



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2021

N°

**RECHERCHE DE FACTEURS PREDICTIFS DE TOXICITE SPECIFIQUE ET DE RECHUTE
CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR CAR T-CELLS
POUR UN LYMPHOME B AGRESSIF
AU CHU DE DIJON**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 25 juin 2021 à 17h

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par DURAND Amandine

Né(e) le 17 mars 1993

A Paris

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2021

N°

**RECHERCHE DE FACTEURS PREDICTIFS DE TOXICITE SPECIFIQUE ET DE RECHUTE
CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR CAR T-CELLS
POUR UN LYMPHOME B AGRESSIF
AU CHU DE DIJON**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 25 juin 2021 à 17h

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Durand Amandine

Né(e) le 17 mars 1993

A Paris

Année Universitaire 2020-2021
au 1^{er} Septembre 2020

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

- ❖ Pr BASTIE Jean-Noël

Membres :

- ❖ Pr MARTIN Laurent
- ❖ Dr CASASNOVAS Olivier
- ❖ Dr ROSSI Cédric
- ❖ Dr TABOURET-VIAUD Claire

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Au président du jury, le Professeur Jean-Noël BASTIE, merci pour votre gentillesse et votre pédagogie qui m'auront accompagnée durant tout mon internat, merci d'avoir su vous rendre disponible afin d'assurer notre formation théorique et pratique à nous, futurs docteurs, et surtout merci pour votre humanité auprès des patients qui me sert d'exemple au quotidien.

A mon directeur de thèse, le Docteur Olivier CASASNOVAS, merci de m'avoir proposé ce travail dans ce domaine que j'affectionne particulièrement, le lymphome, et merci de votre disponibilité tout au long de sa réalisation. C'est grâce à vous et au Docteur ROSSI que j'ai pu découvrir et apprendre à aimer cette discipline de l'hématologie, dans laquelle j'espère exercer après l'internat. Votre rigueur et vos connaissances sont une source d'inspiration.

Cédric, merci pour ton humour, ta pédagogie et ta bienveillance durant mes années d'internat. Merci de ton soutien durant l'élaboration de ce travail et des autres projets que nous avons pu mener ensemble. La Catalogne se joint à moi pour exprimer ma reconnaissance.

Au Professeur Laurent MARTIN, merci d'avoir accepté de juger ce travail, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité durant mon stage en anatomopathologie, et surtout merci de m'avoir appris à reconnaître des plasmocytes sur une biopsie ostéo-médullaire.

Au Docteur Claire TABOURET-VIAUD, merci de votre aide précieuse durant l'élaboration de ce travail, notamment la relecture et le calcul des volumes métaboliques tumoraux sur l'ensemble des TEP scanners réalisés. Votre gentillesse et votre disponibilité sont exemplaires et j'espère que nous aurons de nouveau l'occasion de travailler ensemble.

Aux docteurs que j'ai pu rencontrer durant mes études,

Au Docteur Denis CAILLOT, merci de m'avoir appris l'importance de la rigueur dans notre métier, ainsi que celle de toujours garder le patient au centre de notre réflexion.

Au Docteur Camille FAVENNEC, merci pour ta gentillesse, ta douceur et ta bienveillance même dans la tourmente de l'hôpital de jour. Je hâte que nous continuions à travailler ensemble.

Aux Docteurs Juliette BOUTELOUP, Céline KENNEL, Axelle BOUDRANT et Laurie RAMBACH merci pour ce semestre en terres chalonnaises qui m'a permis d'appréhender l'oncologie et de diversifier mes pratiques en hématologie. Merci de m'avoir fait confiance et j'ai hâte que nous puissions nous retrouver de nouveau en terrasse autour d'un verre de vin.

Au Docteur Laurent VOILLAT, merci pour vos connaissances et de m'avoir rappelé à chaque repas votre amour des chats.

A l'ensemble des docteurs de médecine interne 1 du CHU de Dijon, merci pour votre gentillesse et pour ce semestre qui m'a permis d'appréhender l'autre versant de

l'hématologie. Au Docteur Barbara NICOLAS, merci pour ce dinosaure en peluche qui doit probablement toujours traîner dans le bureau médical. Au Professeur Sylvain AUDIA, merci pour vos connaissances qui ne semblent pas avoir de limite. Au Professeur Bernard BONNOTTE, merci pour votre prévenance et votre sympathie durant ce semestre, et merci pour les chocolats.

A l'ensemble des docteurs de réanimation médicale du CHU de Dijon, merci de m'avoir appris ce qu'est la réanimation et surtout de m'avoir aidée à m'y épanouir. Je ne pensais pas que c'était possible. Comme quoi, tout peut arriver.

Aux Docteurs Anne THIEBAUT, Martin CARRE et Claude-Éric BULABOIS, merci pour ce semestre à venir. Il n'est pas encore passé mais j'apprécie déjà votre gentillesse et votre bienveillance. Je ne sais pas si vous me convertirez à l'allogreffe, on en reparlera dans 4 mois.

A ma famille,

A mes parents, merci pour votre soutien tout au long de mes études, depuis ma première année jusqu'à la dernière. Sans vous, rien n'aurait été possible. Même si je l'exprime peu, je mesure tous les jours la chance que j'ai de vous avoir, alors du fond du cœur merci. Je vous aime.

A ma grand-mère, merci de m'avoir accueillie et d'avoir pris soins de moi pendant cette fameuse première année. Sans toi mamie, je ne suis pas sûre que j'aurais réussi ce concours, et que je serai là où j'en suis aujourd'hui, alors merci.

A mon frère, merci pour nos bagarres, nos parties de Mario Kart et notre lien malgré la distance. J'espère que tu es aussi fier de moi en ce jour important que je le suis de toi, petit frère. N'hésite quand même pas à donner des nouvelles de toi plus souvent !

A toi, mon amour, ma vie aurait été bien triste si je ne t'avais pas rencontré. Merci pour ton soutien depuis le premier jour. Tu as toujours le mot juste. Merci pour l'amour que tu me témoignes au quotidien. Moi aussi je t'aime.

A ma belle-famille, Astrid, Richard et Pauline, merci pour ces week-ends reposants au chalet. C'est une table à laquelle on mange toujours très bien et que je continue de recommander sur Trip Advisor. Mon seul regret est de ne toujours pas avoir réussi à obtenir la recette du gratin de pommes de terre.

A mes oncles, mes tantes, mes cousins, merci pour ces moments partagés et pour ceux qui viendront. Merci d'être là aujourd'hui et de me soutenir, que ce soit par votre présence ou par vos pensées.

A vous tous, les membres de ma famille, j'espère que vous êtes fiers de moi et de ce que je suis devenue.

A mes amis,

Aux potos (Fanny, Giulia, Guillaume, Astrid, Juju, Pétra, Claire, Geoffrey, Baptiste, Marion, Aude, Bubu, Cédric, Lauriane, Manu, Axelle, Alizée, Adrien), merci pour ces folles années d'études à Grenoble, pour ces soirées au Chalet à se presser pour une tomate ou un perroquet, ou au Cham où on pouvait se croiser en salle des cadavres, pour ces danses endiablées au Barberousse et ces fins de soirées au VM. Merci pour l'après, d'avoir su garder le groupe des potos intact même après que l'on se soit tous dispersés. Merci pour ces week-end potos d'hiver avec ses jacuzzi et ses raclettes de la Fromagerie des Alpes, comme d'été avec sa chaleur montpelliéraine ou ses nonnettes dijonnaises.

A Fanny, merci de t'être assise à côté de moi en première année. Ce fut le début d'une belle amitié. Bien que l'on se soit éloignées, je garde toujours un souvenir précieux de cette période. Et surtout, merci de m'avoir présenté Romain.

A Guillaume et Giulia, merci pour tous les week-ends et les vacances partout en Europe. Cette cabine téléphonique londonienne ne sera plus jamais la même... J'espère que notre amitié durera longtemps que ce soit dans un bain à Budapest ou sur un ponton à Annecy.

A Juju, Astrid et Petra, merci pour cette team Dijon, pour ces dégustations aux hospices de Beaune ou aux verres de fin de journée en terrasse. Merci pour ces ballades dans les vignes et les forêts de la Côte de Nuit, même s'il faut toujours faire attention aux chenilles. Merci pour ces brunch sur le roof top de Pétra. J'espère qu'on continuera longtemps à déguster un petit Givry accompagné de gougères au fromage.

A ma famille d'hématologie, merci pour ces quatre années, pour toutes les soirées car hémato rime avec apéro et pour tous ces cafés dans les lavandes.

A Philippine, merci pour ce premier semestre et tous les autres. Tu m'as montré l'exemple à suivre. J'admire ton énergie et ton optimisme. Merci pour tous ces moments partagés, qu'ils soient gustatifs ou non, et j'espère que nous en partagerons encore bien d'autre.

A Alexandre, merci pour la gentillesse que tu m'as témoignée depuis mon premier semestre. J'admire ton calme et ta modestie. Ne change surtout pas.

A Steeve, il y a tellement de choses à dire. Merci d'être là, en hôpital de jour comme en dehors. Merci pour nos conversations, nos fous rires, nos sushi. Merci pour ton humanité auprès des patients qui m'inspire chaque jour, et que j'espère un jour égaler. J'ai hâte de te retrouver pour reformer notre couple de travail.

A Romain, merci pour ton côté rebelle-rêveur, pour les blagues, les répliques d'Astérix et Obélix Mission Cléopâtre, les chansons. Je n'ai pas oublié que tu me devais toujours un testicule dans une flacon de formol.

A Andrea, merci de m'avoir fait découvrir un vocabulaire que je ne soupçonnais pas, et merci pour ta gentillesse indéfectible. J'espère un jour pouvoir moi aussi t'apprendre de nouveaux mots.

A Benoit, merci pour l'accent québécois, pour les FILA et pour ton déhanché sur le dance floor. Tu es bien le sang de l'artère, même si j'y comprends R.

A Alexis, merci pour ta prévenance et ta rigueur, tu as été à bonne école. Même si on ne t'a pas converti à l'hôpital de jour, j'espère qu'on continuera à travailler ensemble Dr Parmentier.

A Camille, merci pour ta gaieté et ta simplicité.

A Tyfanie, merci d'amener un peu du sud dans le nord par ta luminosité et ta bonne humeur.

A la team médecine 1, merci pour ce semestre fait de cycles interminables de Revlimid, de demandes Trajectoire itératives et d'une sombre histoire de changement de code (Dinosaure 444, chut !).

A Mehdi, merci pour notre anniversaire partagé et pour ce puzzle. J'espère que les chaussettes t'ont plu aussi. Dans le cas contraire, donne-les à Nathalie.

A Jean, merci pour ton style vestimentaire, ne change rien.

A Elé, merci pour ta gentillesse à toute épreuve, toi non plus ne change rien.

A la team chalonaise, merci pour ce semestre et ces soirées du jeudi. On a bien failli mourir une ou deux fois à cause du voisin mais ça valait le coup.

A Hélène, merci d'avoir partagé tes références littéraires, tu m'as fait découvrir des auteurs que j'adore.

A Lucile, merci pour ton humour et cette perruque qui t'allait si bien. Pour une urologue, tu te débrouilles rudement bien en hématologie ! J'espère néanmoins t'avoir convaincue que le R de VRD ne signifie pas Ritux...

A mes co-internes d'anapath', merci pour ce super semestre, pour les cafés, pour les petits pots, les décal, les fœtus et j'en passe.

Anthony, je ne te remercierai jamais assez d'avoir retrouvé ce petit bout de langue. Sans toi, j'aurais probablement été radiée de l'ordre avant même d'y être entrée !

A Ossama, merci de m'avoir montré le duck face de Mary, tu le réalises mieux que personne.

Anne, Juliette, Mathilde et Marine, merci pour votre patience à m'apprendre à couper à 3 mm, pour les multi-têtes et surtout pour votre bonne humeur.

Ma petite Ségo, merci pour tous ces moments de rigolade. Tu as été un vrai coup de cœur et j'espère que notre amitié continuera encore longtemps autour d'une bière et d'une saucisse à la péniche. Et surtout, merci pour mon mémorial.

A mes co-internes de réa, merci pour ce semestre incroyable. Grâce à vous, la Covidie ne m'aura jamais paru aussi agréable !

A Yoann, merci pour ces découvertes musicales dont je me serais passée et merci de me prouver que tu n'es pas qu'un physique. En revanche, j'attends toujours le spectacle de fin d'année !

A Bastien, mon cousin, merci pour ta gentillesse durant tout ce semestre et merci pour ces blagues qui ont égayé les staff. Tu passes également ta thèse aujourd'hui, je suis sûre que tu seras brillant, c'est de famille.

A Léa, merci pour ces regards de désespoirs, pour le Romain-bashing et merci pour ce règne partagé aussi court fût-il, et franchement... voilà.

A Séthi, merci pour tes connaissances statistiques et philosophiques, Pascal ne m'aura jamais autant impressionnée.

A Thomas merci pour tes analyses du comportement humains, je pense que tu es prêt pour remplacer la psychologue.

A Yvoire, merci pour ces multiples poses sucrées et merci d'être restée jusqu'à une heure du matin durant notre première garde.

A Marie, merci pour ce guide qui n'arrivait pas à monter.

A Vincent, pas merci pour le puzzle de Jul dans le bureau.

A Carla, merci de me faire réviser les LAM CBF. Tu es la meilleure néphrologue que je connaisse.

Aux pharmaciens et aux infirmières du service d'hématologie du CHU de Dijon,

Merci de m'avoir aidé à prendre mes marques durant mon premier semestre. Merci pour tous ces instants de rigolade et ces apéro de fin de journée. Quoi qu'on en dise, c'est dans cette ambiance détendue qu'on peut exercer au mieux notre métier. J'ai hâte de retrouver votre bonne humeur.

Du fond du cœur, merci à tous.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES, TABLEAUX ET ANNEXES	15
TABLE DES FIGURES	15
TABLE DES TABLEAUX	17
TABLE DES ANNEXES	18
LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS.....	19
INTRODUCTION	20
OBJECTIFS	37
MATERIEL ET METHODE	38
SCHEMA DE L'ETUDE	38
EVALUATION ET TRAITEMENT DE LA TOXICITE PRECOCE PAR CRS ET ICANS APRES INJECTION DE CAR T-CELLS.....	40
EVALUATION DE LA TOXICITE INFECTIEUSE	41
EVALUATION DU TAUX DE CAR T-CELLS APRES REINJECTION	41
EVALUATION DE L'EFFICACITE PAR TEP SCANNER APRES INJECTION DE CAR T-CELLS.....	41
EVALUATION DU TAUX D'ADN PLASMATIQUE LIBRE CIRCULANT APRES INJECTION DE CAR T-CELLS	42
EVALUATION DU TAUX D'EXOSOMES PLASMATIQUES	42
ANALYSE STATISTIQUE.....	42
RESULTATS.....	43
PATIENTS.....	43
THERAPIE DE BRIDGE	47
TOXICITE SPECIFIQUE	49
CRS.....	49
ICANS	50
PREDICTION DU RISQUE DE TOXICITE SPECIFIQUE (CRS ET ICANS).....	52
CRP, PCT, Ferritine, Triglycérides, Fibrinogène et Lactate	52
CYTOKINES PLASMATIQUES IL-1 BETA, IL-6, IL-10 ET IL-18	59
MONITORING DU TAUX DE CAR T-CELLS APRES INJECTION	64
TOXICITE INFECTIEUSE.....	68
EFFICACITE.....	71
PREDICTION DU RISQUE DE RECHUTE	75
APPORT DU TEP SCANNER ET DU TMTV41%.....	75
ADN PLASMATIQUE LIBRE CIRCULANT.....	85

EXOSOMES.....	87
DISCUSSION	89
EFFICACITE	89
PREDICTION DE LA RECHUTE	90
TOXICITE SPECIFIQUE	93
PREDICTION DE LA TOXICITE SPECIFIQUE	94
MONITORING DU TAUX DE CAR T-CELLS APRES INJECTION	97
TOXICITE INFECTIEUSE	98
CONCLUSIONS	99
BILBIOGRAPHIE.....	100
ANNEXES.....	106

