

CeVi_CAR-T : Une collection française d'échantillons pour soutenir et accélérer la recherche dans le domaine de la thérapie par cellules CAR-T pour les lymphomes

Jean-Hugues Dalle¹, Juliette Canard², Claire Fontenille², Emilie Robert², Boris Calmels³, Emmanuel Gomez⁴, Delphine Sondaz⁴, Emeline Mollaret⁴, Bertrand Nadel⁴, Régis Peffault de Latour⁵

¹Hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris, France, ²CRYOSTEM, Marseille, France, ³Centre de Thérapie Cellulaire, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France, ⁴Institut Carnot CALYM, Pierre-Bénite, France, ⁵Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, France

1 Introduction

Les **médicaments CAR-T** (pour *Chimeric Antigen Receptor* ou cellules T porteuses d'un récepteur chimérique) révolutionnent les stratégies thérapeutiques pour les **lymphomes récidivants ou réfractaires**. Cependant, **l'efficacité des cellules CAR-T et les mécanismes de résistance** restent à explorer pour optimiser les stratégies de mise en place de ces thérapies. Ceci justifie la mise en place d'une collection dynamique et évolutive d'échantillons biologiques correctement annotés provenant de patients traités par cellules CAR-T, dans le but de fournir des **informations épidémiologiques, cliniques et biologiques** pour les programmes de recherche.

Dans ce contexte, le consortium académique **Carnot CALYM** (www.experts-recherche-lymphome.org), regroupant LYSA, LYSARC et 18 entités de recherche dédiées à la recherche dans le domaine du lymphome à l'origine de la première collection de cellules viables de patients atteints de lymphome (Collection_CeVi), et le réseau de Centres de Ressources Biologiques (CRB) **CRYOSTEM** (www.cryostem.org) qui a mis en place la première collection européenne de ressources biologiques dédiées à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, ont combiné leur expertise pour créer une collection de ressources biologiques de patients atteints de lymphomes traités par cellules CAR-T, appelée **Collection CeVi_CAR-T**.

2 Réseaux CRYOSTEM / CALYM : structure et fonctionnement

La collaboration entre CRYOSTEM et CALYM se traduit par la superposition des deux réseaux réunissant des **départements d'hématologie** et des **CRB** en charge des processus d'inclusion des patients, de collecte d'échantillons et de leur stockage. 6 centres répondent à tous les prérequis et sont impliqués dans l'implémentation de la collection (Fig. 1). Le pilotage du réseau bénéficie des certifications ISO 9001:2015 de CALYM et de CRYOSTEM.

