fonction du type de greffe

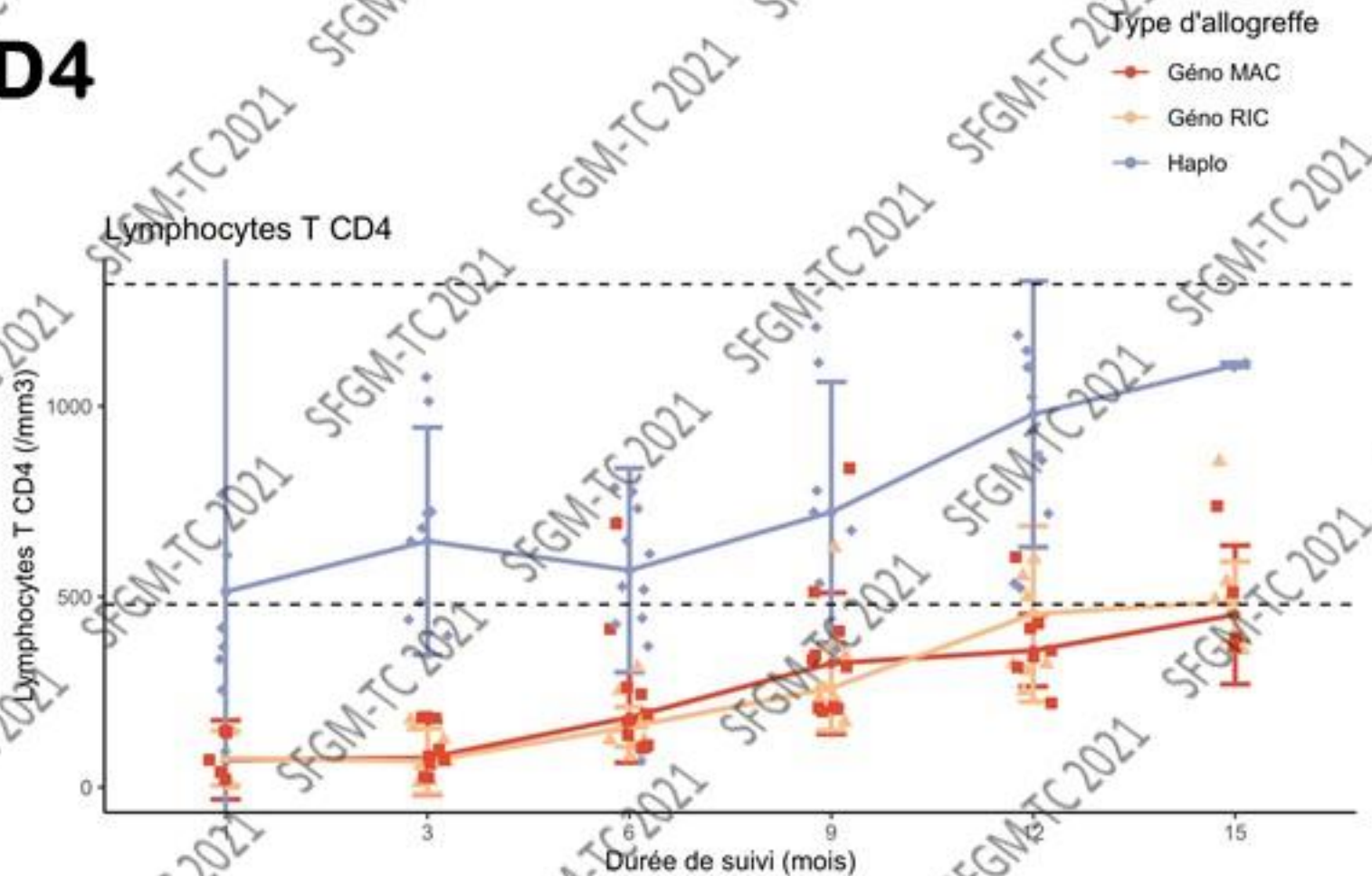
LYMPHOCYTES T CD4

Géno-identique:

- Normalisation après 12 mois
- Pas de différence entre MAC et NMA MRT pour les CD4 ($p = 0.42$ à 6 mois)

Haplo-identique:

- Reconstitution plus rapide que pour les MRT avec à 3 mois :
CD4 : 645/mm³ (349-1075)
($p < 0.001$)



Nombre de lymphocytes T CD4
En fonction du type de greffe

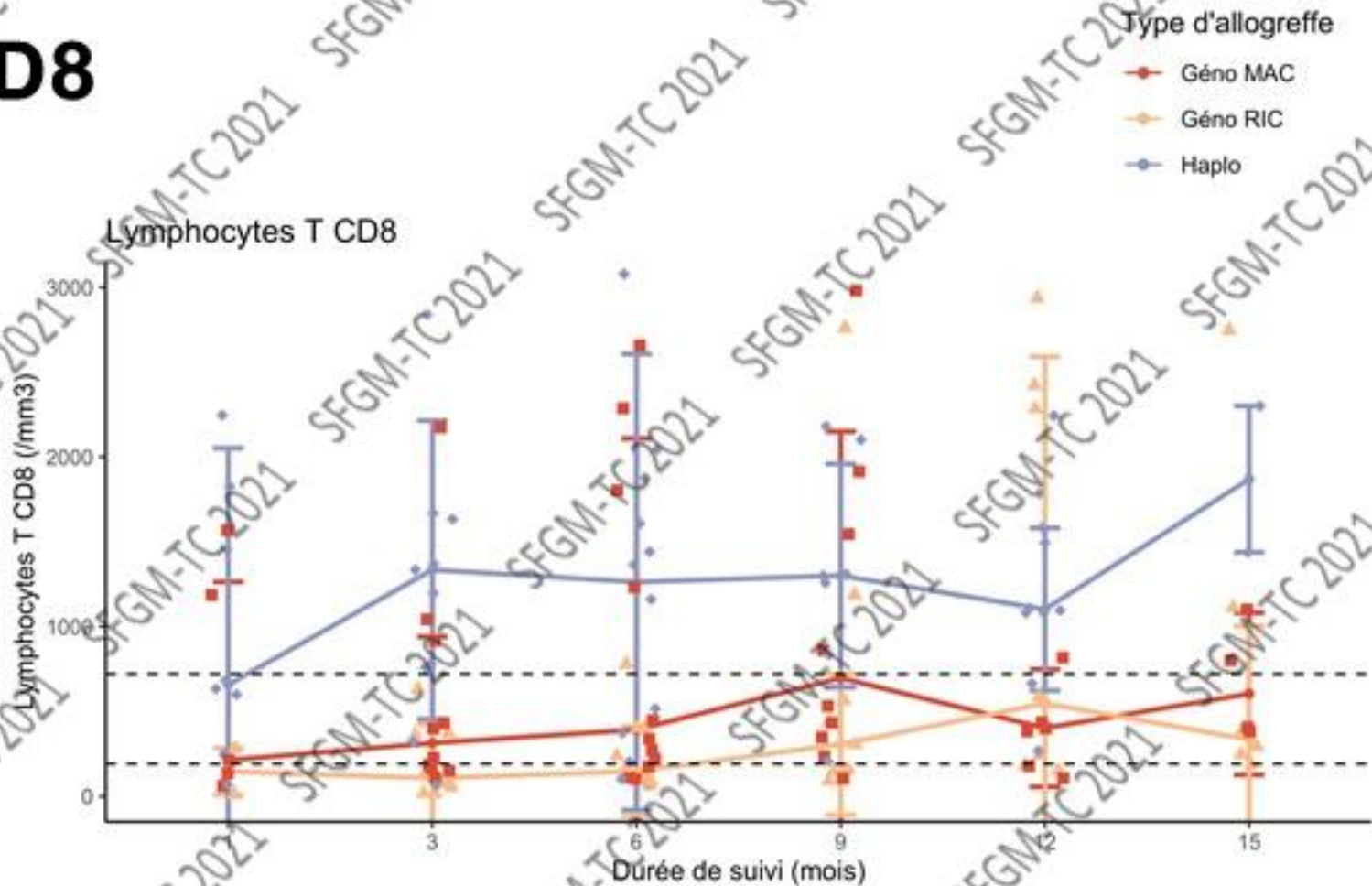
LYMPHOCYTES T CD8

Géno-identique:

- Taux de CD8 plus bas pour NMA comparé aux MAC à 6 mois :
148/mm³ (64-779)
vs 392/mm³ (102-4150)
($p = 0.04$)

Haplo-identique:

- Reconstitution plus rapide que pour les MRT avec à 3 mois :
CD8 : 1335/mm³ (66-4529)
($p = 0.003$)



Nombre de lymphocytes T CD8
En fonction du type de greffe

SOUS-POPULATIONS T

Principaux CD4 dans les RIC HRT :

- Mémoire effecteur :

CD45RA-CCR7-
60 % (45-86%) à 3 mois

- Central mémoire :

CD45RA-CCR7+
26 % (12-51%) à 3 mois

Principaux CD8 dans les RIC HRT :

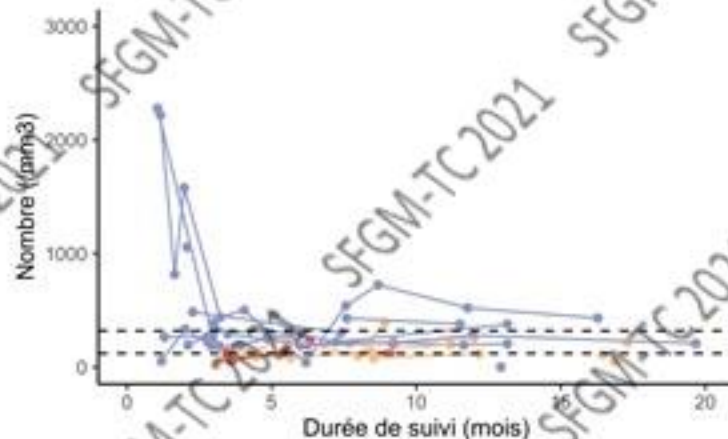
- Mémoire effecteur :

CD45RA-CCR7-
55 % (36-79%) à 3 mois

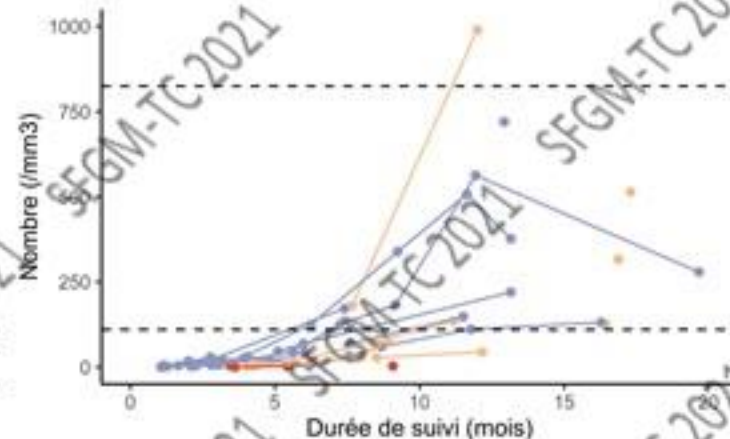
- Terminal effecteur :