TABLE DES FIGURES, TABLEAUX ET ANNEXES

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Survie sans progression des patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules réfractaire dans l'étude SCHOLAR-1 (Crump M et al, Blood, 2017).....	21
Figure 2. Activation du lymphocyte T et principe de fonctionnement du CAR T-cell	22
Figure 3. Structure d'un récepteur antigénique chimérique	23
Figure 4. Différentes générations de CAR	24
Figure 5. Parcours patient et étapes de production des CAR T-cells	24
Figure 6. Différences entre YESCARTA® et KYMRIAH®	25
Figure 7. Physiopathologie du CRS et de l'ICANS (<i>June CH et al, Science, 2018</i>) (24)	27
Figure 8. Valeurs de biomarqueurs dans le CRS selon <i>Teachey et al</i>	30
Figure 9. Modèles prédictifs de survenue d'un CRS proposés par <i>Teachey et al</i>	31
Figure 10. Modèle prédictif de CRS sévère selon <i>Hay et al</i>	32
Figure 11. Survie sans progression et survie globale selon la présence d'une atteinte extranodale ≥ 2 et/ou un TMTV41% à la lymphodéplétion ≥ 80 mL (A) et.....	34
Figure 12. Composition et formation des exosomes	35
Figure 13. Parcours patient du screening à la réinjection des CAR T-cells.....	39
Figure 14. Diagramme des flux.....	43
Figure 15. Exemple d'évolution du syndrome tumoral entre inclusion et lymphodéplétion	48
Figure 16. Evolution de la CRP dans les 30 premiers jours après injection de CAR T-cells	53
Figure 17. Evolution de la CRP selon la survenue d'un ICANS.....	53
Figure 18. Evolution de la PCT dans les 30 premiers jours après injection de CAR T-cells	54
Figure 19. Evolution de la PCT selon la survenue d'un ICANS.....	54
Figure 20. Evolution de la ferritine dans les 30 premiers jours après injection de CAR T-cells	55
Figure 21. Evolution de la ferritine selon la survenue d'un ICANS.....	55
Figure 22. Evolution des triglycérides dans les 30 premiers jours après injection de CAR T-cells.....	56
Figure 23. Evolution des triglycérides selon la survenue d'un ICANS	56
Figure 24. Evolution du fibrinogène dans les 30 premiers jours après injection de CAR T-cells	57
Figure 25. Delta fibrinogène par rapport à J0, selon la survenue d'un ICANS	57
Figure 26. Evolution du lactate dans les 30 premiers jours après injection de CAR T-cells	58
Figure 27. Evolution du lactate selon la survenue d'un ICANS	58
Figure 28. Evolution d'IL-1 bêta plasmatique dans les 2 semaines après injection de CAR T-cells	59
Figure 29. Evolution d'IL-6 plasmatique dans les 3 semaines après injection de CAR T-cells.....	59
Figure 30. Evolution d'IL-6 plasmatique selon la survenue d'un ICANS.....	60
Figure 31. Evolution d'IL-6 plasmatique et de la CRP dans les 2 semaines après injection de CAR T-cells.....	60
Figure 32. Evolution du rapport IL-6/CRP dans les 2 semaines après injection de CAR T-cells	61
Figure 33. Evolution d'IL-10 plasmatique dans les 3 semaines après injection de CAR T-cells	61
Figure 34. Evolution d'IL-10 plasmatique selon la survenue d'un ICANS.....	62

Figure 35. Evolution d'IL-18 plasmatique dans les 3 semaines après injection de CAR T-cells	62
Figure 36. Evolution d'IL-18 plasmatique selon la survenue d'un ICANS.....	63
Figure 37. Evolution des taux d'IL-18 et de leucocytes dans les 2 semaines après injection de CAR T-cells.....	63
Figure 38. CAR T-cells sanguin en cytométrie en flux dans les 30 jours après injection.....	64
Figure 39. CAR T-cells sanguins en dPCR dans les 30 jours après injection	65
Figure 40. CAR T-cells sanguins en CMF après 30 jours post injection	65
Figure 41. CAR T-cells sanguins en CMF et en dPCR pour 8 patients de la cohorte	67
Figure 42. Aspergillose pulmonaire invasive	69
Figure 43. Toxoplasmose cérébrale.....	69
Figure 44. Survie sans progression après injection de CAR T-cells	71
Figure 45. Survie globale après injection de CAR T-cells.....	71
Figure 46. Exemples d'histologie de lymphome B diffus à grandes cellules.....	73
Figure 47. Intérêt du TMTV41% : exemple du patient n°4.....	78
Figure 48. Survie sans progression selon la présence d'une atteinte extranodale ≥ 2	80
Figure 49. Survie globale selon la présence d'une atteinte extranodale ≥ 2	80
Figure 50. Survie sans progression selon le score R-IPi à l'inclusion.....	81
Figure 51. Survie globale selon le score R-IPi à l'inclusion	81
Figure 52. Survie sans progression selon les TMTV41% aux seuils de 188 mL à l'inclusion et de 80 mL à la lymphodéplétion	82
Figure 53. Survie globale selon les TMTV41% aux seuils de 188 mL à l'inclusion et de 80 mL à la lymphodéplétion	82
Figure 54. Survie sans progression selon la présence d'un TMTV41% d'inclusion ≥ 188 mL et/ou d'un TMTV41% à la lymphodéplétion ≥ 80 mL.....	83
Figure 55. Survie globale selon la présence d'un TMTV41% d'inclusion ≥ 188 mL et/ou d'un TMTV41% à la lymphodéplétion ≥ 80 mL	84
Figure 56. ADN plasmatique libre circulant selon le statut rechuteur ou non rechuteur.....	85
Figure 57. Intérêt de l'ADN plasmatique libre circulant : exemple du patient n°11.....	86
Figure 58. Intérêt de l'ADN plasmatique libre circulant : exemple du patient n°5.....	86
Figure 59. Dosage de PD-L1 et Hsp 70 dans les exosomes : exemple du patient n°11.....	87
Figure 60. Dosage de PD-L1 et Hsp 70 dans les exosomes : exemple du patient n°3.....	88
Figure 61. Diagramme de paramètres biochimiques sanguins et cytokiniques plasmatiques prédictifs de survenue d'ICANS et d'ICANS de grade ≥ 3	96

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Comparaison des essais ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND	26
Tableau 2. Score CARTOX de gradation de la survenue d'un CRS.....	28
Tableau 3. Score CARTOX de gradation de la survenue d'un ICANS	29
Tableau 4. Facteurs prédictifs de rechute et de décès selon Vercellino et al.....	33
Tableau 5. Caractéristiques des patients inclus	45
Tableau 6. Progression tumorale entre inclusion et lymphodéplétion.....	47
Tableau 7. Syndrome tumoral évalué par TEP scanner entre inclusion et lymphodéplétion.....	48
Tableau 8. Syndrome de Relargage Cytokinique (CRS)	49
Tableau 9. Toxicité neurologique (ICANS).....	51
Tableau 10. Neutropénie et Hypogammaglobulinémie après injection de CAR T-cells	68
Tableau 11. Profil infectieux avant et après injection de CAR T-cells	70
Tableau 12. Statut actuel des patients ayant été injectés par CAR T-cells	72
Tableau 13. Caractéristiques des rechutes après injection de CAR T-cells	74
Tableau 14. Evaluation du syndrome tumoral par TEP scanner après injection de CAR T-cells.....	76
Tableau 15. Facteurs prédictifs de rechute et de décès, comparaison avec les données de <i>Vercellino et al</i>	79
Tableau 16. SSP et SG selon la présence d'une atteinte extranodale ≥ 2	81
Tableau 17. Survie sans progression et survie globale selon le TMTV41%	83
Tableau 18. Survie sans progression et survie globale médianes et à 6 mois selon la présence de TMTV41% d'inclusion ≥ 188 mL	84

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Echelle de gradation du CRS.....	106
Annexe 2. Traitement du CRS grade 1.....	106
Annexe 3. Traitement du CRS de grade 2.....	107
Annexe 4. Traitement du CRS de grade 3.....	107
Annexe 5. Traitement du CRS de grade 4.....	108
Annexe 6. ICE score utilisé pour la gradation de l'ICANS	108
Annexe 7. Echelle de gradation de l'ICANS	109
Annexe 8. Traitement de l'ICANS de grades 1 et 2	109
Annexe 9. Traitement de l'ICANS de grades 3 et 4	110
Annexe 10. Paramètres biochimiques avant injection selon la survenue de CRS ou ICANS.....	110
Annexe 11. Evolution de la CRP selon la survenue d'un CRS	111
Annexe 12. Evolution de la PCT selon la survenue d'un CRS	111
Annexe 13. Evolution de la ferritine selon la survenue d'un CRS	111
Annexe 14. Evolution des triglycérides selon la survenue d'un CRS.....	112
Annexe 15. Evolution du fibrinogène selon la survenue d'un CRS	112
Annexe 16. Evolution du lactate selon la survenue d'un CRS	112
Annexe 17. Evolution du taux d'IL-6 plasmatique selon la survenue d'un CRS	113
Annexe 18. Evolution du taux d'IL-10 plasmatique selon la survenue d'un CRS	113
Annexe 19. Evolution du taux d'IL-18 plasmatique selon la survenue d'un CRS	113
Annexe 20. Valeurs seuil de survenue d'un ICANS pour chaque paramètre biologique sanguin et plasmatique.....	114
Annexe 21. Valeurs seuil de survenue d'un ICANS de grade ≥ 3 pour chaque paramètre biologique sanguin et plasmatique	117
Annexe 22. Profil cytokinique du patient n°3 (WA)	118
Annexe 23. Profil cytokinique du patient n°4 (CF)	118
Annexe 24. Profil cytokinique du patient n°5 (MP).....	118
Annexe 25. Profil cytokinique du patient n°6 (BJ).....	119
Annexe 26. Profil cytokinique du patient n°7 (MD)	119
Annexe 27. Profil cytokinique du patient n°8 (LP)	119
Annexe 28. Profil cytokinique du patient n°9 (BH)	120
Annexe 29. Profil cytokinique du patient n° 11 (AE).....	120
Annexe 30. Profil cytokinique du patient n°12 (JG)	120
Annexe 31. Profil cytokinique du patient n°13 (AV).....	121
Annexe 32. Profil cytokinique du patient n°14 (PR).....	121
Annexe 33. Profil cytokinique du patient n°15 (MR).....	121
Annexe 34. Profil cytokinique du patient n°16 (FN).....	122
Annexe 35. Evolution du taux de CAR T-cells sanguins en CMF selon la survenue d'un CRS	122
Annexe 36. Evolution du taux de CAR T-cells sanguins en CMF selon la survenue d'une toxicité neurologique	123
Annexe 37. Evolution du taux de CAR T-cells en CMF selon le statut rechuteur ou non rechuteur...	123

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

BLSE	: Bêta-Lactamase à Spectre Elargi
CAR T-cells	: Chimeric Antigen Receptor T Cells
CMF	: Cytométrie en Flux
CRS	: Cytokine Release Syndrome (Syndrome de Relargage Cytokinique)
dPCR	: digital Polymerase Chain Reaction
EEG	: Electro-encéphalogramme
FISH	: Fluorescence In Situ Hybridation
GVD	: Gemcitabine Vinorelbine Doxorubicine
ICANS	: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrom
Ig	: Immunoglobulines
IHC	: Immuno-Histochimie
IRMc	: Imagerie par Résonance Magnétique Cérébrale
LCR	: Liquide Céphalo Rachidien
PAM	: Pression Artérielle Moyenne
PL	: Ponction Lombar
R2	: Rituximab-Revlimid
RC	: Rémission Complète
RP	: Rémission Partielle
Se	: Sensibilité
Sp	: Spécificité
SG	: Survie Globale
SSP	: Survie Sans Progression
TDMc	: Tomodensitométrie Cérébrale
TMTV	: Total Metabolic Tumor Volume (Volume Métabolique Tumoral Total)

INTRODUCTION

La classification des hémopathies lymphoïdes révisée en 2016 par l'Organisation mondiale de la santé identifie plus de 200 entités différentes de lymphomes non Hodgkinien de phénotype B (1). Les plus fréquents regroupent le lymphome B diffus à grandes cellules, le lymphome folliculaire et le lymphome à cellules du manteau, avec des incidences respectives de 5071, 3066 et 887 nouveaux cas en France métropolitaine en 2018 selon les données issues du registre des cancers du réseau Francim (2).

Concernant les lymphomes B diffus à grandes cellules, qui sont le sous-type majoritaire de lymphome B non Hodgkinien, le taux de survie globale est en augmentation sur les dernières années, avec une survie à 5 ans de 55,4 % en Europe (3). À l'ère de l'immunochimiothérapie, plus de 50 % des patients sont guéris après un traitement de première ligne comportant immunothérapie anti-CD20 et polychimiothérapie comprenant cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP) (4). Cependant, 20 à 50 % des patients sont réfractaires au traitement de première ligne ou rechutent après avoir obtenu une rémission complète avec l'immunochimiothérapie (5). Parmi ces patients réfractaires primaires ou rechuteurs précoces après traitement de première ligne, seulement 30 à 40 % atteignent une réponse à l'issue du traitement de rattrapage et peuvent accéder à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (6). Pour autant, la survie de ces patients reste très précaire puisque même parmi ceux qui obtiennent une réponse après traitement de rattrapage et peuvent accéder à l'autogreffe, 50 % rechutent après la greffe (7). Le pronostic de ces patients est pauvre, particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une rechute ≤ 12 mois après le diagnostic et un score IPI ≥ 2 (6).

L'étude SCHOLAR-1 (8) s'est plus particulièrement intéressée au pronostic des patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules réfractaires primaires ou après une première ligne de rattrapage ou en rechute précoce après autogreffe. Elle a regroupé les données de quatre cohortes, deux observationnelles et deux essais de phase 3, permettant de regrouper les données de survie de 636 patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules réfractaires. Parmi ces patients, seuls 26 % d'entre eux obtiennent une réponse au traitement de rattrapage avec 7 % de réponse complète et 18 % de réponse partielle. La survie sans progression médiane (cf figure 1) et la survie globale médiane à partir du traitement de rattrapage étaient d'environ 6 mois. Le taux de survie globale à 2 ans est de 20 %. Chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'un score ECOG ≥ 2 , un score IPI ≥ 2 ou une maladie disséminée stade III-IV, le taux de survie globale à 2 ans est encore inférieur entre 5 et 15%. Cette étude illustre bien le pronostic très sombre de ces patients réfractaires à la chimiothérapie et la nécessité de développer d'autres alternatives thérapeutiques pour cette population.

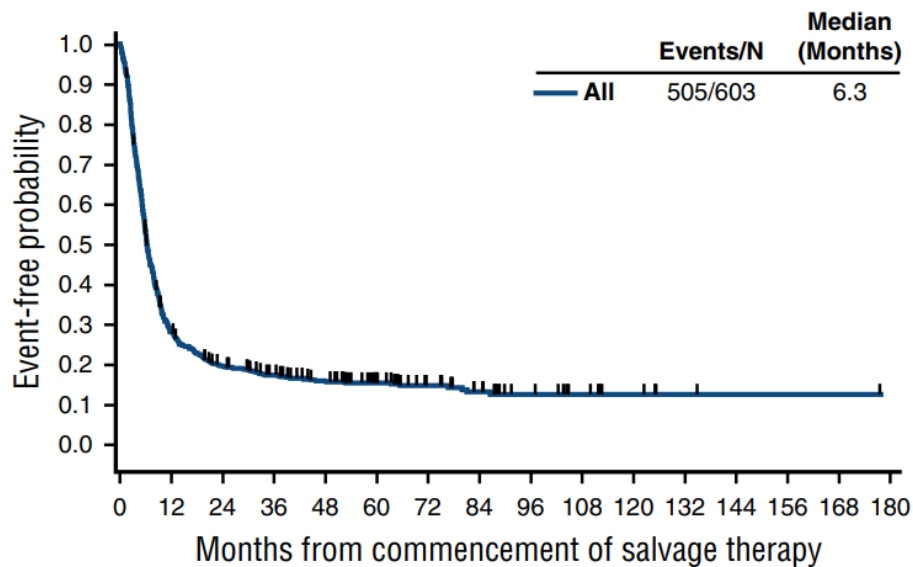


Figure 1. Survie sans progression des patients atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules réfractaire dans l'étude SCHOLAR-1 (Crump M et al, Blood, 2017)

C'est dans ce contexte qu'est développée depuis quelques années une nouvelle thérapie cellulaire reposant sur la reconnaissance de l'antigène CD19 par un récepteur chimérique à l'antigène exprimé à la surface des lymphocytes T (CAR T-cells). Le CD19 est une protéine modulant l'activité du récepteur B à l'antigène, exprimée à la surface de l'ensemble des lymphocytes B matures et non exprimée par les autres lignées hématopoïétiques. Contrairement au CD20, l'expression du CD19 par les lymphocytes tumoraux n'est pas influencée par l'administration antérieure d'immunothérapie anti-CD20 telle que le Rituximab ou l'Obinituzumab. Ces deux caractéristiques en font une cible idéale.

Le principe de cette immunothérapie est de diriger les lymphocytes T du patient, auxquels on aura préalablement fait exprimer un CAR anti-CD19, contre ses propres lymphocytes tumoraux, et ainsi d'entraîner l'activation des CAR T-cells, leur prolifération, la production de cytokines cytotoxiques et le recrutement des cellules immunitaires.

En situation physiologique, l'activation du lymphocyte T est un processus complexe qui requiert plusieurs signaux (cf figure 2) (9). Tout d'abord, le lymphocyte T reconnaît via le TCR un antigène présenté par une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité d'une cellule présentatrice de l'antigène. La transduction du signal s'effectue via le CD3 du TCR qui va activer le lymphocyte T. Mais en l'absence d'autre signal supplémentaire, le lymphocyte T deviendra anergique. Il est donc nécessaire qu'un signal de co-stimulation se mette en place, médié par des molécules telles que CD28 ou CD137 (4-1BB), exprimés à la surface du lymphocyte T activé et leurs ligands respectifs exprimés à la surface de la cellule présentatrice de l'antigène. Ces deux premiers signaux vont activer de nombreuses voies de signalisation intracellulaire qui vont aboutir à la transduction de gènes d'activation et à la production de cytokines (notamment IL-2). Enfin, un signal cytokinique, principalement médié par IL-2 et son récepteur exprimé à la surface du lymphocyte T, va permettre le cycle cellulaire et la prolifération du lymphocyte T activé.