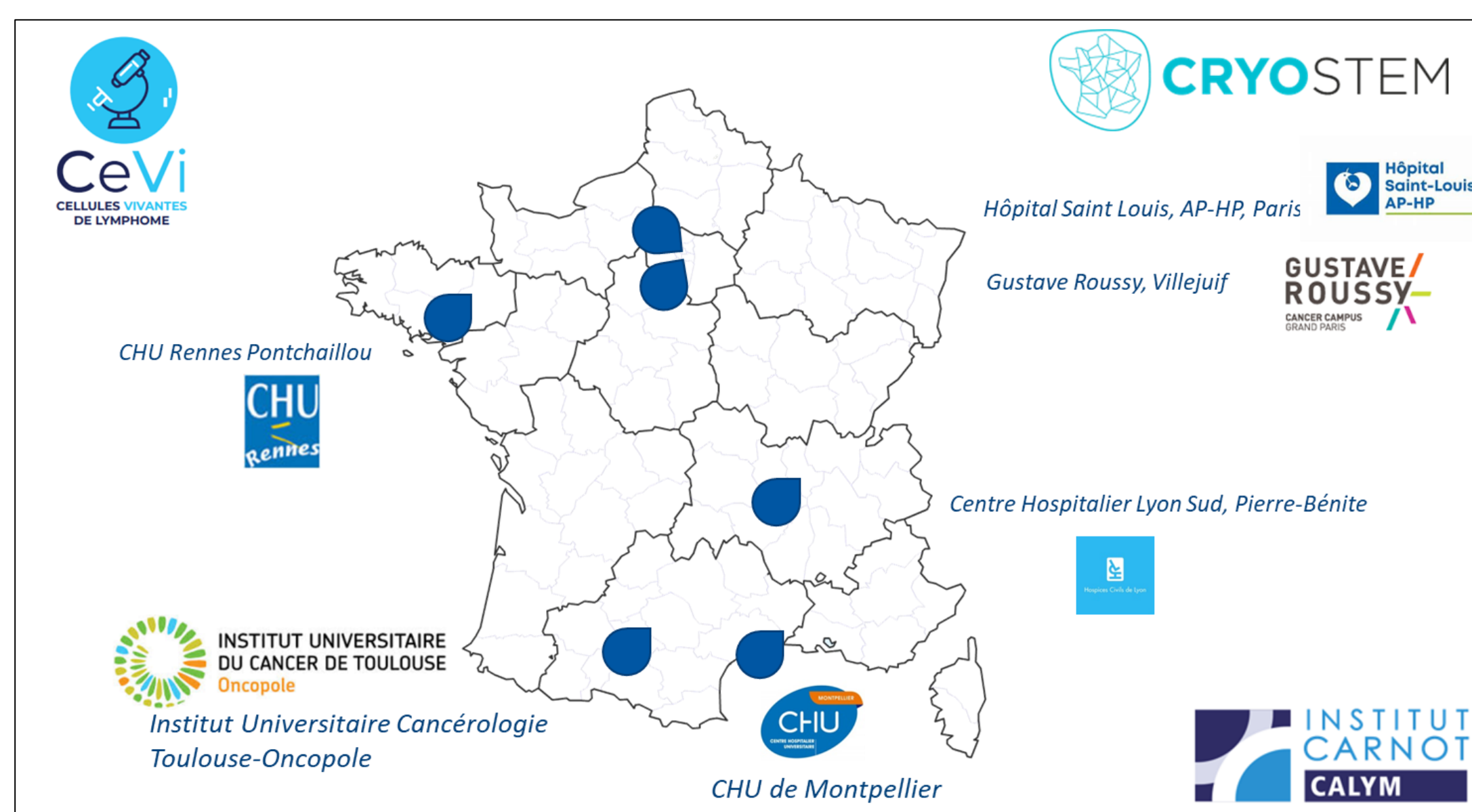


Fig. 1 : Réseau CeVi_CAR-T sur le territoire français

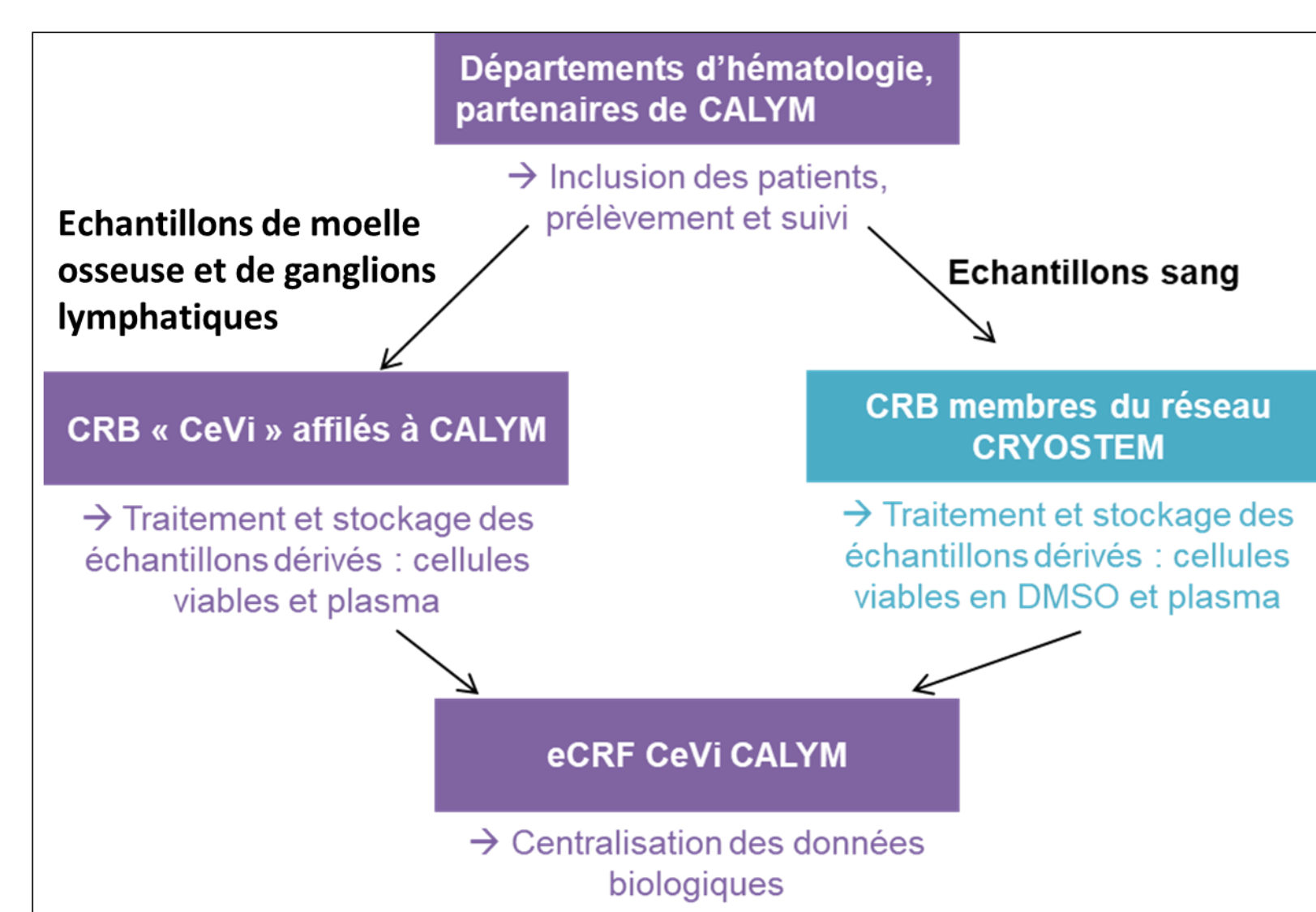


Fig. 2 : Circuit logistique de la collection CeVi_CAR-T

Tout patient souffrant d'un lymphome, justifiant un traitement par cellules CAR-T, est éligible pour être inclus dans le protocole. Plusieurs types d'échantillons sont prélevés avant et après l'administration de cellules CAR-T, selon une cinétique spécifique. Des **procédures et des protocoles dédiés et harmonisés** pour la collecte des échantillons sanguins ont été établis dans le cadre de la collaboration entre CRYOSTEM et CALYM (Fig. 2). Les données biologiques collectées sont centralisées dans la base de données CALYM. Les données cliniques associées sont extraites du registre LYSARC CAR-T (DESCAR-T) et corrélées avec l'identifiant des patients du registre de l'EBMT (ProMISE).

3 Résultats

La cinétique CeVi_CAR-T prévoit jusqu'à **8 points de prélèvements sanguins**, depuis l'aphérèse jusqu'à 6 mois après l'injection des CAR-T. Elle comprend également un prélèvement à la rechute (Fig. 3)