CD45RA+CCR7-
28 % (16-56%) à 3 mois

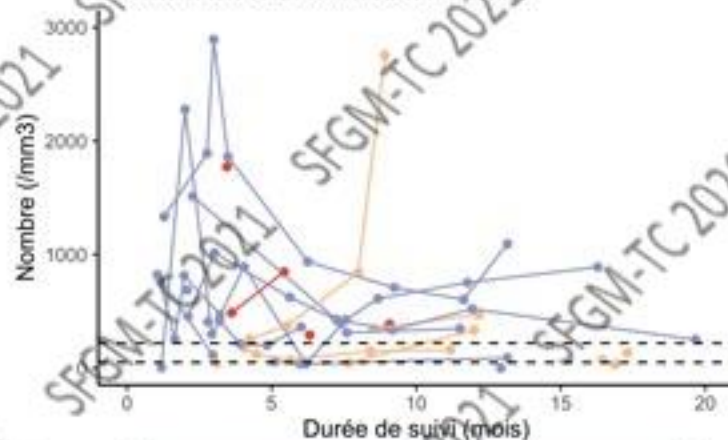
Nombre de CD45RA-CCR7-/CD4+



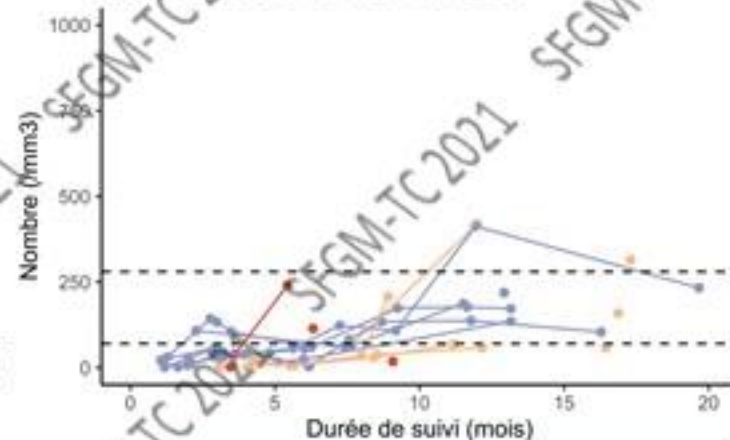
Nombre de CD45R+CCR7+/CD4+



Nombre de CD45RA-CCR7-/CD8+



Nombre de CD45R+CCR7+/CD8+



Nombre de lymphocytes T CD4
et CD8 mémoires effecteurs