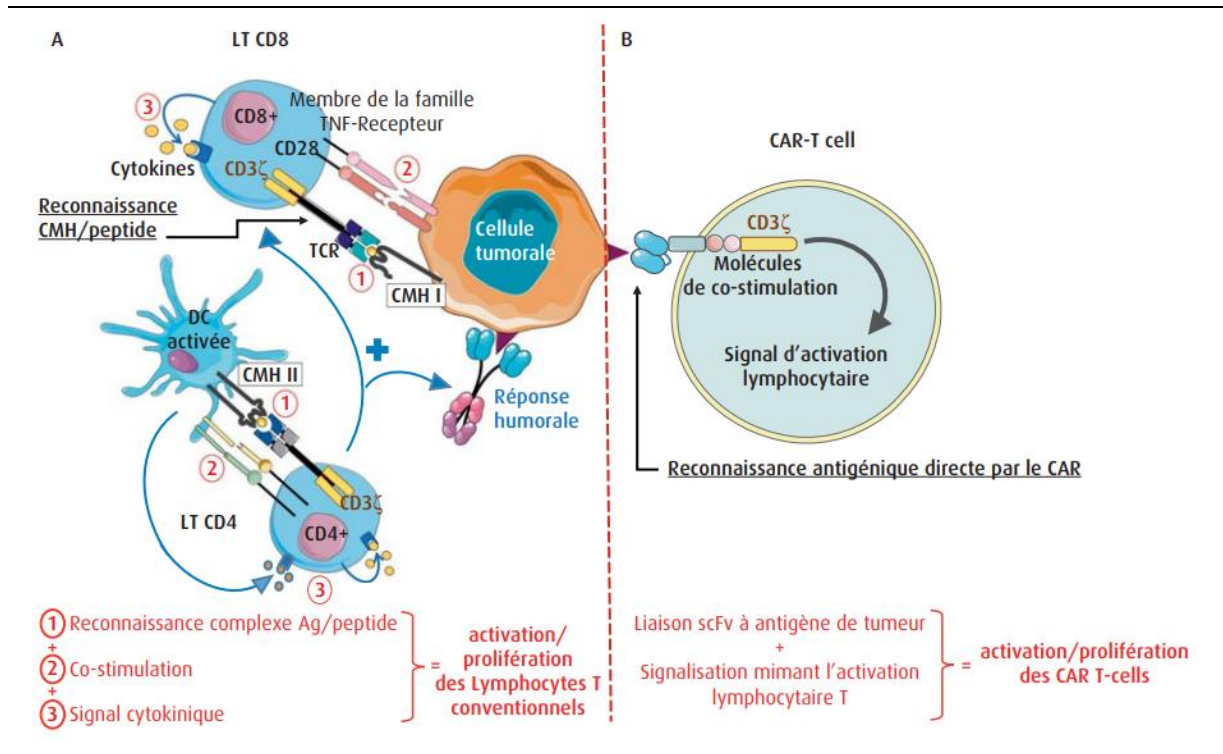


Figure 2. Activation du lymphocyte T et principe de fonctionnement du CAR T-cell
(Rubio et al, Bull Cancer, 2018)

Les CAR T-cells ont été élaborés de manière à mimer l'activation physiologique du lymphocyte T après reconnaissance d'un antigène tumoral (CD19 dans le cadre des lymphomes B).

La structure du CAR comporte donc trois parties (cf figure 3) :

- Un domaine extracellulaire de reconnaissance de l'antigène
- Un domaine transmembranaire
- Un domaine intracellulaire de transduction du signal

Le domaine extracellulaire de reconnaissance de l'antigène est formé par une région variable (scFv) dérivée d'un anticorps monoclonal anti-CD19 d'origine murine.

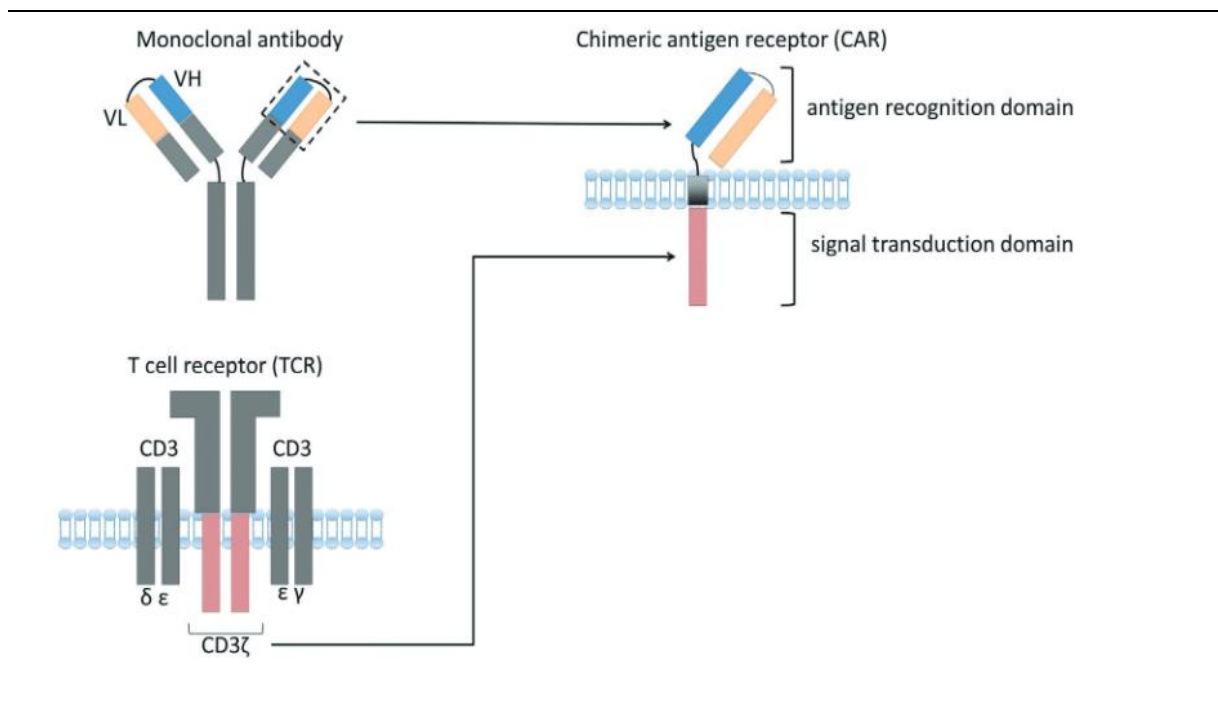


Figure 3. Structure d'un récepteur antigénique chimérique
(Makita S et al, Drugs in context, 2019)

Dans la première génération de CAR T-cells, le domaine intracellulaire était formé par le fragment CD3 ζ du TCR, responsable de la transduction du signal. Cependant on a pu observer chez ces CAR T-cells de première génération un défaut d'activation et d'expansion dans les modèles in vivo, ne permettant pas d'induire une réponse immune efficace (10). Par la suite, un domaine de co-stimulation par CD28 ou CD137 (4-1BB) a été ajouté sur la partie intramembranaire (cf figure 4) afin de permettre à cette seconde génération de CAR T-cells d'optimiser leur activation et leur expansion, ce qui est confirmé par les résultats in vivo où le taux de copies par μg d'ADN est jusqu'à vingt fois supérieur pour les CAR T-cells avec domaine de costimulation par CD28 comparativement aux CAR T-cells sans domaine de co-stimulation (11,12). À l'heure actuelle, la majorité des études publiées utilisent des CAR T-cells de deuxième génération.

Les CAR T-cells de troisième génération (cf figure 4) diffèrent au niveau de leur domaine intracellulaire qui comporte une ou plusieurs molécules de co-stimulation supplémentaire, issues de la famille des TNF récepteurs, par rapport aux CAR de deuxième génération. Cela permet de diminuer l'anergie des lymphocytes T (13). Cependant à ce jour, il n'a pas été démontré que les CAR T-cells de troisième génération permettaient d'obtenir de meilleurs résultats qu'avec les ceux de deuxième génération (14,15).

Des CAR T-cells de quatrième génération (cf figure 4) sont en cours de développement. Dans cette génération, l'activation du CAR induit la co-expression de récepteur de cytokines ou de ligands de co-stimulation, permettant d'augmenter l'activation et d'influer sur la différenciation du lymphocyte T.

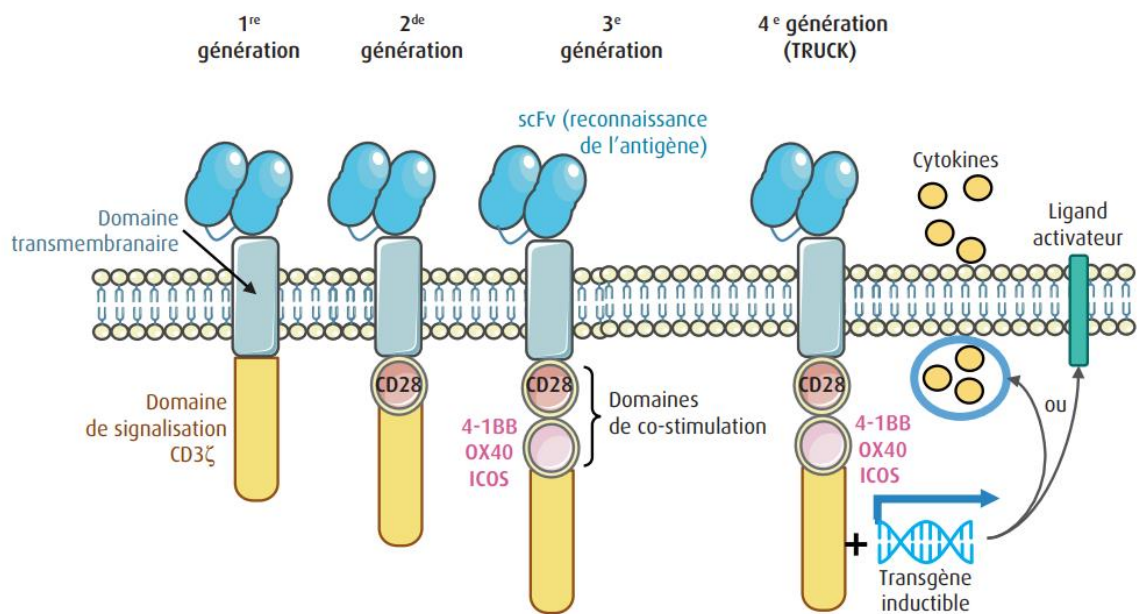


Figure 4. Différentes générations de CAR
(Rubio et al, Bull Cancer, 2018)

La procédure de production des CAR T-cells dure environ trois semaines. En pratique, les lymphocytes T du patient sont recueillis par leucaphérèse à l'établissement français du sang de proximité, puis envoyés dans un laboratoire où ils subissent une première étape d'activation. Ensuite, le CAR est transduit par un vecteur viral qui peut être un rétrovirus ou un lentivirus. Enfin, les CAR T-cells ainsi obtenus subissent une étape d'expansion. La thérapie cellulaire ainsi obtenue est alors adressée au centre agréé pour injection. Parallèlement, le patient peut nécessiter une chimiothérapie de « bridge » durant ce délai afin de limiter la progression du syndrome tumoral (cf figure 5).

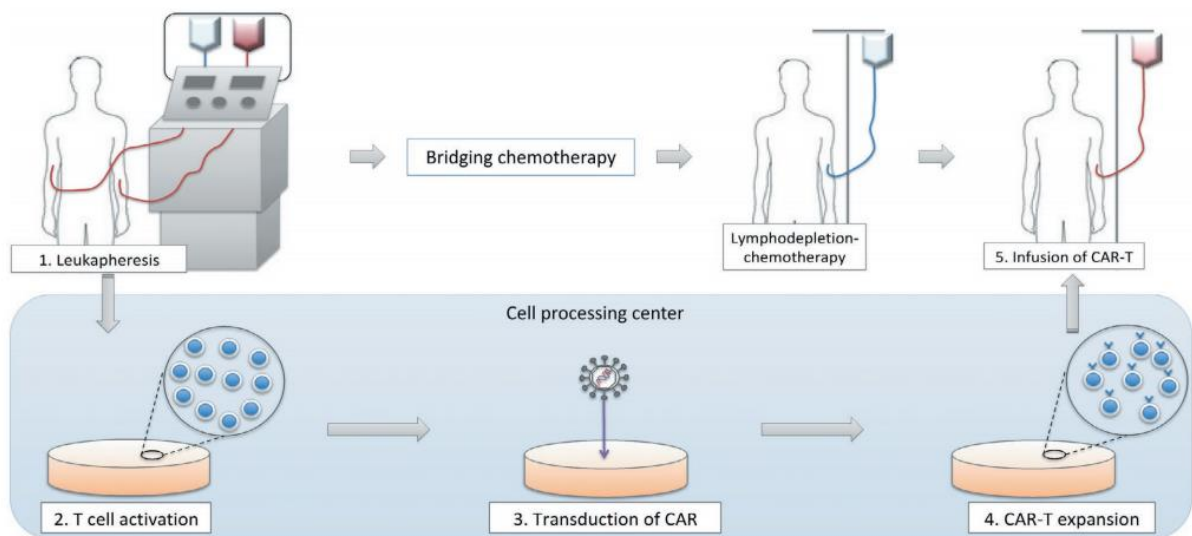


Figure 5. Parcours patient et étapes de production des CAR T-cells
(Makita S, Drugs in context, 2019)

Depuis le début de l'année 2019, deux molécules ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France pour le traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules (incluant les lymphomes B diffus à grandes cellules sans spécificité ou NOS, les lymphomes B primitifs du médiastin et les lymphomes folliculaires transformés), en rechute ou réfractaires, après au moins deux lignes de traitement systémique : le tisagenlecleucel (KYMRIA[®]) développé par le laboratoire NOVARTIS et l'axicabtagene ciloleucel (YESCARTA[®]) développé par le laboratoire GILEAD.

Les principales différences entre les molécules sont représentées sur la figure 6. On observe que la différence la plus notable intéresse la molécule utilisée pour le domaine de co-stimulation : CD28 pour YESCARTA[®] et 4-1BB pour KYMRIA[®]. In vivo, on observe une expansion plus précoce des CAR CD28, dans les quinze premiers jours, comparativement aux CAR 4-1BB qui s'expandent plus tardivement trois à quatre semaines après la réinjection (16). Cependant, il n'a pas été démontré de différence d'efficacité antitumorale entre ces deux molécules (17).

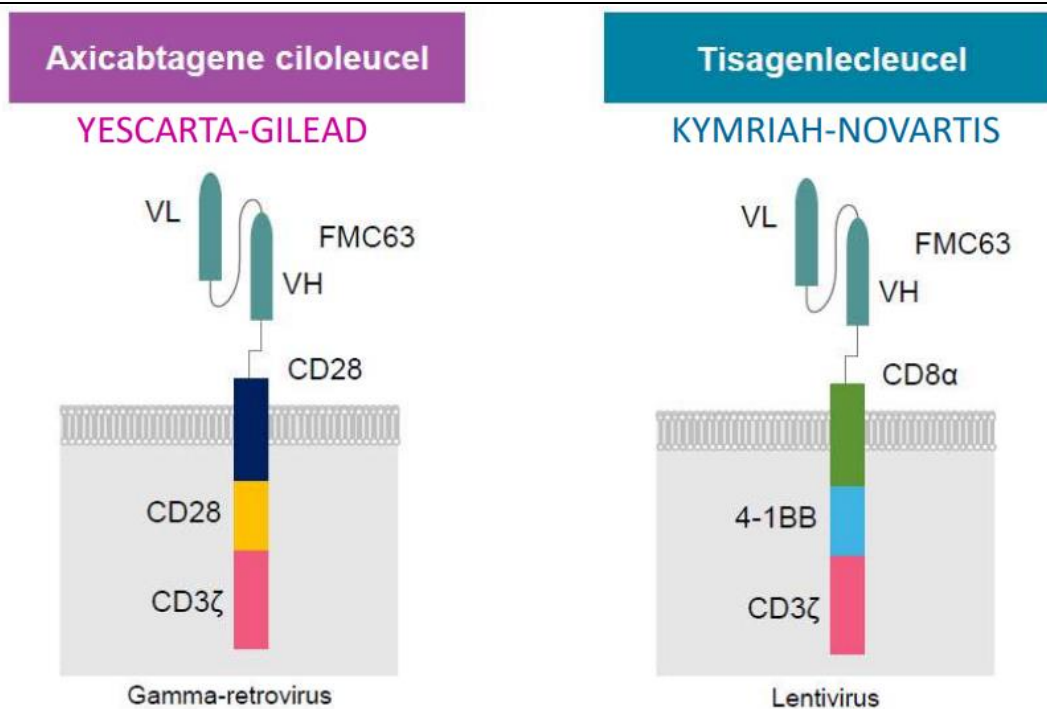


Figure 6. Différences entre YESCARTA[®] et KYMRIA[®]
Figure adaptée de Van der Stegen SJ et al, Nat Rev Drug Discov, 2015.

Entre 2017 et 2018, trois grands essais cliniques ont montré des résultats très encourageants des CAR T-cells chez les patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules ou de lymphome folliculaire transformé, en rechute ou réfractaire (cf tableau 1).