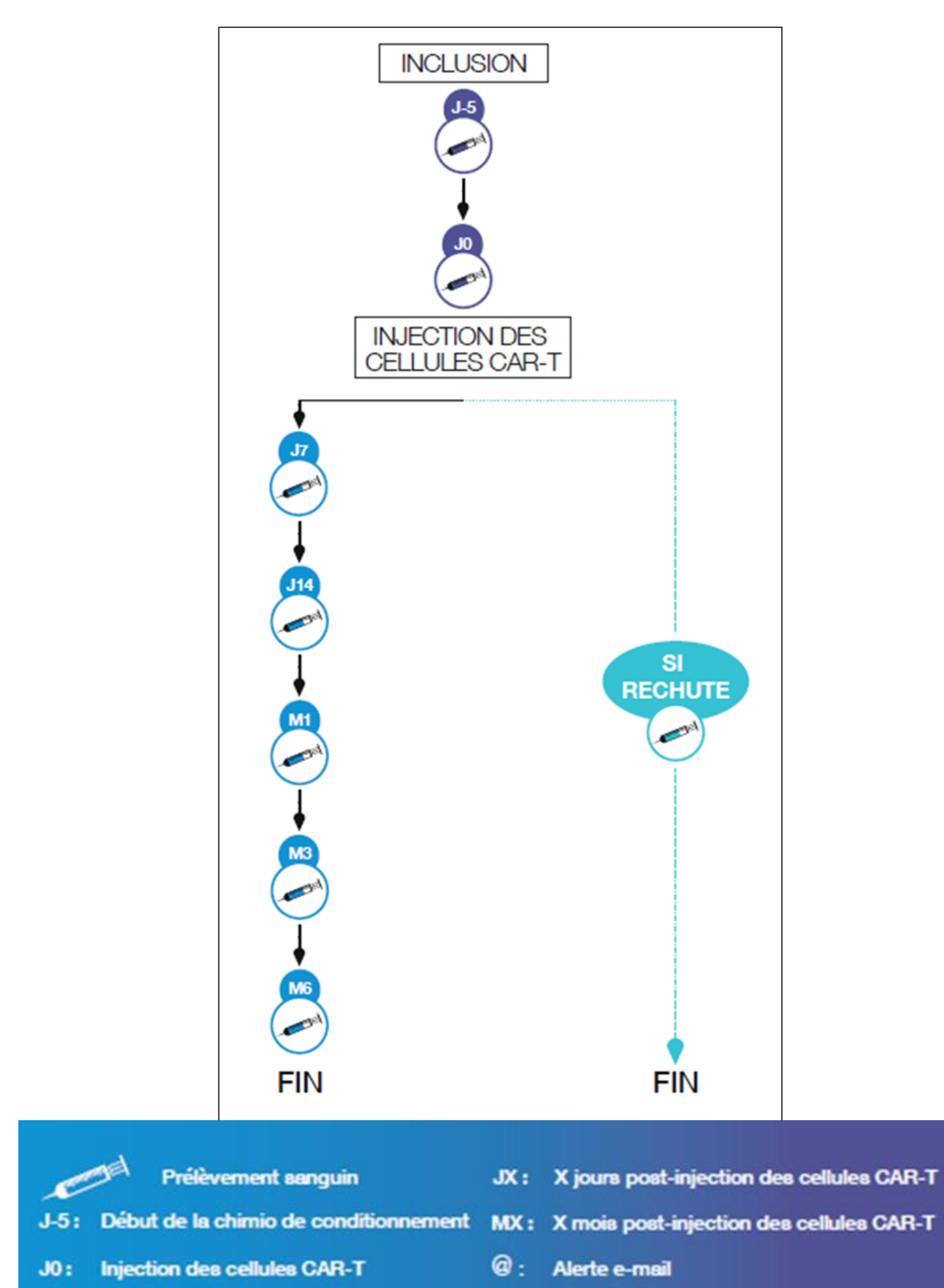


Fig. 3 : Cinétique des prélèvements sanguins de la collection CeVi_CAR-T

A ce jour, 6 centres sont ouverts aux inclusions : le CHU Rennes Pontchaillou, le CHU Montpellier, le CH Lyon Sud, l'IUC-Toulouse, Gustave Roussy et l'Hôpital Saint-Louis de Paris.

La collection a débuté avec l'inclusion du 1^{er} patient le 11 mars 2020. En moins de 3 ans, 182 patients ont été inclus dans le protocole CeVi_CAR-T et prélevés, correspondant à 969 échantillons de sang (au 1^{er} octobre 2022) (Fig. 4).

Au total, 4 759 aliquots de plasma et 1 786 aliquots de cellules viables en DMSO ont été générés et sont disponibles pour la recherche.

84% des échantillons de sang ont été traités en moins de 4 heures avec un délai médian de traitement estimé à 2 h 20 minutes, préservant au mieux les protéines dans les échantillons de plasma.

Les critères d'inclusion sont revus régulièrement, en fonction des autorisations en vigueur pour les thérapies CAR-T dans les hôpitaux français. Au total, 135 patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B, 33 atteints de lymphomes à cellules du manteau et 14 atteints de lymphomes folliculaires ont été inclus (Fig. 5). La collection CeVi_CAR-T inclut également les ganglions lymphatiques de 28 patients, associés à des échantillons sanguins dérivés en aliquots de cellules viables et de plasma, ainsi que des échantillons de moelle osseuse.

Un premier projet utilisant 184 aliquots de plasma a mis en évidence une qualité d'échantillon appropriée pour les analyses métaboliques et une cohérence entre les registres CeVi et DESCAR-T.