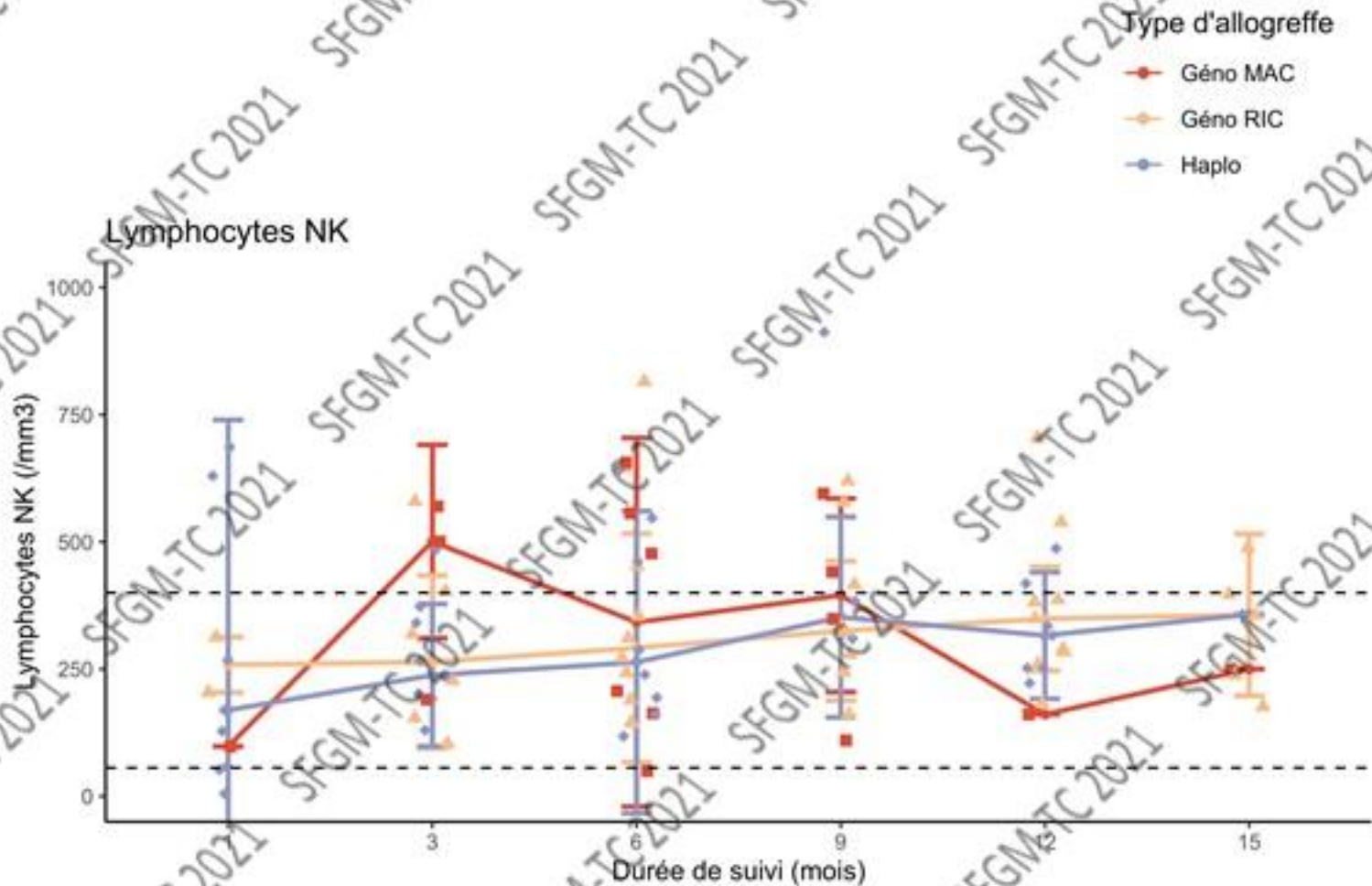
Nombre de lymphocytes T CD4
et CD8 naïfs

Type d'allogreffe
Géo MAC
Géo RIC
Haplo

LYMPHOCYTES NK

Evolution :

- Normaux dès 1 mois
- Pas de différence entre les types de greffe



Nombre de lymphocytes NK

CD3- CD16+ CD56+

En fonction du type de greffe

LYMPHOCYTES B

Evolution :