Tableau 1. Comparaison des essais ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND

		ZUMA-1 (18,19)	JULIET (20,21)	TRANSCEND (22)
CARACTERISTIQUES	Type de CAR	Axi-cel ^o	Tisagenlecleucel	Liso-cel [†]
	Nombre de patients analysés – nb	108	111	73
	Histologie	LBDGC [‡] /LF-t [‡] /LBPM ^o	LBDGC/LF-t	LBDGC/LF-t
	Patients avec un LBDGC - %	76	79	73
	Patients avec double ou triple « hit » - %	5	27	19
	Age médian - années	58	56	61
	Patients de plus de 65 ans - %	24	23	36
	ECOG 0 – 1 - %	100	100	93
	Stade Ann Arbor III/IV - %	85	76	NR [§]
	Score IPI - %	0 – 2 : 52 3 – 4 : 48	0 – 1 : 28 ≥ 2 : 72	0 – 2 : 64 ≥ 3 : 36
	Nombre médian de lignes antérieures – nb (intervalle)	3 (1 – 10)	3 (2 – 6)	3 (1 – 8)
	Rechute post autogreffe - %	21	49	37
	Chimio-réfractaires - %	77	61	67
	Réfractaires primaires	26	44	NR
	Chimiothérapie de Bridge - %	Non permis	92	59
EFFICACITE	Suivi médian - mois	15,4	14	12
	Meilleur taux de réponse globale - %	82	52	80
	Meilleur taux de rémission complète - %	58	40	55
	Conversion RP à RC - %	38	54	ND
	SSP [‡] médiane - mois	5,6	2,9	6,8
	SSP à 1 an - %	45	65	55
	SG ^o médiane - mois	Non atteinte	11,7	21,1
	SG à 1 an - %	60	49	58
SECURITE	CRS durée médiane - jours	8	7	ND
	CRS médiane J post injection - nb (intervalle)	2 (1 – 12)	3 (3 – 9)	5
	CRS tous grades - %	93	58	35
	Grades ≥ 3	13	22	1
	ICANS durée médiane - jours	12	14	ND
	ICANS médiane J post injection - nb (intervalle)	5 (1 – 17)	6 (1 – 17)	10
	ICANS tous grades - %	64	21	19
	Grades ≥ 3	28	12	12
Décès par toxicité - nb	2	0	1	

^oAxi-cel = Axicabtagène ciloleucel. [†] Liso-cel = Lisocabtagène maraleucel. [‡] LBDGC = Lymphome B diffus à grandes cellules. [‡] LF-t = Lymphome folliculaire transformé. ^o LBPM = Lymphome B primitif du médiastin. [§]NR = non renseigné. [‡] SSP = Survie sans progression. ^o SG = survie globale

On observe que dans ces trois études les patients inclus présentent des caractéristiques similaires puisqu'il s'agit de patients de médiane d'âge aux alentours de 60 ans, avec seulement 23 à 36 % de patients inclus ayant plus de 65 ans, et à l'état général conservé avec ECOG <2 dans la quasi-totalité des cas. Ces patients, dont la majorité était atteinte d'un lymphome B diffus à grandes cellules, présentaient une maladie disséminée dans 76 à 85 % des cas. Ils avaient préalablement reçu 3 lignes de chimiothérapie en médiane ; 21 à 49 % d'entre eux ayant déjà reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Une large majorité de ces patients étaient chimioréfractaires (61 à 77 %), dont 26 à 45 % de réfractaires primaires.

Néanmoins, on observe une réponse globale chez 52 à 82 %, et une rémission complète dans 40 à 58 % des cas chez ces patients déjà lourdement traités n'ayant parfois jamais obtenu de réponse avec les traitements antérieurs. Bien qu'une réponse soit observée dans la majorité des cas, le taux de rechute observé après CAR T-cells est significatif avec une survie sans progression (SSP) médiane de 2,9 à 6,8 mois et une survie sans progression à 1 an entre 45 et 65 %. La survie globale (SG) médiane n'a pas été atteinte dans l'étude ZUMA-1, et cela a été confirmé dans les résultats du suivi à long terme (19). Les essais JULIET et TRANSCEND retrouvent une SG médiane de 11,7 et 21,1 mois respectivement. La SG à 1 an était comprise entre 49 et 60 % dans ces trois études.

Concernant le profil de tolérance des CAR T-cells, deux toxicités précoces sont à considérer :

- le syndrome de relargage de cytokines (CRS)
- la toxicité neurologique (ICANS)

La physiopathologie du CRS est de mieux en mieux comprise (cf figure 7). L'activation des CAR T-cells après liaison à l'antigène entraîne une libération de cytokines telles que TNF α , IFN γ et IL2. Ces molécules entraînent l'activation des macrophages qui produisent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires (23). De cet orage cytokinique, résulte une augmentation de la perméabilité vasculaire et une altération de la barrière hémato-encéphalique.

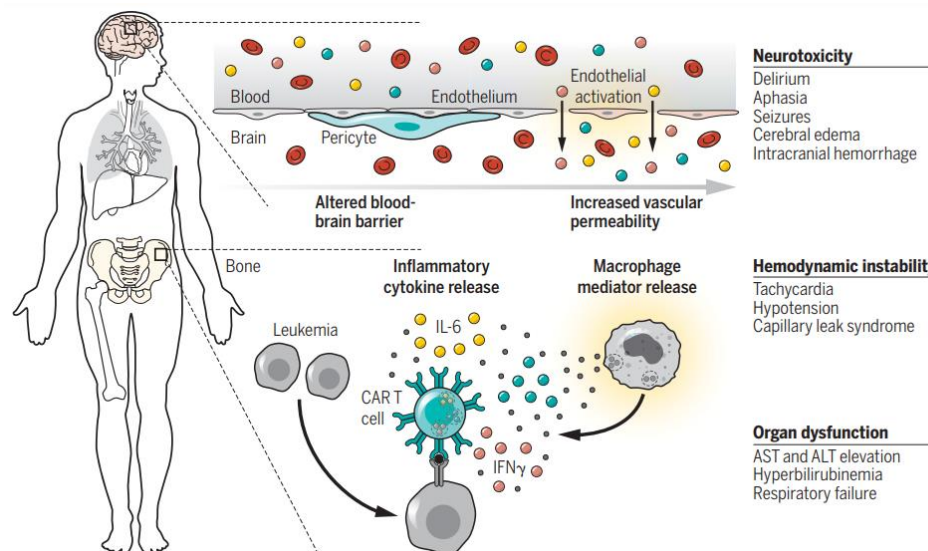


Figure 7. Physiopathologie du CRS et de l'ICANS (June CH et al, Science, 2018) (24)

Lors du CRS, les cytokines ayant des taux sériques les plus élevés sont IL-6, IL-10 et IFN γ (25). Parmi ces cytokines, IL-6 semble jouer un rôle majeur dans la physiopathologie du CRS. En effet, des taux élevés d'IL-6 sont associés à une activation des voies de coagulation et des cellules endothéliales (26), ce qui pourrait expliquer les symptômes observés dans le CRS, tels que l'hypotension, l'hypoxémie, les troubles de coagulation ou les dysfonctions d'organe. De plus, l'utilisation de traitements anti-IL6 ou anti-IL6R tels que le Tocilizumab, ont prouvé leur efficacité dans la gestion des CRS sévères, sans impacter l'efficacité des CAR T-cells (26–28). Ces données suggèrent que l'IL-6 joue un rôle central dans la survenue d'un CRS. Plusieurs études se sont intéressées à identifier la source de production d'IL-6. Récemment, les cellules endothéliales ont été identifiées comme l'une des principales sources de production d'IL-6 (29).

Ce processus physiopathologique explique la symptomatologie observée lors de la survenue d'un CRS, qui mime un choc septique. Les symptômes débutent généralement dans les quinze premiers jours et comportent (à titre d'exemple, pourcentages des symptômes rapportés dans ZUMA-1) : fièvre (76 %), frissons (20 %), hypotension (41 %), hypoxie (22 %), tachycardie (21 %) puis dysfonction d'organes (13 %).

Pour faciliter la gestion des CRS, des scores cliniques (30) ont été proposés par plusieurs sociétés savantes, chacun ayant des différences mineures, mais tous catégorisant les CRS depuis un grade 1 ne requérant qu'un traitement symptomatique, au grade 4 mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, le grade 5 correspondant à une mortalité induite par le CRS. De tous ces scores, le plus communément utilisé est celui proposé par le groupe coopérateur CARTOX du MD Anderson Cancer Center (cf tableau 2), du fait de sa facilité d'utilisation.

**Tableau 2. Score CARTOX de gradation de la survenue d'un CRS
(MD Anderson Cancer Center)**

CRS Parameter	CRS Grade 1	CRS Grade 2	CRS Grade 3	CRS Grade 4
Fever ²	Yes	Yes	Yes	Yes
		With		
Hypotension ³	No	Requiring IV fluids but not requiring vasopressors	Requiring one vasopressor with or without vasopressin	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
		And/Or		
Hypoxia ³	No	Requiring low-flow O ₂ via nasal cannula ⁴ or blow-by	Requiring O ₂ via high-flow nasal cannula ⁴ , facemask, non-rebreather mask, or Venturi mask	Requiring O ₂ via positive pressure (e.g., CPAP, BiPAP, and mechanical ventilation)

Dans les essais ZUMA-1 et JULIET, un CRS a été rapporté chez une majorité des patients (93 et 58 % respectivement), mais seule une minorité de patients (12 et 22 % respectivement) a présenté un CRS sévère de grade ≥ 3 . On observe une moindre survenue de CRS dans l'essai TRANSCEND, seulement 35 % tous grades confondus, avec 1 % de grade ≥ 3 .

La physiopathologie de l'ICANS est moins comprise. Plusieurs hypothèses (31) sont avancées comme le passage de cytokines à travers la barrière hémato-encéphalique rendue plus perméable par l'activation des cellules endothéliales (32); ou la production in situ de

cytokines du fait de l'accumulation de cellules immunitaires dans le système nerveux central. Il existe probablement une évolution biphasique de l'ICANS(27) avec une forme « aiguë » survenant précocement durant la première semaine, de manière concomitante d'un CRS, durant quelques jours et de grade 1 ou 2. Cette forme serait en lien avec une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et pourrait donc bénéficier de traitement anti-IL-6. La seconde forme, plus tardive, survient à partir de la troisième semaine, et pourrait être en lien avec production in situ de cytokines.

Les symptômes les plus communément rapportés sont (à titre d'exemple, pourcentages des symptômes rapportés dans ZUMA-1) : encéphalopathie (34 %), confusion (29 %), convulsion (29 %), aphasie (18 %), somnolence (15 %).

De même que pour le CRS, plusieurs scores cliniques ont été élaborés pour faciliter la gestion d'un ICANS. Le plus communément utilisé est celui proposé par le groupe collaborateur CARTOX (cf tableau 3).

**Tableau 3. Score CARTOX de gradation de la survenue d'un ICANS
(MD Anderson Cancer Center)**

Symptom/Sign	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE Score ²	7-9	3-6	0 ³ -2	0 ³ (patient is unarousable and unable to perform ICE)
Depressed level of consciousness ⁴	Awakens spontaneously	Awakens to voice	Awakens only to tactile stimulus	Patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse; stupor or coma
Seizure	-	-	Any clinical seizure (focal or generalized) that resolves rapidly (< 5 minutes) or non-convulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Life-threatening prolonged seizure (≥ 5 minutes) or repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between
Motor findings ⁵	-	-	-	Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Raised intracranial pressure ⁶ / cerebral edema	-	-	Focal/local edema on neuroimaging ⁷	Diffuse cerebral edema on neuroimaging, decerebrate or decorticate posturing, cranial nerve VI palsy, papilledema, or Cushing's triad

Dans les essais ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND, la survenue d'un ICANS était moins fréquente entre 19 et 64 %, tous grades confondus dans ces trois essais, avec toujours une minorité (13 à 28 %) de grades sévères ≥ 3.

La survenue de ces complications, bien qu'impressionnante était dans la majorité des cas résolutifs ad integrum. Seuls trois décès par toxicité ont été observés : deux patients décédés d'un CRS sévère dans l'étude ZUMA-1 et un patient décédé d'ICANS sévère dans l'étude TRANSCEND.

Depuis novembre 2020, brexucabtagene autoleucel (TECARTUS® anciennement KTE-X19) est disponible en France dans le cadre d'une ATU de cohorte pour le traitement des lymphomes à cellules du manteau en rechute ou réfractaires, après au moins deux lignes de traitement systémique dont au moins une ayant comporté un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK). Alors que TECARTUS® partage le même design que YESCARTA®, puisqu'il s'agit de CAR T-cells de deuxième génération avec domaine de costimulation CD28, la différence réside dans le processus de fabrication. En effet lors de la fabrication de TECARTUS®, une étape supplémentaire d'enrichissement lymphocytaire a lieu, ce qui permet une meilleure efficacité dans les lymphomes avec phase circulante ce qui est souvent le cas dans le lymphome à cellules du manteau. TECARTUS® a obtenu l'ATU de cohorte sur la base des résultats de l'essai

de phase II ZUMA-2 (33). Cette cohorte incluait 68 patients d'une médiane d'âge de 65 ans, suivis pour un lymphome à cellules du manteau, ayant préalablement été traités par 3 lignes de chimiothérapie antérieure en médiane (81 % des patients avaient été traités par au moins 3 lignes), 43 % des patients ayant déjà été autogreffés, et 40 % des patients présentant une maladie réfractaire à la dernière ligne de traitement. Chez ces patients déjà multitraités, après injection par KTE-X19 on observe un taux de réponse globale de 93 %, dont 67 % de réponse complète. À 12 mois, la survie sans progression était de 61 % et la survie globale de 83 %. Les survies sans progression et globale médiane n'étaient pas atteintes. Un CRS était observé chez 91 % des patients, avec 15 % de CRS de grade ≥ 3 . Un ICANS était observé chez 63 % des patients, dont 31 % de grade ≥ 3 . Aucun décès par toxicité n'a été rapporté dans cette étude.

Que ça soit chez les patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules ou de lymphome à cellules du manteau, deux problématiques se posent dans la gestion du traitement par CAR T-cells :

- Comment prédire les toxicités précoces qui peuvent parfois être fatales ?
- Comment prédire la rechute, notamment les rechutes précoces ?

Sur ce premier enjeu de prédiction des toxicités précoces, plusieurs études se sont intéressées à la valeur prédictive des biomarqueurs. Ainsi, Teachey et al (34), ont identifié 23 biomarqueurs, tels qu'IL-1RA, IL-6, IL-10, IFN γ , mais également ferritine, CRP et LDH présentant une augmentation statistiquement significative au cours du premier mois après injection de CAR T-cells pour une leucémie lymphoblastique B chez les patients présentant un CRS sévère de grade 4 – 5 comparativement à ceux présentant un CRS de grade ≤ 3 . Ces résultats prometteurs sont néanmoins difficiles d'utilisation en pratique dû au chevauchement majeur des valeurs de chaque biomarqueur observé entre les deux groupes (cf figure 8). Un seuil discriminant de CRS sévère ne peut donc pas être déterminé sur la base de ces résultats.

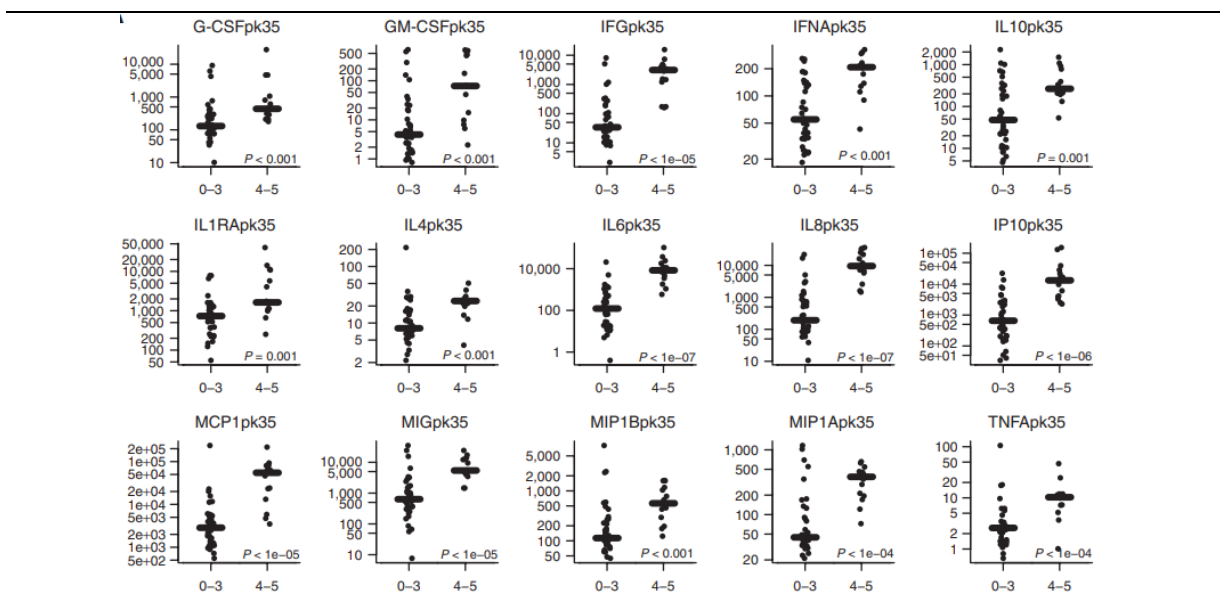


Figure 8. Valeurs de biomarqueurs dans le CRS selon Teachey et al

Devant ces résultats, les auteurs ont alors proposé des modèles prédictifs de survenue d'un CRS, se basant sur différentes cytokines (cf figure 9). Cependant à ce jour, aucun de ces modèles n'a été validé par les différentes sociétés savantes, et leur utilisation en routine semble difficile puisque bon nombre de centres n'ont pas la possibilité de doser les cytokines plasmatiques.