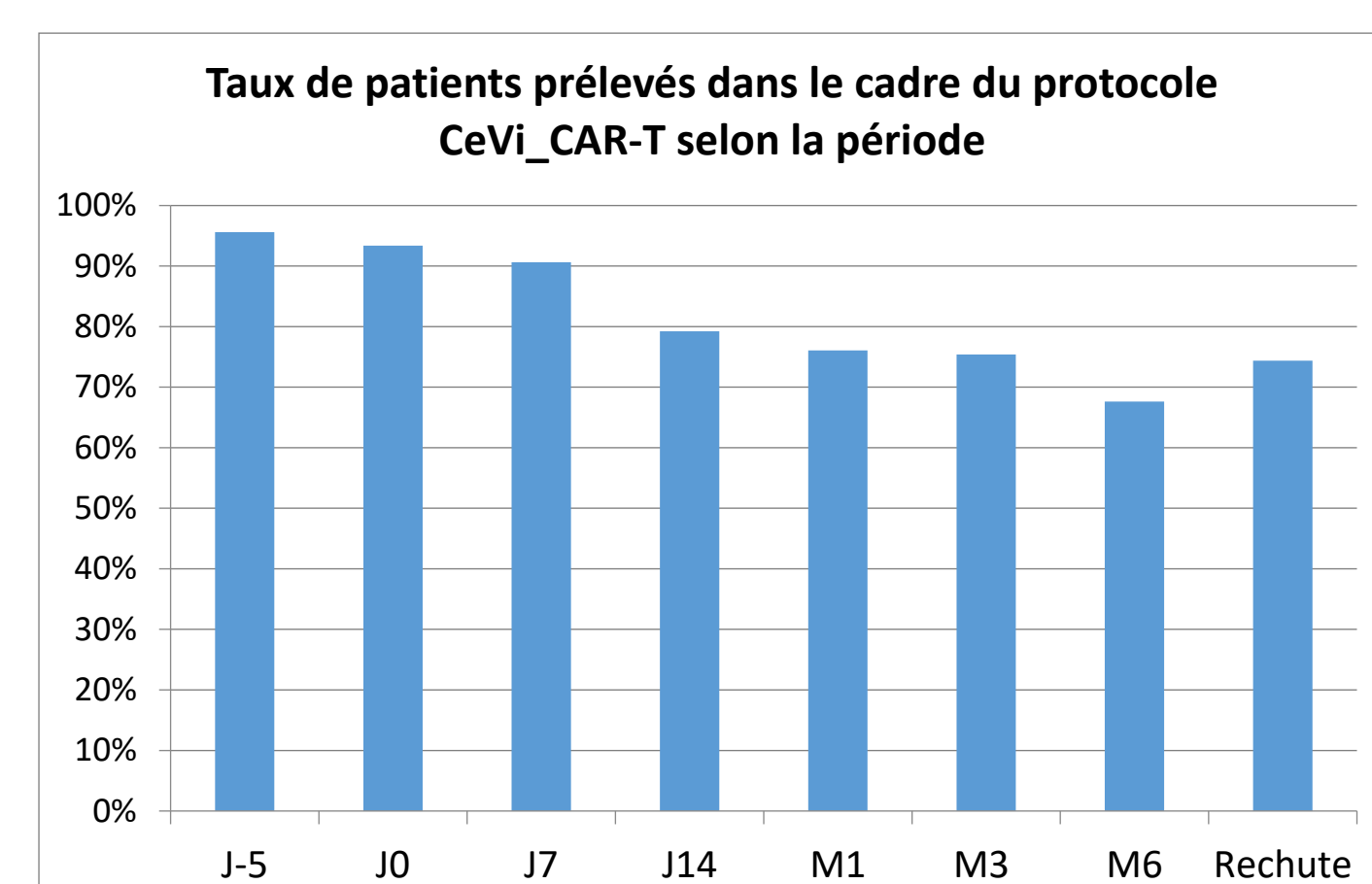


Fig. 4 : Taux de patients prélevés dans le cadre du protocole CeVi_CAR-T selon la période (au 1^{er} août 2022)