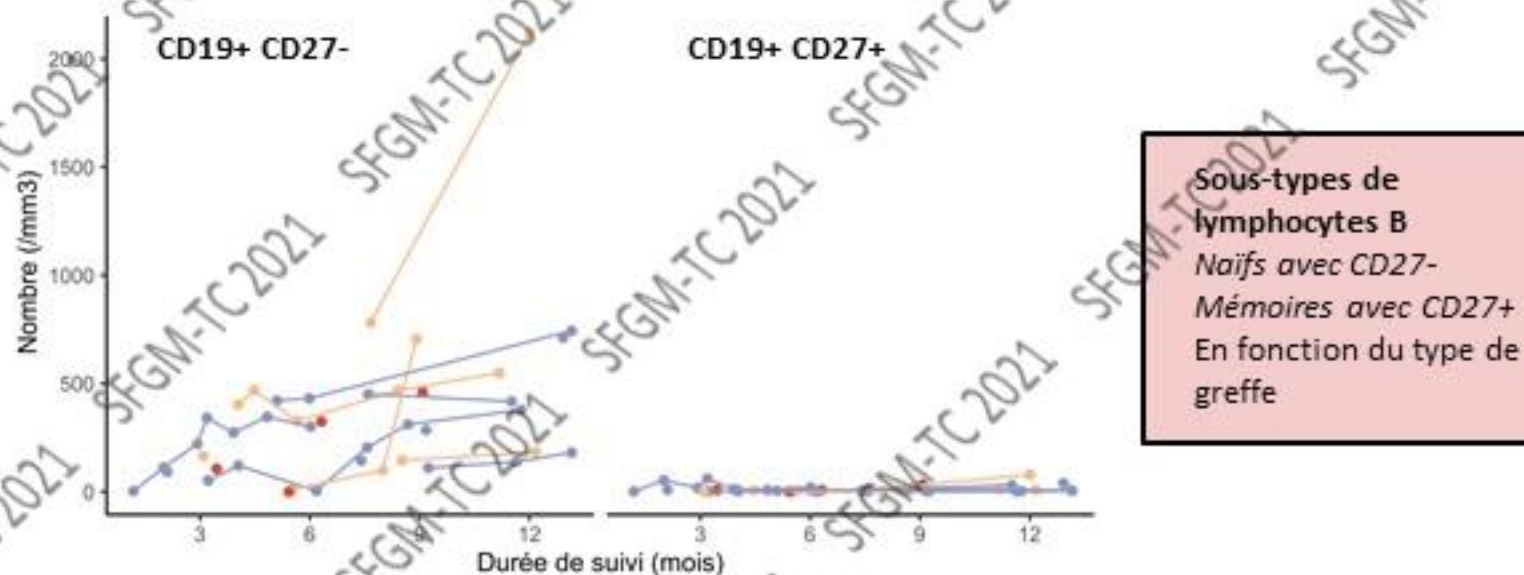
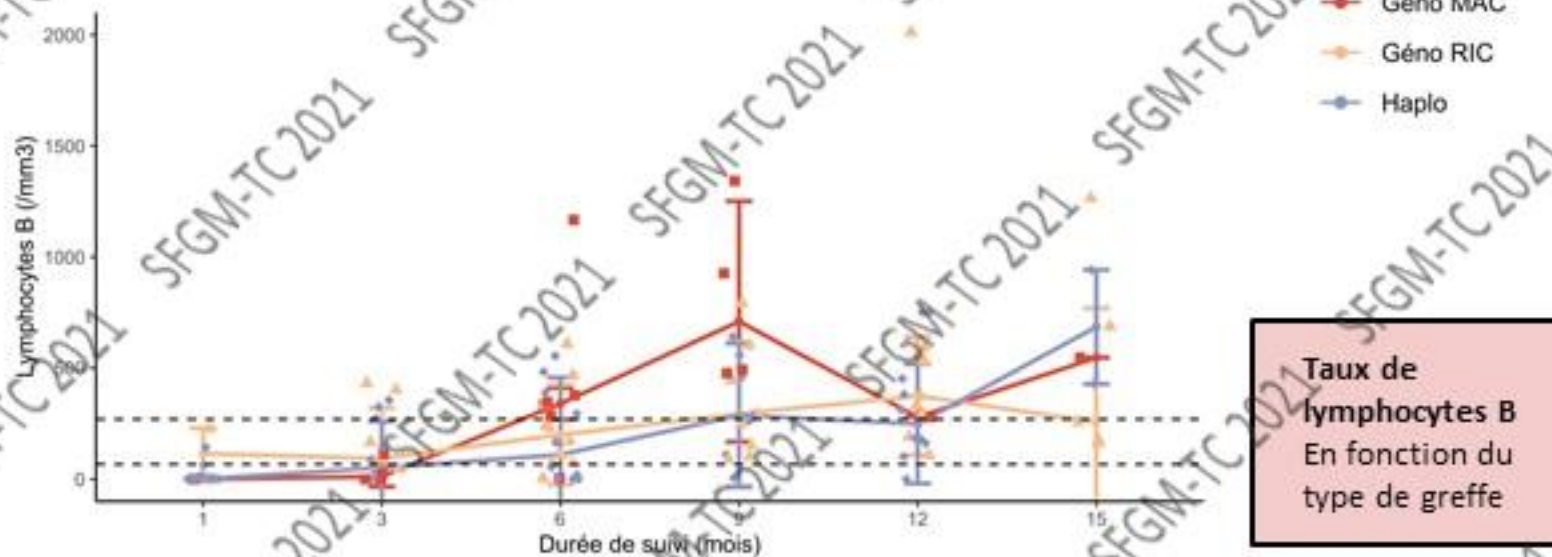
- Normalisation à 6 mois
- Valeurs au-dessus de la norme après 9 mois