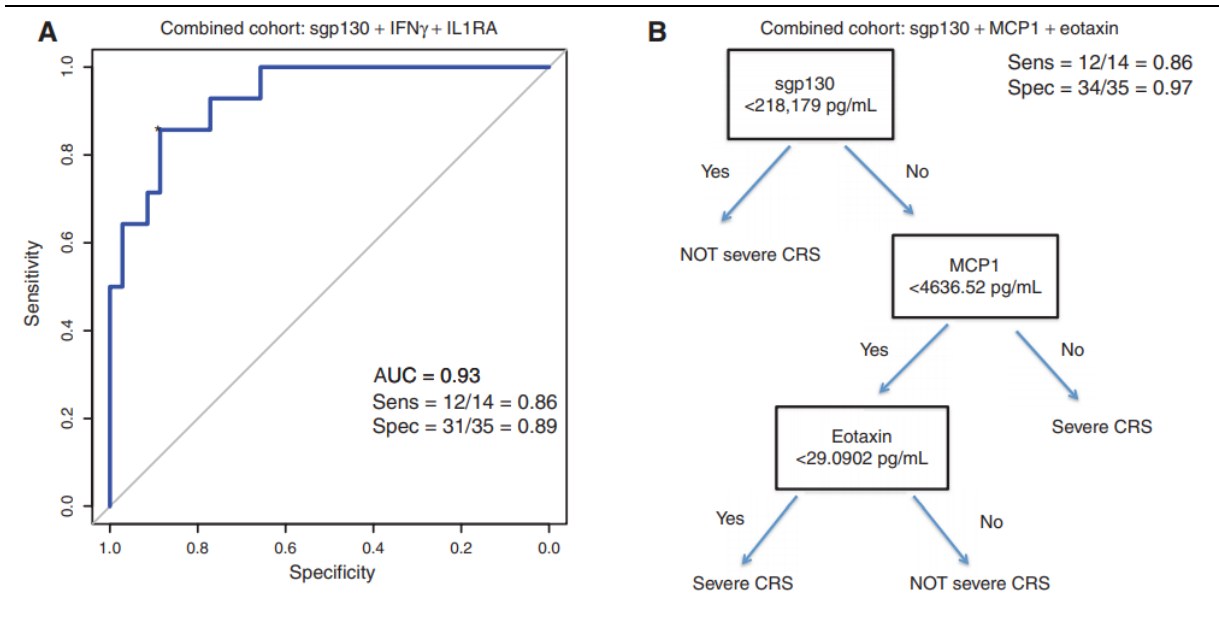


Figure 9. Modèles prédictifs de survenue d'un CRS proposés par Teachey et al

Dans cette autre étude (35), qui s'est également intéressé à l'intérêt des biomarqueurs pour prédire la survenue de CRS sévère chez 133 patients injectés par CAR T-cells pour une hémopathie B en rechute ou réfractaire, il est intéressant de noter que les taux sériques de facteur von Willebrand et d'Ang2, molécule relâchée lors de l'activation endothéliale, dosés lors du pic d'expansion des CAR T-cells, était supérieurs chez les patients présentant un CRS sévère de grade 4 – 5 comparativement aux patients ne présentant pas de CRS ou un CRS modéré grade ≤ 3 . Ceci est cohérent avec la physiopathologie du CRS où l'activation endothéliale et la perméabilité capillaire jouent un rôle majeur. À noter que le chevauchement des valeurs était quasiment inexistant entre les patients ne présentant pas de CRS versus ceux en présentant un sévère.

De plus, Hay et al retrouvent également, comme dans l'étude de Teachey et al, une élévation du taux de certaines cytokines telles que IFN γ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, MCP-1, MIP-1 β , dans les premiers jours après réinjection chez les patients présentant un CRS sévère grade 4 – 5 comparativement aux patients ne présentant pas de CRS ou un CRS modéré grade ≤ 3 . À partir de ces résultats, ils ont proposé un modèle prédictif de CRS sévère basé sur la survenue de fièvre $\geq 38,9$ °C dans les 36 h après injection et le taux de MCP-1, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 95 % (cf figure 10).

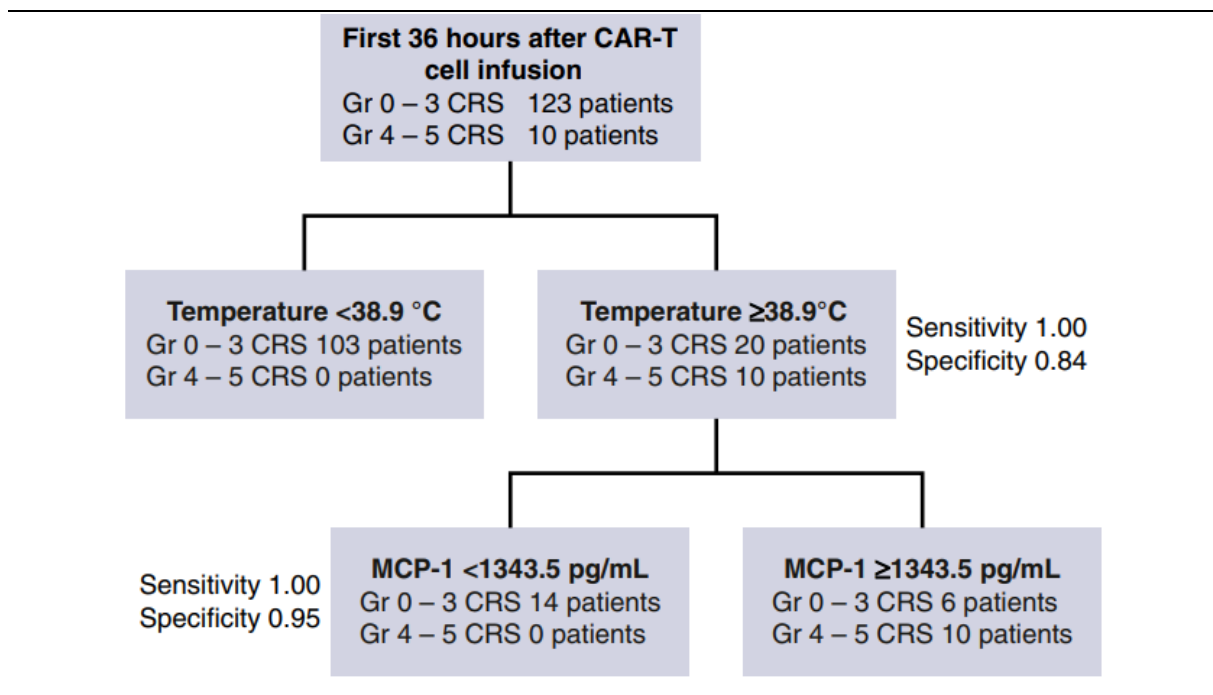


Figure 10. Modèle prédictif de CRS sévère selon Hay et al

Concernant la survenue d'un ICANS, plusieurs études ont montré l'intérêt de la ferritine, avec une différence statistiquement significative entre les taux observés chez les patients présentant un ICANS de grade sévère 3 – 4 comparativement à ceux présentant un ICANS modéré ≤ 2 (36,37), sans chevauchement des valeurs entre les deux groupes. Une valeur supérieure à $2000\ \mu\text{g/L}$ 24 h avant la survenue d'un ICANS était associée à une neurotoxicité sévère. Enfin, une baisse statistiquement significative du taux de fibrinogène était observée 24 h avant la survenue d'un ICANS chez les patients présentant un ICANS sévère de grade 3 – 4 comparativement aux patients présentant un ICANS modéré de grade ≤ 2 (37). Une baisse de 25 % du taux de fibrinogène comparativement à la valeur à J0, 24 h avant la survenue d'un ICANS était associée à une neurotoxicité sévère.

La question de la prédiction des complications précoces n'est donc pas encore résolue et il semble nécessaire de trouver des biomarqueurs utilisables en routine permettant de prédire au mieux la survenue de ces événements pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Sur l'enjeu de la prédiction de la rechute et particulièrement des rechutes précoces, une étude s'intéressant à l'identification des facteurs de risque de rechute et de décès a récemment été publiée dans Blood Advances (38). Dans cette étude rétrospective, les données cliniques, biologiques et d'imagerie au moment de l'inclusion (time of decision = TD) et au moment du traitement (time of treatment = TT) ont été analysées chez 116 patients traités par CAR T-cells pour un lymphome B diffus à grandes cellules dans 5 centres du Lymphoma Study Association (LYSA).

À l'inclusion (TD), les facteurs prédictifs de rechute en analyse multivariée étaient un statut ECOG ≥ 2 , la présence de symptômes B et un taux élevé de LDH. Ces facteurs n'étaient pas

associés à un risque de décès. Une atteinte extranodale ≥ 2 sur le TEP scanner réalisé à l'inclusion était associée à un risque de décès après injection (cf tableau 4).

Avant lymphodéplétion, un taux de CRP élevé, une atteinte extranodale ≥ 2 et un TMTV41 % $> 80,42$ mL étaient statistiquement associés à un risque de rechute notamment de rechute précoce dans les 3 mois et un risque de décès (cf tableau 4).

Tableau 4. Facteurs prédictifs de rechute et de décès selon Vercellino et al

	Relapse HR (95% CI)	Early relapse HR (95% CI)	Death HR (95% CI)
Parameters at TD			
Age ≥ 65 y			
Lymphoma subtypes (DLBCL, PMBL, FL)			
GC/non-GC			
ECOG PS ≥ 2		2.95 (1.03-8.45); $P = .044$	
B symptoms	1.85 (1.01-3.41); $P = .0470$		
Elevated LDH	2.04 (1.19-3.49); $P = .00933$	9.61 (1.23-75.41); $P = .031$	
Ann Arbor stage III/IV			
EN sites ≥ 2			4.17 (1.99-8.72); $P = .000148$
IPI high vs other			
R-IPI poor vs other			
Parameters at TT			
Age > 65 y			
Males			
ECOG PS			
Ann Arbor stage III /IV			
EN sites ≥ 2	2.50 (1.44-4.35); $P = .00111$	4.67 (1.55-14.11); $P = .0063$	3.61 (1.55-8.38); $P = .00283$
IPI high vs other			
R-IPI poor vs other			
Progressive disease at infusion			
High bridging therapy			
Elevated LDH			
CRP	1.12 (1.07-1.17); $P < .0001$	1.15 (1.03-1.29); $P = .016$	1.12 (1.06-1.17); $P < .0001$
Ferritin			
Albumin			
Lymphocytes			
Bulky mass > 5 cm			
TMTV41% > 80.42 mL	2.18 (1.23-3.89); $P = .00794$	4.35 (1.32-14.37); $P = .016$	3.41 (1.41-8.26); $P = .00651$

En séparant les patients en trois groupes (0, 1 ou 2 facteurs) selon deux paramètres (atteinte extranodale ≥ 2 et TMTV41 % > 80 mL avant lymphodéplétion), les auteurs ont permis d'identifier trois groupes pronostiques de patients, avec une discrimination encore plus précise que le R-IPI (cf figure 11). Cette stratification des patients est intéressante de par sa simplicité, utilisable en routine clinique, pour prédire les patients qui bénéficieront le plus d'un traitement par CAR T-cells.

Bien que le TEP scanner soit un outil prépondérant pour le diagnostic de rechute, une de ses limites est la nécessité d'un volume tumoral suffisamment important pour identifier un hypermétabolisme sur les images de fusion. Il peut donc être faussement négatif dans la phase la plus précoce de reprise évolutive tumorale après CAR T-cells. À l'inverse le signal TEP n'étant pas spécifique et ne permettant pas de différencier un processus soit infectieux soit relevant de l'expansion et l'activation des CAR T-cells au niveau tissulaire peut générer des images de pseudo-progression comme déjà rapportée après immunothérapie anti-PD1 (39). Dans ce contexte, le développement d'autres outils est nécessaire. Plusieurs études ont démontré

l'utilité de l'ADN plasmatique libre circulant (cfDNA) et l'ADN plasmatique tumoral circulant (ctDNA). L'ADN plasmatique libre circulant consiste à de l'ADN double ou simple brin qui est relâché par les cellules dans la circulation sanguine à la suite de lyse cellulaire, d'apoptose ou de sécrétions vésiculaires extracellulaires (40). Parmi l'ADN libre plasmatique circulant, l'ADN tumoral circulant est directement sécrété par les cellules tumorales et est donc plus représentatif du statut tumoral.

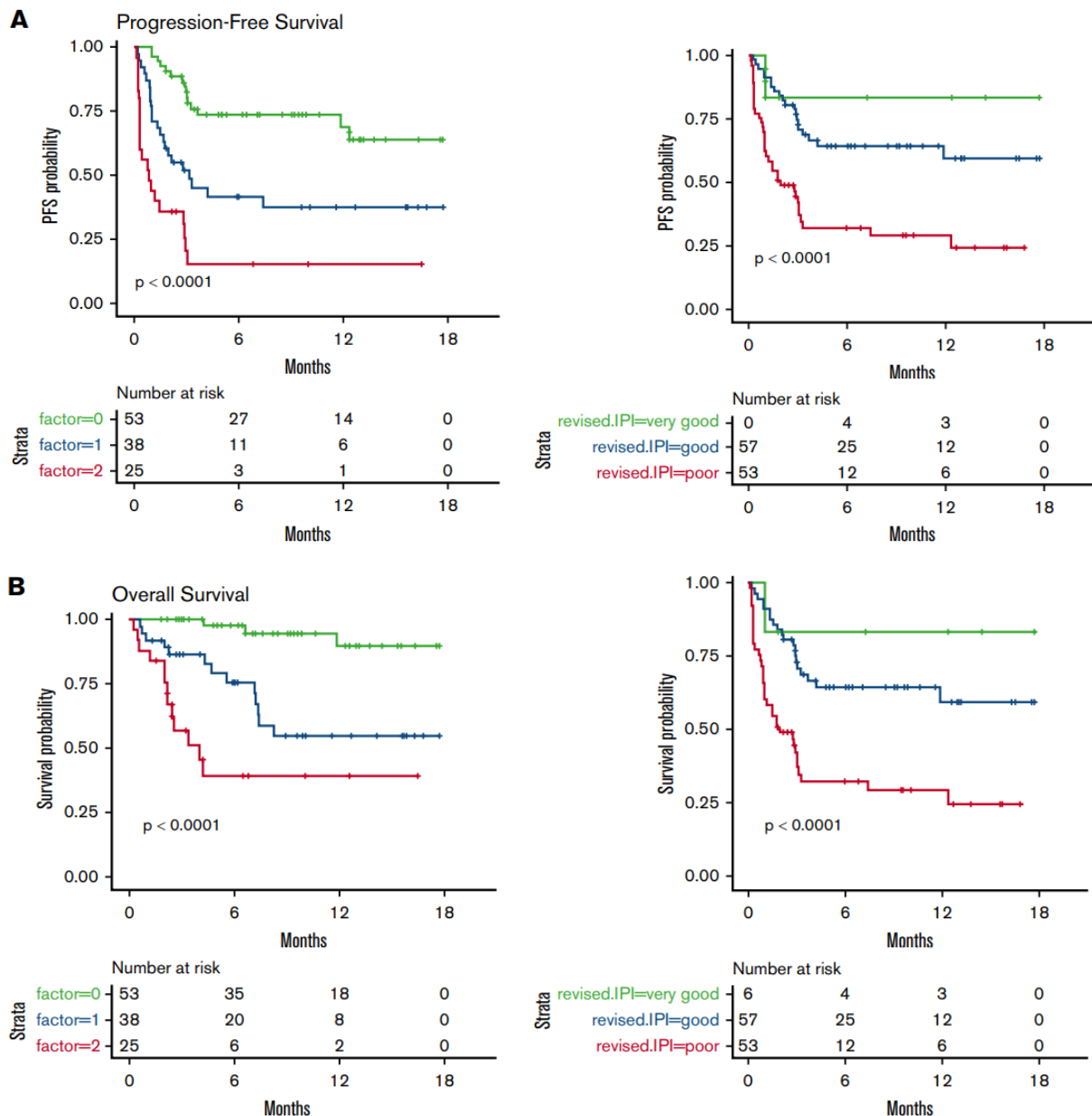


Figure 11. Survie sans progression et survie globale selon la présence d'une atteinte extranodale ≥ 2 et/ou un TMTV41% à la lymphodéplétion ≥ 80 mL (A) et selon le R-IPI (B) (Vercellino et al, Blood Advanced, 2020)

L'intérêt du ctDNA sur les plans diagnostique (41), théranostique (41), de réponse au traitement (42) et de diagnostic précoce des rechutes (43) dans le lymphome B diffus à grandes cellules sont de plus en plus décrits. Mais son dosage reste à l'heure actuelle moins répandu que le cfDNA, dont la recherche est bien plus simple à effectuer.

Des taux significativement plus élevés de cfDNA ont été observés chez les patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules non traités comparativement à des sujets sains (44,45). Des taux élevés de cfDNA au diagnostic seraient prédictifs d'une survie plus défavorable avec une survie sans progression à 2 ans statistiquement inférieure (44,46). De même, une diminution de taux de cfDNA de 2 log après 1 ou 2 cycles de chimiothérapie, serait prédictive d'une survie sans progression à 2 ans statistiquement plus élevée (82 % vs 46 %, $p < .001$) (42). La place du cfDNA dans le cadre du traitement par CAR T-cells n'est pas encore bien définie. Cependant une étude récente (47), a rapporté qu'un faible taux de cfDNA (mesuré dans cette étude via le taux de fraction de variant allélique de mutations somatiques) au 7^e jour après injection de CAR T-cells, était significativement associé à une réponse TEP-scannographique à 3 mois. L'utilisation du cfDNA semble prometteuse pour prédire la rechute des patients traités par CAR T-cells pour un lymphome B agressif.