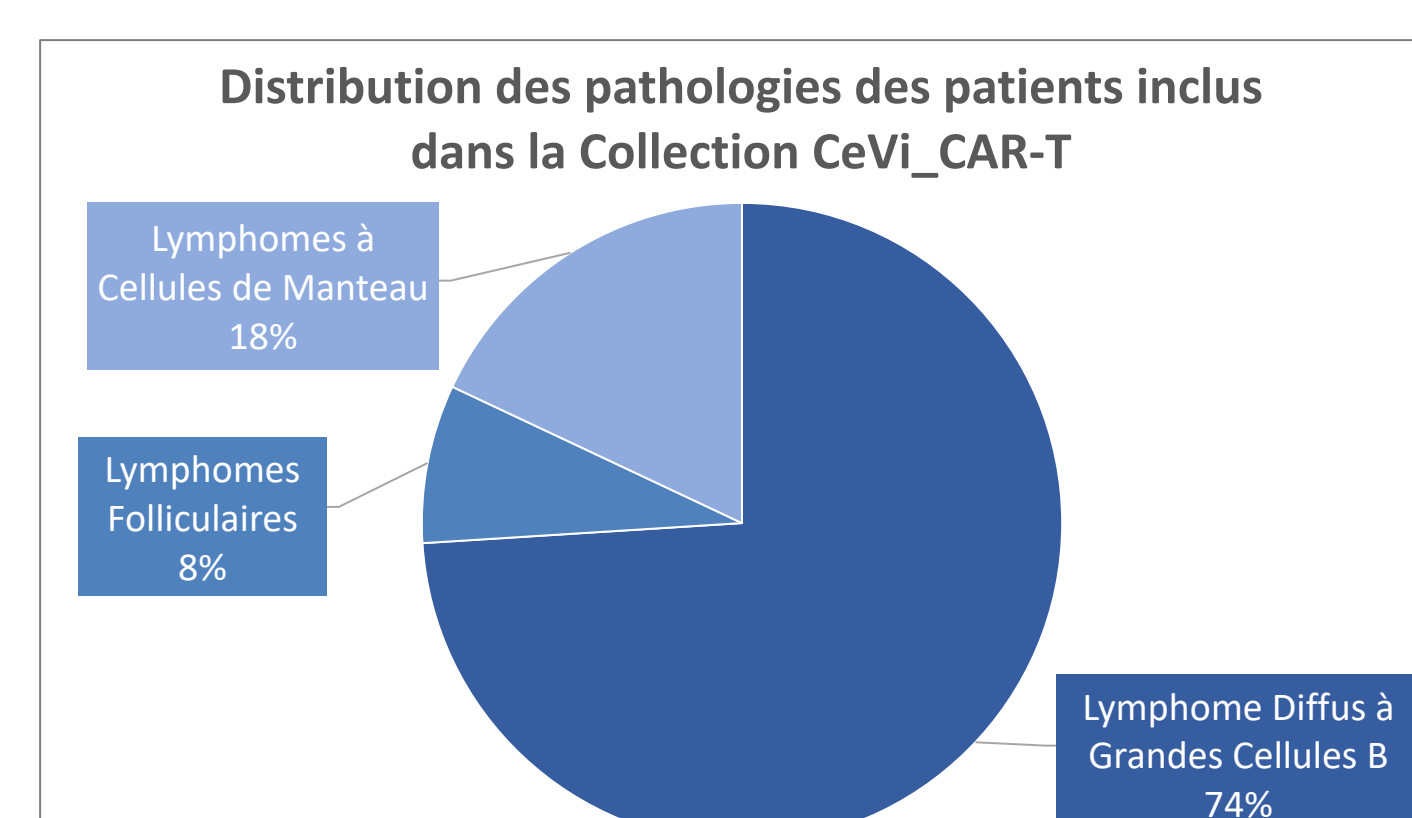


Fig. 5 : Distribution des pathologies des patients inclus dans la Collection CeVi_CAR-T

4 Discussion

Les processus sont améliorés en permanence pour optimiser le fonctionnement du réseau et les taux de collecte. Avec la création de la première collection centrée sur les patients atteints de lymphomes traités par cellules CAR-T, la collaboration CALYM-CRYOSTEM permet l'accès à la matière première et la consolidation des connaissances sur les effets *in vivo* de cette récente approche. L'étape suivante vise à enrichir la collection actuelle en incluant des échantillons de selles et d'urines d'intérêt dans le contexte des cellules CAR-T pour répondre à d'autres approches scientifiques. Par ailleurs, cette collection CeVi_CAR-T rencontre un réel succès et un soutien total des patients et des médecins.