Phénotype :

- Large majorité avec un phénotype naïf : 98 % (96-99%) à 6 mois

Gammaglobulines :

- Taux normal dès 3 mois



INFECTIONS

- Pas de différence significative entre les types de greffe
- Pas de PTLD, pas de maladie à CMV

	MAC MRT	NMA MRT	RIC HRT	Total
Infection à CMV traitée	6 (40 %)	3 (30 %)	3 (21 %)	12 (31 %)
Infection à EBV traitée	3 (20 %)	1 (10 %)	2 (14 %)	6 (15 %)
Cystite à virus BK	2 (13 %)	1 (10 %)	1 (7 %)	4 (10 %)
Réactivation VZV	1 (7 %)	0	1 (7 %)	2 (5 %)
Infection à adénovirus traitée	0	0	0	0
Pneumocystose	0	1 (10 %)	0	1 (3 %)
Cohorte totale	15	10	14	39

CONCLUSION

Dans cette population **d'adolescents et adultes jeunes** :

- Après greffes **géo-identiques**, malgré une **sérothérapie intensive**, reconstitution immunitaire **proche** de ce qui est habituelle décrit

Peu de différence avec ALEMTUZUMAB

- **Augmentation rapide** des lymphocytes T CD4 et CD8 après greffe **haplo-identique**

Concordant avec les autres études : Patel 2020 Transpl Infect Dis.

Impact par l'ENDOXAN post-greffe et la sérothérapie réduite

- Intérêt des études **fonctionnelles** lymphocytaires

- Malgré la sérothérapie, **incidence acceptable d'infections virales** et absence d'épisode infectieux viral sévère

REMERCIEMENTS



Université
de Paris

ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS

Patients et familles

**Laboratoire
d'immunologie
*Hôpital Saint Louis***

Florence Morin
Guitta Maki
Hélène Moins-
Teisserenc
Sophie Caillat-Zucman

**Hématologie
adolescents jeunes
adultes et Hématologie
greffe**

Hôpital Saint Louis
Florian Chevillon
Aude-Marie Fourmont
Nicolas Boissel
Nathalie Dhédin
Régis Peffault de Latour

**Centre de référence de
la drépanocytose
Pédiatrie
*Centre Hospitalier
Intercommunal de
Créteil***

Corinne Pondarré

17-19 NOVEMBRE 2021

SFGM-TC
2021



Centre de
Congrès Prouvé
Nancy

RECONSTITUTION IMMUNITAIRE PRECOCE APRES ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES CHEZ LES ADOLESCENTS ET ADULTES ATTEINTS DE DREPANOCYTOSE

Loïc VASSEUR, Florence MORIN, Corinne PONDARRE, Florian CHEVILLON, Aude-Marie FOURMONT, Régis PEFFAULT DE LATOUR, Nicolas BOISSEL, Hélène MOINS-TEISSERENC, Sophie CAILLAT-ZUCMAN, Nathalie DHEDIN

ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS



Université
de Paris