Enfin, l'étude des exosomes comme biomarqueurs prédictifs de rechute peut être intéressante. Les exosomes, des vésicules extracellulaires de 30 à 100 nm de diamètre, sécrétées par différentes cellules, sont décrits pour la première fois en 1983 (48) comme un moyen d'évacuer les déchets cellulaires. De nos jours, ils sont reconnus comme ayant un rôle d'échange d'informations (protéines, lipides, acides nucléiques ou matériel génétique) entre les différentes cellules (49). Leur formation dérive d'un processus d'invagination inverse de la membrane plasmatique cellulaire, formant des corps multivésiculaires (CMV). Ils sont ensuite relâchés dans l'environnement quand la membrane périphérique de ces CMV fusionne avec la membrane plasmatique cellulaire (50) (cf figure 12).

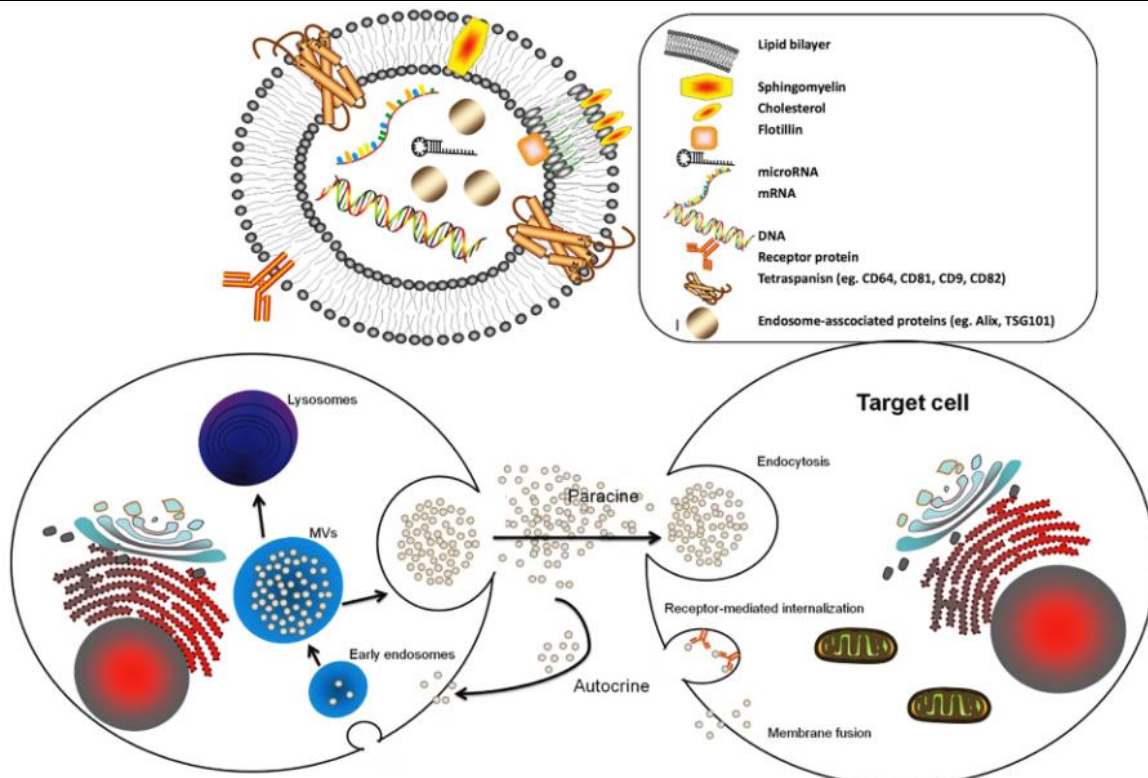


Figure 12. Composition et formation des exosomes
(Xu et al, *Tumor Biology*, 2017)

Il a été démontré que les exosomes sont sécrétés par un nombre important de cellules notamment les cellules souches mésenchymateuses(51), les cellules dendritiques(52), les lymphocytes B(53), T(54) et NK(55) et les cellules tumorales (56). Plusieurs études suggèrent que les exosomes jouent un rôle dans les différentes phases de carcinogenèse et de développement tumoral. En particulier dans la lymphomagenèse, les exosomes sécrétés par les lymphocytes tumoraux participent aux mécanismes d'échappement immunitaires en induisant l'apoptose des cellules immunitaires (57) et en diminuant la présentation antigénique (58).

Cependant, puisque la plupart des cellules peuvent sécréter des exosomes, un des enjeux est de différencier les exosomes sécrétés par les cellules tumorales de ceux sécrétés par les cellules physiologiques. Plusieurs études ont démontré de manière récente que les exosomes sécrétés par les cellules tumorales expriment à leur membrane la protéine Hsp 70, alors que ceux sécrétés par les cellules physiologiques ne l'expriment pas (59–61). Hsp 70 est une protéine appartenant à la famille des protéines de choc thermique et a deux rôles principaux : premièrement, il s'agit d'une protéine chaperonne permettant le repliement et la stabilisation d'un large panel de protéines ; secondairement, elles préviennent la mort cellulaire notamment en bloquant la voie des caspases(62). Puisque Hsp 70 est impliquée dans des fonctions essentielles de survie cellulaire, les cellules cancéreuses sont supposées dépendre de cette protéine. Plusieurs études ont démontré que Hsp 70 était surexprimé dans différents types de cancers solides et participait à l'oncogenèse de même qu'à la chimiorésistance(63). D'autre part, des taux élevés d'Hsp 70 sont corrélés à des paramètres cliniques tels que le diagnostic, le pronostic et la réponse au traitement dans de nombreux types de cancers(64–66) en faisant un biomarqueur de rechute intéressant et facile à suivre.

Un autre biomarqueur intéressant est le couple PD-1/PD-L1. PD-L1 est normalement exprimé par les cellules présentatrices de l'antigène et peut inhiber l'activation des lymphocytes T en se liant à son récepteur PD-1 (67). Alors que le rôle de PD-L1 dans la tolérance immunitaire du lymphome de Hodgkin est bien connu, son rôle dans les lymphomes B diffus à grandes cellules est plus débattu. Il a été montré que certains lymphomes B diffus à grandes cellules majoritairement non-GC expriment PD-L1 (68), qui peut donc constituer un biomarqueur de rechute intéressant. Cependant, cette protéine est très instable et difficile à détecter. Des études récentes suggèrent l'intérêt d'utiliser les exosomes comme outils diagnostique pour le dosage de PD-L1. Alors que plusieurs études se sont intéressées à la valeur prédictive de rechute des acides micro-ribonucléiques transportés par les exosomes dans le lymphome B diffus à grandes cellules(69), à notre connaissance, aucune étude à ce jour ne s'est intéressée au dosage de Hsp 70 et de PD-L1 exosomaux comme facteurs prédictifs de rechute de lymphomes B agressifs ayant été traités par CAR T-cells.

Ce travail décrit les résultats en termes d'efficacité et de toxicité des premiers patients traités par CAR T-cells pour un lymphome B agressif au CHU de Dijon, comparativement aux grands essais (ZUMA-1, JULIET, TRANSCEND, ZUMA-2) et s'intéresse plus particulièrement à définir par une approche intégrée multiparamétrique bio-clinique/imagerie fonctionnelle les paramètres pertinents pour prédire et manager la toxicité spécifique et la rechute.

OBJECTIFS

❖ Principaux :

- Description des données d'efficacité et de toxicité chez les patients traités par CAR T-cells pour un lymphome B agressif au CHU de Dijon et comparaison aux grandes études de la littérature (ZUMA-1, JULIET, TRANSCEND, ZUMA-2).
- Évaluation du dosage des paramètres biochimiques (CRP, PCT, Ferritine, Triglycérides, Fibrinogène, Lactate) et des cytokines plasmatiques comme facteur prédictif de toxicité de type CRS et ICANS.
- Évaluation de l'ADN plasmatique libre circulant, du dosage de Hsp70 et PD-L1 dans les exosomes et du calcul du TMTV41% par TEP scanner comme facteur prédictif de rechute.

❖ Secondaires :

- Évaluation des techniques de cytométrie en flux et de digitale PCR pour la quantification du taux de CAR T-cells circulants.
- Évaluation du profil infectieux avant et après injection de CAR T-cells.

MATERIEL ET METHODE

SCHEMA DE L'ETUDE

Nous avons conduit une étude rétrospective entre octobre 2018 et octobre 2019 puis prospective entre novembre 2019 et avril 2021.

Pour être éligibles à une inclusion, les patients devaient avoir 18 ans ou plus, avoir un diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules ou de lymphome folliculaire transformé en rechute ou réfractaire ayant déjà été traité par au moins 2 lignes de traitement systémique ; ou un lymphome à cellules du manteau, en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitement systémique ayant comporté des anthracyclines et de l'ibrutinib. Les patients étaient exclus s'il n'existait pas d'expression de CD19 par technique d'immunohistochimie sur les examens d'anatomopathologie.

Les patients éligibles ont réalisé un screening en hôpital de jour d'hématologie du CHU de Dijon comportant :

- un examen clinique par un médecin hématologue du service
- un bilan biologique (NFS, phénotype lymphocytaire, bilan de coagulation, ionogramme sanguin, créatinine, bilan hépatique, bilan inflammatoire, troponine et Nt-proBNP, LDH, B2microglobuline, ferritine, triglycérides, électrophorèse des protéines sériques, dosage pondéral des immunoglobulines, dosage des chaînes légères Kappa et Lambda, immunofixation sanguine, exploration des anomalies lipidiques, PSA chez les hommes, sérologies VIH, VHB, VHC, EBV, CMV, toxoplasmose, syphilis, PCR EBV et CMV)
- une échographie cardiaque avec mesure de la FEVG, réalisée par un cardiologue du CHU de Dijon
- une IRM cérébrale réalisée dans le service d'imagerie du CHU de Dijon
- un électro-encéphalogramme réalisé dans le service de neurophysiologie du CHU de Dijon
- un examen clinique neurologique réalisé par le Dr A. Fromont, neurologue au CHU de Dijon
- un TEP scanner réalisé au Centre George François Leclerc à Dijon

Selon les résultats de ces examens, les patients pouvaient avoir des examens complémentaires tels qu'une IRM cardiaque, un doppler artériel des troncs supra-aortiques, un scanner des troncs supra-aortiques, un holter ECG, une ponction lombaire, une consultation ophtalmologique, une ponction de chambre antérieure ou une ponction pleurale (liste non exhaustive).

Pour les patients traités au CHU de Dijon, s'il n'existait pas de contre-indication à l'issue du bilan de screening, l'inclusion du patient était validée en réunion de concertation pluridisciplinaire rassemblant des médecins hématologues, des médecins

anatomopathologistes, des médecins nucléaristes, un pharmacien et un attaché de recherche clinique.

Après validation du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire, le patient rencontrait un médecin de l'établissement français du sang afin d'organiser la procédure de leucaphérèse. Si nécessaire une voie veineuse centrale fémorale était posée pour réalisation de la procédure. Aucune chimiothérapie de Bridge n'était autorisée avant la leucaphérèse. Si possible, un TEP scanner avait lieu quelques jours avant le recueil des leucocytes.

La leucaphérèse avait lieu à l'établissement français du sang de Dijon, puis le produit de recueil était envoyé au laboratoire Kite-Gilead pour transformation du produit en CAR T-cells par ces étapes successives : activation des lymphocytes T, transduction du CAR CD19 via un vecteur viral puis expansion des lymphocytes. Une fois le produit terminé, il était envoyé à la pharmacie centrale du CHU de Dijon où il était conservé à ≤ -150 °C dans un congélateur à azote liquide en phase vapeur jusqu'à décongélation et perfusion. Chaque poche contenait entre 1×10^6 et 2×10^8 CAR T-cells anti-CD19.

Durant les trois à quatre semaines que prenait cette procédure, les patients étaient vus en hôpital de jour d'hématologie une à deux fois par semaine. Ils étaient autorisés à recevoir une chimiothérapie de Bridge durant cette période si l'état clinique le justifiait. Un TEP scanner était réalisé quelques jours avant hospitalisation pour réinjection, de même qu'un scanner thoracique à la recherche d'un foyer infectieux profond et la pose d'une picc line en radiologie interventionnelle. Puis le patient était hospitalisé dans le service de soins intensifs d'hématologie du CHU de Dijon.

La chimiothérapie de conditionnement à visée de lymphodéplétion comprenait une association de Fludarabine 30 mg/m^2 par jour pendant trois jours et Cyclophosphamide 500 mg/m^2 par jour pendant trois jours. Deux jours après la fin de cette chimiothérapie de lymphodéplétion, la poche de CAR T-cells était décongelée à 37 °C dans un bain-marie ou à sec pendant 3 à 5 minutes, puis administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes au patient. Après la perfusion, quelques millilitres de sérum physiologique étaient injectés dans la poche vide puis envoyés au laboratoire de cytométrie en flux pour quantification du pourcentage de CAR T-cells présents dans la poche.

Le parcours patient entre le screening et la réinjection de CAR T-cells est résumé sur la figure 13.

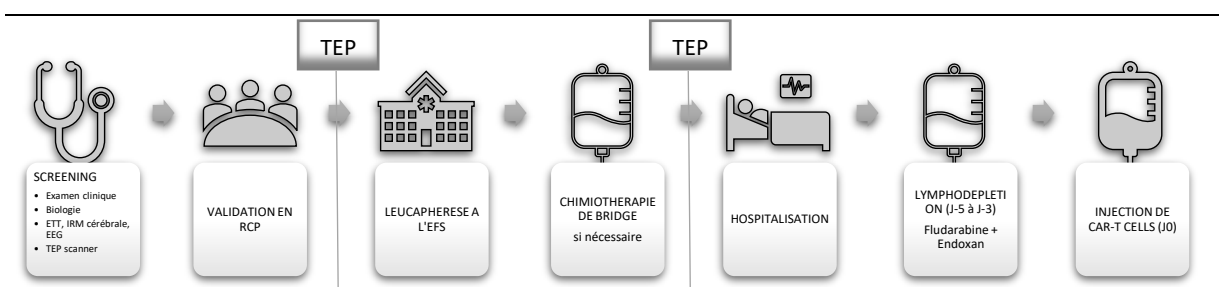


Figure 13. Parcours patient du screening à la réinjection des CAR T-cells

Après sortie d'hospitalisation, le patient était suivi en ambulatoire en hôpital de jour d'hématologie une à deux fois par semaine pendant les trois premiers mois après injection puis une fois par mois en l'absence de reprise évolutive du lymphome.

Pour les patients ayant été pris en charge dans le centre de l'hôpital Saint-Louis à Paris, le bilan de screening était effectué au CHU de Dijon puis l'indication était validée en réunion de concertation pluridisciplinaire au CHU de Saint-Louis. En cas de validation du dossier, le suivi du patient était réalisé à Paris, de la leucaphérèse à l'administration des CAR T-cells. En cas de rechute après injection, le patient était adressé au centre d'hématologie de Dijon pour initiation ou poursuite d'un traitement de rattrapage.

EVALUATION ET TRAITEMENT DE LA TOXICITE PRECOCE PAR CRS ET ICANS APRES INJECTION DE CAR T-CELLS

Durant leur hospitalisation pour injection de CAR T-cells, les constantes vitales (tension artérielle, pression artérielle moyenne, fréquence cardiaque, température, saturation) étaient relevées plusieurs fois par jour afin de dépister un syndrome de relargage cytokinique (CRS). La gradation du CRS était issue d'un consensus local comme représenté en annexe 1. En cas de survenue de CRS, les patients pouvaient recevoir du tocilizumab 8 mg/kg (maximum 4 injections), de la dexaméthasone voire du siltuximab et du jakavi en cas de toxicité sévère de grade ≥ 3 . Les protocoles de traitement sont résumés en annexes 2 à 5.

Pour dépister la survenue d'une toxicité neurologique précoce, les patients devaient réaliser plusieurs fois par jour un ICE score (cf annexe 6). La survenue d'un ICANS était gradée selon l'échelle représentée en annexe 7. Le traitement pouvait comporter de la dexaméthasone, de l'anakinra voire du solumédrol en cas de survenue d'un ICANS sévère de grade ≥ 3 . Les protocoles de traitement sont résumés en annexes 8 et 9.

Les biomarqueurs sanguins de toxicité tels que la ferritine, les triglycérides, la CRP, la PCT, le fibrinogène et le lactate étaient dosés tous les jours ou tous les deux jours durant le premier mois suivant l'injection de CAR T-cells, au laboratoire de biochimie du CHU de Dijon.

L'évaluation des biomarqueurs cytokiniques plasmatiques tels qu'IL-1bêta, IL-6, IL-10, IL-18 était réalisée tous les jours pendant 14 jours à partir du jour de la réinjection des CAR T-cells, grâce au dosage immunologique basé sur la détection des niveaux de fluorescence en multi-analyse réalisé par l'appareil ELLA de la plateforme de biochimie spécialisée du laboratoire du CHU de Dijon.

La survenue d'une neutropénie était monitorée par la réalisation d'une numération formule sanguine réalisée tous les jours durant l'hospitalisation, puis à chaque visite de suivi soit une à deux fois par semaine pendant le premier mois à l'issue de l'hospitalisation, puis une fois par semaine à une fois par mois selon la fréquence de suivi.

Le dosage pondéral des immunoglobulines était réalisé une fois par semaine durant le premier mois après réinjection puis une fois par mois.

EVALUATION DE LA TOXICITE INFECTIEUSE

La survenue d'une infection était étroitement monitorée à partir de l'inclusion. En cas de suspicion d'infection, un bilan extensif était réalisé et pouvait comporter selon les signes cliniques : des hémocultures bactériennes et fongiques, un examen cyto bactériologique des urines, une coproculture, un antigène aspergillaire sanguin, des bêta glucanes, une PCR aspergillaire, mucorale, un lavage broncho-alvéolaire, une PCR CMV sanguine ou urinaire, une PCR EBV sanguin ou urinaire, une PCR BK virus urinaire, un scanner.

Après injection, le dosage pondéral des immunoglobulines était réalisé une fois par semaine pendant trois mois puis une fois par mois.

En cas d'hypogammaglobulinémie inférieure à 7 g/L, le patient recevait une perfusion de 30 g d'immunoglobulines polyvalentes.

EVALUATION DU TAUX DE CAR T-CELLS APRES REINJECTION

Le dosage des CAR T-cells dans le sang ou dans les liquides biologiques (épanchement pleural, ascite, liquide céphalo-rachidien, liquide de rinçage) pouvait être réalisée par technique de cytométrie en flux réalisé au laboratoire du CHU de Dijon ainsi que par digital PCR au laboratoire de biologie moléculaire du CHU de Besançon.

La technique de détection des CAR T-cells par cytométrie en flux consistait à exclure les lymphocytes B CD19+ et sélectionner les lymphocytes T CD3+ dans une première fenêtre, puis à séparer les lymphocytes T CD3+ physiologiques et les CAR T-cells CD3+ selon l'expression du CAR biotinylé.

Après injection de CAR T-cells, du sérum physiologique était injecté dans la poche vide, puis ce liquide de rinçage était envoyé au laboratoire pour évaluation de la quantité de CAR T-cells présents dans chaque poche.

Les CAR T-cells sanguins étaient dosés par technique de cytométrie en flux tous les jours ou tous les deux jours durant le premier mois après injection, puis une fois par semaine pendant trois mois puis une fois par mois.

En digitale PCR, l'évaluation du nombre de copies par µg d'ADN était réalisée tous les 2 à 3 jours durant le premier mois, puis une fois par mois.

EVALUATION DE L'EFFICACITE PAR TEP SCANNER APRES INJECTION DE CAR T-CELLS

Un TEP scanner avec mesure du SUVmax et du volume métabolique tumoral total au seuil de 41 % du SUV max (TMTV41%) était réalisé dans le service de médecine nucléaire du Centre Georges François Leclerc à Dijon :

- À l'inclusion

- Avant leucaphérèse si la procédure était réalisée plus d'une semaine après inclusion
- Avant lymphodéplétion
- Après injection de CAR T-cells :
 - une fois par mois pendant 6 mois
 - puis tous les trois mois en cas de rémission partielle, complète ou de maladie stable.

En cas de progression ou rechute, le patient réalisait un TEP scanner après 4 cycles de traitement de rattrapage.

EVALUATION DU TAUX D'ADN PLASMATIQUE LIBRE CIRCULANT APRES INJECTION DE CAR T-CELLS

La purification de l'ADN libre plasmatique circulant était effectuée au laboratoire du CHU de Dijon grâce au kit QiaSymphony Circulating DNA. Le principe est d'isoler à l'aide d'un aimant les acides nucléiques négativement chargés. La quantité d'ADN extraite est exprimée en ng/mL de plasma.

L'évaluation de l'ADN plasmatique libre circulant était réalisée le jour de l'injection des CAR T-cells puis une fois par semaine pendant les deux premiers mois puis une fois par mois.

EVALUATION DU TAUX D'EXOSOMES PLASMATIQUES

La quantification des protéines Hsp70 et PD-L1 des exosomes plasmatiques a été réalisée par technique ELISA sur des échantillons de plasma de 2 mL.

Cette évaluation a été effectuée à l'inclusion, à l'aphérèse, à la lymphodéplétion, à l'injection des CAR T-cells, en cas de toxicité spécifique de type CRS ou ICANS, puis à 1 mois, 3 mois et 6 mois après injection.

ANALYSE STATISTIQUE

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 8.4.3.

Une distribution non paramétrique des données était attendue. C'est pourquoi les médianes de deux groupes (caractéristiques d'inclusion et biomarqueurs biochimiques, cytokiniques, taux de CAR T-cells sanguins et ADN plasmatique libre circulant) ont été comparées à l'aide d'un test de Mann-Whitney.

Pour tous les biomarqueurs, une valeur seuil de survenue d'un CRS a été déterminée à l'aide d'une courbe ROC, chaque jour durant les deux premières semaines. Une autre valeur seuil de survenue d'un ICANS a été déterminée selon le même procédé.

Compte tenu des faibles effectifs attendus, un test de Fisher a été utilisé pour comparaison des tableaux de contingence.

Les courbes de survie sans progression et de survie globale ont été réalisées à l'aide de courbes de Kaplan-Meier. Un test du log Rank a été utilisé pour la comparaison des données de survie.

RESULTATS

PATIENTS

Entre octobre 2018 et octobre 2019, deux patients suivis dans le service d'hématologie du CHU de Dijon ont été adressés à l'hôpital Saint Louis à Paris pour recevoir un traitement par CAR T-cells.

Entre novembre 2019 et mai 2021, 15 autres patients étaient éligibles à la réalisation de ce traitement. Une patiente a été exclue car la biopsie ganglionnaire ne retrouvait pas d'expression de CD19 en immunohistochimie ; un autre patient est décédé avant d'avoir pu avoir la leucaphérèse. Au total, 15 patients ont été injectés, 2 dans le service d'hématologie de Paris, 13 dans le service d'hématologie du CHU de Dijon (cf diagramme des flux figure 14).

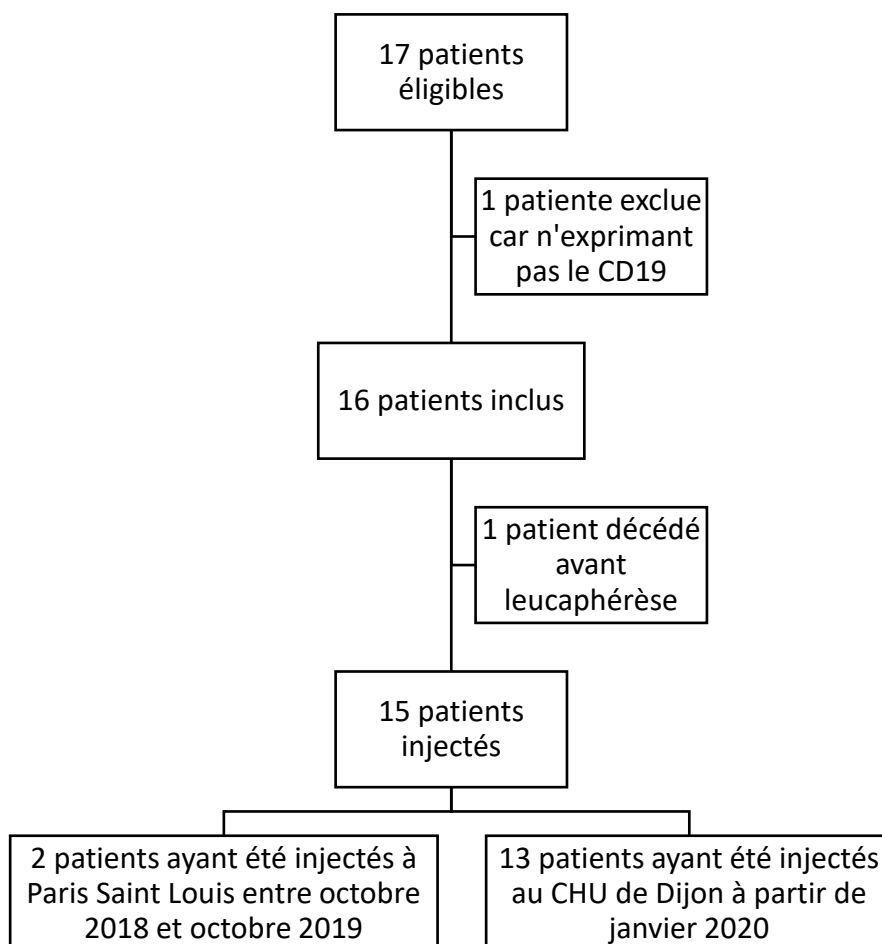


Figure 14. Diagramme des flux

Les caractéristiques des patients inclus sont résumées dans le tableau 5. À l'inclusion, les patients avaient un âge médian de 66 ans et présentaient pour la majorité un état général conservé (56 % d'ECOG 0-1).

Les sous-types histologiques comprenaient : 13 patients (81 %) atteints de lymphome B diffus à grandes cellules, 1 patient (6 %) atteint d'un lymphome folliculaire transformé en lymphome B diffus à grandes cellules et 2 patients (13 %) atteints de lymphome à cellules du manteau. Parmi les patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules ayant été biopsiés avant inclusion, on comptait une majorité (67 %) de phénotypes GC en immunohistochimie selon l'algorithme de Hans. À noter que deux patients présentaient une discordance de cellule d'origine selon l'algorithme de Hans entre la biopsie réalisée au diagnostic et celle réalisée avant inclusion. Deux patients présentaient un profil double expresseur (MYC \geq 40 % et Bcl-2 \geq 50 % en IHC), et un patient présentait un réarrangement de MYC et BCL-2 en Fluorescence par Hybridation In Situ (FISH) qui n'était pas présent au diagnostic. Aucun triple hit n'était décompté. Deux patients présentaient une mutation MYD88 L265P en séquençage ciblé, dont un mis en évidence au diagnostic et l'autre à l'inclusion.

Le nombre médian de lignes de chimiothérapie avant inclusion était de trois, avec un temps médian entre le diagnostic et l'inclusion de 17 mois. La majorité des patients (75 %) étaient réfractaires primaires, c'est-à-dire n'avait soit jamais été en réponse soit avaient rechuté dans les trois mois après la fin de la chimiothérapie. Un quart avaient reçu une autogreffe avant inclusion.

La majorité des patients (75 %) avait une maladie disséminée stade III ou IV de la classification de Ann Arbor. À noter que 3 patients présentaient une atteinte neuro-méningée : deux patients avaient une atteinte méningée dont une objective à la ponction lombaire et l'autre sur l'IRM cérébrale, et un patient présentait une atteinte oculaire confirmée par ponction de chambre antérieure retrouvant un taux élevé d'IL-10. Le nombre médian d'atteintes extranodales était de 1, et 6 patients (38 %) présentaient une atteinte extranodale \geq 2. 53 % des patients présentaient une masse Bulky de < 5 cm, 40 % de 5 à 10 cm et 7 % de plus de 10 cm. Le TMTV41% médian était de 86,67 mL, mais pouvait être très élevé jusqu'à 1072,28 mL. La moitié des patients (50 %) avaient un TMTV médian \geq 80 mL. Une majorité de patients (63 %) avaient des LDH augmentés à l'inclusion.

Les deux patients ayant été injectés à Paris ont reçu Kymriah[®], tandis que les 12 patients traités pour un lymphome B diffus à grandes cellules à Dijon ont reçu Yescarta[®].

Tableau 5. Caractéristiques des patients inclus

Caractéristiques	Au diagnostic initial N ₁ = 16	A l'inclusion avant CAR T-cells N ₂ = 16
Âge médian (intervalle) – années	65 (44 – 70)	66 (52 – 72)
Âge ≥ 65 ans – nb (%)	10 (63)	12 (75)
Sexe – nb (%)		
Hommes	10 (63)	-
Femmes	6 (38)	-
Antécédents – nb (%)		
Cardiovasculaires	8 (50)	9 (56)
Neurologiques	2 (13)	3 (19)
Cancer solide en rémission	1 (6)	2 (13)
Infectieux	1 (6)	2 (13)
ECOG médian [n ₁ =12] – nb (%)	1 (0 – 3)	1 (0 – 3)
0 – 1	7 (58)	9 (56)
2	3 (25)	4 (25)
3 – 4	2 (17)	3 (19)
Symptômes B [n ₁ =12] – nb (%)	6 (50)	2 (13)
Histologie* – nb (%)		
Lymphome B diffus à grandes cellules	11 (69)	13 (81)
Lymphome folliculaire	1 (6)	0 (0)
Lymphome folliculaire transformé	2 (13)	1 (6)
Lymphome à cellules du manteau	2 (13)	2 (13)
Cellule d'origine en Hans [n ₁ =13 ; n ₂ =6] – nb (%)		
GC	6 (46)	4 (67)
Non GC	7 (54)	2 (33)
Cellule d'origine RTMLPA [n ₁ =4 ; n ₂ =0] – nb (%)		
GC	2 (50)	-
ABC	2 (50)	-
Discordance de cellule d'origine en Hans [n ₂ =6] – nb (%)	-	2 (33)
Double expresseur MYC et BCL2 en IHC [n ₁ =13 ; n ₂ =6] – nb (%)	3 (23)	2 (33)
Double hit MYC + BCL2 en FISH [n ₁ =8 ; n ₂ =1] – nb (%)	1 (13)	1 (100)
Triple hit MYC + BCL2 + BCL6 en FISH [n ₁ =8 ; n ₂ =1] – nb (%)	0 (0)	0 (0)
Apparition d'un double ou triple hit [n ₂ =1] – nb (%)	-	1 (100)
Statut moléculaire [n ₁ =2 ; n ₂ =3] – nb (%)		
Mutation MYD88 L265P	1 (50)	1 (33)
Nombre médian de lignes antérieures – nb (intervalle)	-	3 (2 – 7)
Durée médiane entre premier traitement et inclusion – mois (intervalle)	-	17 (5 – 141)
Réfractaires primaires – nb (%)	-	12 (75)
Rechute après autogreffe – nb (%)	-	4 (25)
Rechute après allogreffe – nb (%)	-	0 (0)

Stade Ann Arbor [n ₁ =14] – nb (%)		
I et II	0 (0)	4 (25)
III et IV	14 (100)	12 (75)
Envahissement médullaire [n ₁ =12 ; n ₂ =6] – nb (%)	3 (25)	0 (0)
Atteinte neuroméningée [n ₁ =15] – nb (%)	0 (0)	3 (19)
Atteinte parenchymateuse cérébrale	-	0 (0)
Atteinte méningée	-	2 (13)
Atteinte oculaire	-	1 (6)
Atteinte extranodale médiane – nb (intervalle)	2 (0 – 13)	1 (0 – 6)
Atteinte extranodale ≥ 2 [n ₁ =13] – nb (%)	7 (54)	6 (38)
Masse Bulky [n ₁ =6 ; n ₂ =15] – nb (%)		
< 5 cm	1 (17)	8 (53)
5 – 10 cm	3 (50)	6 (40)
> 10 cm	2 (33)	1 (7)
SUV max médian [n ₁ =11] – nb (intervalle)	18,9 (10,6 – 51)	15,35 (7,2 – 44,64)
TMTV41% médian – nb (intervalle)	-	86,67 (2,24 – 1072,28)
TMTV41% ≥ 80 mL – nb (%)	-	8 (50)
LDH augmenté [n ₁ =12 ; n ₂ =15] – nb (%)	7 (58)	10 (63)
IPI [n ₁ =12] – nb (%)		
0 – 1	2 (17)	4 (25)
2	0 (0)	4 (25)
3	4 (33)	4 (25)
4 – 5	6 (50)	4 (25)
IPI révisé [n ₁ =12] – nb (%)		
Très bon pronostic	0 (0)	1 (6)
Bon pronostic	2 (17)	7 (44)
Mauvais pronostic	10 (83)	8 (50)
IPI ajusté à l'âge [n ₁ =12] – nb (%)		
0	0 (0)	2 (12)
1	4 (33)	6 (38)
2	3 (25)	6 (38)
3	5 (42)	2 (13)
Type de CAR T-cells – nb (%)		
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	-	2 (13)
Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)	-	12 (75)
Brexucabtagene autoleucel (KTE-X19®)	-	2 (13)

**dont 6 patients rebiopsiés juste avant inclusion.*

En cas de données manquantes, le nombre de patient dont les données sont disponibles est précisé entre [], n₁ désignant la cohorte de patients au diagnostic et n₂ la cohorte de patients à l'inclusion avant CAR T-cells.

THERAPIE DE BRIDGE

Le temps médian entre inclusion et lymphodéplétion était de 67 jours (cf tableau 6). Durant cette période, 75 % des patients ont présenté une progression clinique ou TEP scannographique. 94 % des patients ont reçu une chimiothérapie de Bridge après aphérèse. Deux tiers des patients ont reçu plus d'une ligne de chimiothérapie de Bridge en raison d'une progression tumorale. Les drogues de chimiothérapie les plus utilisées comprenaient en premier lieu Rituximab-Holoxan-Vépéside, puis du GVD. Un patient est décédé de progression tumorale après inclusion mais avant leucaphérèse. Sur le TEP scanner réalisé avant lymphodéplétion, 67 % des patients étaient en progression tumorale, 13 % étaient en rémission partielle et 20 % en rémission complète.

Tableau 6. Progression tumorale entre inclusion et lymphodéplétion

Evènements	Patients (N=16)
Temps médian entre inclusion et lymphodéplétion – jours (Intervalle)	67 (39 - 127)
Hors patients décalés par la pandémie de SARS-Cov2	60 (39 – 106)
Temps médian entre inclusion et aphérèse	18 (4 – 69)
Temps médian entre aphérèse et lymphodéplétion	42 (35 – 99)
Progression clinique ou TEP scannographique entre inclusion et lymphodéplétion – nb (%)	12 (75)
Bridging thérapie – nb (%)	15 (94)
1 ligne	5 (33)
2 - 3 lignes	10 (66)
Type de chimiothérapie de Bridge	
R-Holoxan Vépéside	11 (69)
GVD	4 (25)
Rituximab-Dexaméthasone	3 (19)
Bendamustine	2 (13)
Vinblastine Caelyx	2 (13)
Autre	3 (19)
Décès entre inclusion et lymphodéplétion – nb (%)	1 (6)
Statut à la lymphodéplétion [n=15] – nb (%)	
Rémission complète	3 (20)
Rémission partielle	2 (13)
Progression	10 (67)
CRP > 30 mg/L à J0 [n=13] – nb (%)	5 (38)

Le tableau 7 résume l'évolution des caractéristiques TEP scannographiques à l'inclusion des patients, quelques jours avant leucaphérèse et quelques jours avant lymphodéplétion. On observe que celles-ci restaient globalement stables entre l'inclusion et la lymphodéplétion. La majorité des patients présentait une forme disséminée de stade Ann Arbor III – IV. À l'inclusion et à la lymphodéplétion, le nombre de patients présentant une atteinte extranodale (AEN) ≥ 2 était compris entre 30 et 40 %. Une majorité des patients présentaient une faible masse tumorale que ce soit à l'inclusion ou avant lymphodéplétion puisque respectivement

46 et 60 % des patients avaient un diamètre maximal < 5 cm, et 50 et 67 % des patients avaient un volume métabolique tumoral total inférieur à 80 mL. Cependant, on note qu'au moins un tiers des patients à tous les stades d'évaluation avaient un volume métabolique tumoral total considéré comme élevé (≥ 80 mL), qui pouvait parfois être très important jusqu'à 2971 mL. Le SUV max médian était globalement similaire à tous les points d'évaluation.

Tableau 7. Syndrome tumoral évalué par TEP scanner entre inclusion et lymphodéplétion

Caractéristiques TEP scannographiques	Inclusion N ₁ =16	Aphérèse N ₂ =15	Lymphodéplétion N ₃ =15
Stade Ann Arbor [n ₂ =6] – nb (%)			
I et II	4 (25)	0 (0)	3 (20)
III et IV	12 (75)	6 (100)	9 (60)
Atteinte extranodale médiane [n ₂ =6] – nb (intervalle)	1 (0 – 6)	2 (0 – 3)	1 (0 – 8)
Atteinte extranodale ≥ 2 [n ₂ =6] – nb (%)	7 (44)	4 (67)	5 (33)
Diamètre maximal [n ₁ =15] ; [n ₂ =6 ; n ₃ =15] – nb (%)			
< 5 cm	6 (46)	4 (67)	9 (60)
5 – 10 cm	6 (46)	1 (17)	3 (20)
> 10 cm	1 (8)	1 (17)	3 (20)
SUV max médian [n ₂ =6] – nb (intervalle)	15,35 (7,2 – 44,64)	14,53 (7,78 – 32,6)	13,5 (2,0 - 40,4)
TMTV41% médian [n ₂ =6] – nb (intervalle)	86,67 (2,24 – 1072,28)	29,61 (6,08 – 2971,69)	47,7 (0 – 2057,60)
< 80 mL – nb (%)	8 (50)	4 (66)	10 (67)
80 – 200 mL	2 (13)	1 (17)	2 (13)
200 – 500 mL	4 (25)	0 (0)	0 (0)
500 – 1000 mL	1 (6)	0 (0)	1 (7)
> 1000 mL	1 (6)	1 (17)	2 (13)

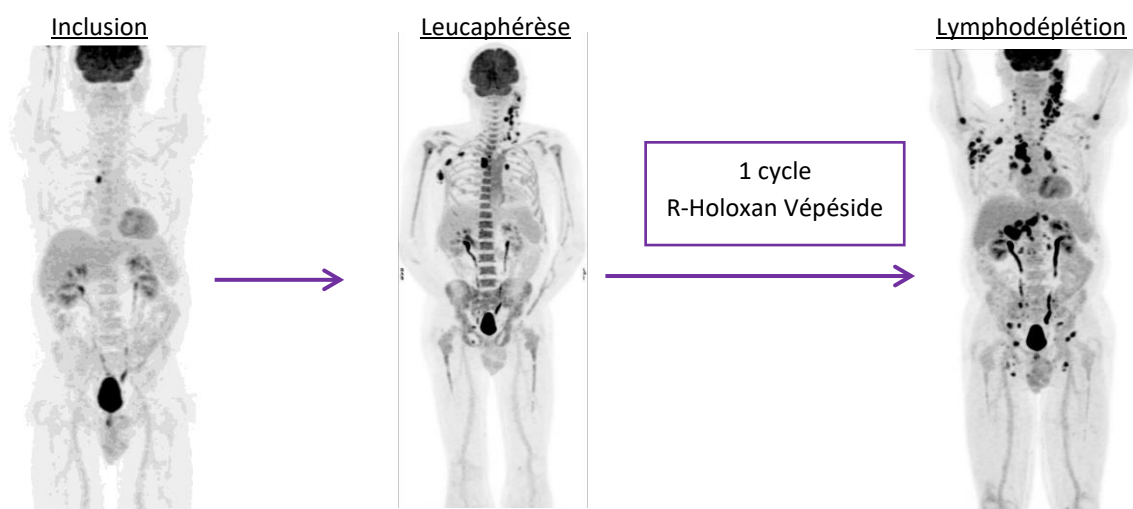


Figure 15. Exemple d'évolution du syndrome tumoral entre inclusion et lymphodéplétion

TOXICITE SPECIFIQUE

La durée médiane d'hospitalisation était de 25 jours (17 à 87 jours), avec une sortie d'hospitalisation en médiane à J17 (J10 à 81).

CRS

87 % des patients ont présenté un CRS tous grades confondus, et 7 % ont présenté un CRS de grade ≥ 3 . Le CRS débutait en médiane à J4 après injection et avait une durée médiane de 3 jours.

Cliniquement, les patients présentaient de la température $> 38^\circ\text{C}$ dans 87 % des cas, nécessité un recours à de l'oxygénothérapie dans 53 % des cas, présentaient une hypotension artérielle avec une pression artérielle moyenne < 65 mmHg dans 31 % des cas, dont 2 des patients nécessitant la mise en place d'amines vasopressives, et 1 patient a présenté une défaillance multiviscérale ayant nécessité son admission en réanimation médicale puis ayant entraîné son décès.

85 % des patients ayant présenté un CRS ont reçu de la dexaméthasone, avec une dose médiane de 185 mg par patient, sur une durée médiane de 11 jours. De même, 85 % des patients ayant présenté un CRS ont reçu du Tocilizumab, avec 1,5 injection médiane par patient. 2 patients ont reçu du Solumedrol pour un CRS de grade $\geq \text{III}$; et 1 patient a reçu du Jakavi pour un CRS de grade IV.

Tableau 8. Syndrome de Relargage Cytokinique (CRS)

	Patients (N=15)
CRS – nb (%)	
Tous grades	13 (87)
Grades III - IV	1 (7)
Survenue à J post injection – médiane (intervalle)	4 (0 – 11)
Durée médiane – jours (intervalle)	3 (1 – 33)
Clinique [n=13] – nb (%)	
Température $> 38^\circ\text{C}$	13 (87)
Oxygénothérapie	8 (53)
PAM < 65 mmHg	4 (31)
Syndrome d'activation macrophagique	2 (15)
Défaillance multiviscérale	1 (8)
Noradrénaline [n=13]	
Nombre de patient ayant nécessité de la noradrénaline – nb (%)	2 (15)
Dose médiane – mg/h (intervalle)	5,9 (0,8 – 11)
Tocilizumab [n=13]	
Nombre de patient ayant reçu du Tocilizumab – nb (%)	11 (85)
Nombre médian d'injections – nb (intervalle)	1,5 (1 – 3)

Dexaméthasone [n=13]	
Nombre de patient ayant reçu de la Dexaméthasone – nb (%)	11 (85)
Dosé médiane – mg (intervalle)	185 (88 – 380)
Durée médiane – jours (intervalle)	11 (4 – 20)
Solumédrol [n=13]	
Nombre de patient ayant reçu du Solumedrol – nb (%)	2 (15)
Dosé médiane – mg (intervalle)	3470 (3440 - 3500)
Jakavi [n=13]	
Nombre de patient ayant reçu du Jakavi – nb (%)	1 (8)
Dosé médiane – mg (intervalle)	645 (645)
Durée médiane – jours (intervalle)	22 (22)
Réanimation pour CRS [n=13] – nb (%)	1 (8)
Décès dû à CRS [n=13] – nb (%)	1 (8)

ICANS

60 % des patients ont présenté un ICANS tous grades confondus, dont 40 % ont présenté un ICANS de grade \geq III. La toxicité neurologique survenait en médiane à J6 après injection et durait 5 jours en médiane.

Le score ICE le plus bas était en médiane de 1. 33 % des patients ont présenté une crise épileptique clinique ou mise en évidence à l'électroencéphalogramme. Aucun patient n'a présenté de signe de focalisation, d'œdème cérébral en imagerie cérébrale, ni d'œdème papillaire au fond d'œil. La ponction lombaire réalisée au décours de la toxicité neurologique montrait en médiane 6 éléments, dont 98 % de lymphocytes. À noter que près de 30 % d'entre eux étaient des CAR T-cells après examen du LCR en cytométrie en flux.

La totalité des patients ayant présenté un ICANS a reçu de la dexaméthasone, avec une dose médiane de 190 mg par patient, sur une durée médiane de 12 jours. 2 patients ont reçu du solumédrol en relais de la dexaméthasone, avec une dose médiane de 3470 mg. La totalité des patients ayant présenté un ICANS a reçu de l'anakinra avec un nombre d'injections médian de 13, pour une durée médiane de 8 jours. 44 % des patients ayant présenté une toxicité neurologique ont reçu 1 injection de Siltuximab, avec une dose médiane de 840 mg.

Un patient a été admis en réanimation médicale pour un ICANS de grade \geq 3. Aucun patient n'est décédé de toxicité neurologique. Un patient a présenté une toxicité neurologique retardée 39 jours après injection, de type sensation vertigineuse, sans signe de focalisation, sans anomalie à L'IRM cérébrale permettant d'expliquer la symptomatologie, sans argument pour une étiologie infectieuse. La ponction lombaire montrait une hyperprotéinorachie et une hyperlactatorachie, 40 éléments dont 96 % de lymphocytes non clonaux et 2,8 % de CAR T-cells.

Tableau 9. Toxicité neurologique (ICANS)

	Patients (N=15)
ICANS – nb (%)	
Tous grades	9 (60)
Grades 3 – 4	6 (40)
Survenue J post injection – médiane (intervalle)	6 (3 – 16)
Durée médiane – jours (intervalle)	5 (1 – 25)
Clinique [n=9]	
ICE score le plus bas médian – nb (intervalle)	1 (0 – 10)
Epilepsie clinique ou EEG	3 (33)
Signe de focalisation	0 (0)
Œdème cérébral en imagerie (TDMc ou IRMc) [n=8]	0 (0)
Œdème papillaire au fond d’œil	0 (0)
Ponction lombaire [n=9]	
Nombre d’éléments médian – nb (intervalle)	6 (1 – 22)
Lymphocytes pourcentage médian – nb (intervalle)	98 (56 – 100)
CAR T-cells pourcentage médian – nb (intervalle)	29,6 (9,1 – 93)
Hyperprotéinorachie – nb (%)	7 (78)
Hyperglycorachie – nb (%)	6 (67)
Hyperlactatorachie – nb (%)	7 (78)
Dexaméthasone [n=9]	
Nombre de patient ayant reçu de la Dexaméthasone – nb (%)	9 (100)
Dosé médiane – mg (intervalle)	190 (130 – 380)
Durée médiane – jours (intervalle)	12 (4 – 20)
Solumédrol [n=9]	
Nombre de patient ayant reçu du Solumedrol – nb (%)	2 (22)
Dose médiane – mg (intervalle)	3470 (3440 – 3500)
Anakinra [n=9]	
Nombre de patient ayant reçu de l’Anakinra – nb (%)	9 (100)
Dose médiane – mg (intervalle)	1300 (600 – 1800)
Nombre d’injections médian – nb (intervalle)	13 (6 -18)
Durée médiane – jours (intervalle)	8 (6 -14)
Siltuximab [n=9]	
Nombre de patient ayant reçu du Siltuximab – nb (%)	4 (44)
Dose médiane – mg (Intervalle)	890 (500 – 940)
Nombre d’injection médian – nb (intervalle)	1 (1)
Réanimation pour ICANS [n=9] – nb (%)	1 (11)
Décès dû à ICANS[n=9] - nb (%)	0 (0)

PREDICTION DU RISQUE DE TOXICITE SPECIFIQUE (CRS ET ICANS)

CRP, PCT, Ferritine, Triglycérides, Fibrinogène et Lactate

Les données des dosages de la CRP, Ferritine, Triglycérides et Fibrinogène à l'inclusion étaient disponibles pour les 15 patients ayant été injectés. Après injection, seules les données biochimiques des 13 patients injectés à Dijon sont disponibles.

L'annexe 10 représente les valeurs des données biochimiques avant injection (à J0), selon survenue d'un CRS et d'un ICANS. Le faible nombre de données dans les groupes « pas de CRS » et « CRS de grade 3 – 4 » n'autorise pas la réalisation de test statistique entre les groupes « pas de CRS » / « CRS » et « CRS de grade 1 – 2 » / « CRS de grade 3 – 4 ». On observe qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les médianes des patients ayant eu un ICANS comparativement à ceux n'ayant pas développé de toxicité neurologique ainsi qu'entre les patients ayant eu un ICANS de grade 1 – 2 comparativement à ceux ayant eu un ICANS de grade 3 – 4, pour l'ensemble des paramètres étudiés (CRP, PCT, Ferritine, Triglycérides, Fibrinogène). Les médianes du taux de lactate n'ont pas pu être étudiées du fait d'un nombre trop faible de valeurs dans chaque groupe.

Les figures 16, 18, 20, 22, 24 et 26 représentent respectivement l'évolution de la CRP, PCT, Ferritine, Triglycérides, Fibrinogène et Lactate sanguins dans les trente premiers jours après injection de CAR T-cells, chez les 13 patients ayant été injectés à Dijon. Pour l'ensemble des biomarqueurs, le faible nombre de données dans le groupe « pas de CRS » (un seul patient) n'a pas permis la réalisation de test statistique de comparaison entre les médianes des deux groupes (CRS versus pas de CRS).

Chez l'ensemble des patients, on observe une augmentation du taux de CRP, notamment du 3^e quartile, durant les premiers jours post-injection, puis une diminution jusqu'à normalisation complète (cf figure 16).

Le taux de CRP semble augmenter de manière plus importante chez les patients ayant présenté un CRS comparativement aux autres (cf annexe 11). Il n'a pas été possible de comparer les médianes de ces deux groupes puisqu'un seul patient était inclus dans le groupe pas de toxicité. De plus, nous n'avons pas retrouvé de valeur seuil prédictive de la survenue d'un CRS.

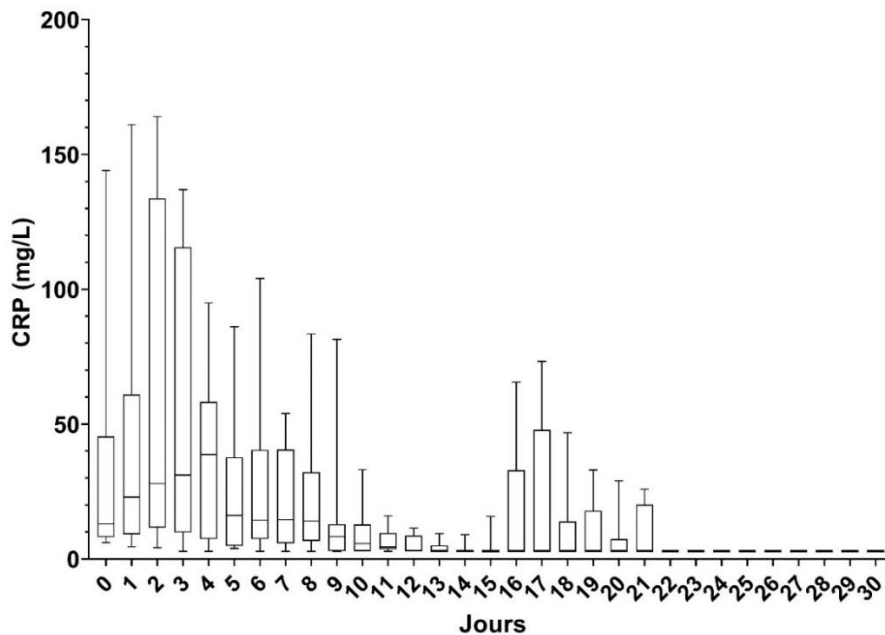


Figure 16. Evolution de la CRP dans les 30 premiers jours après injection de CAR T-cells

Le taux de CRP précédant la période de survenue potentielle d'un ICANS est plus élevé chez les patients qui vont présenter une toxicité neurologique comparativement aux autres (cf figure 17), avec une différence statistique entre les médianes des deux groupes aux jours 1 à 3. Aux jours 1 à 4 des valeurs seuil (comprises entre 6,7 et 15,2 mg/L) sont prédictives de survenue d'un ICANS (cf annexe 20) ; et aux jours 3 et 4, une CRP supérieure à 21 et 11,3 mg/L respectivement est prédictive de survenue d'un ICANS de grade ≥ 3 (cf annexe 21).

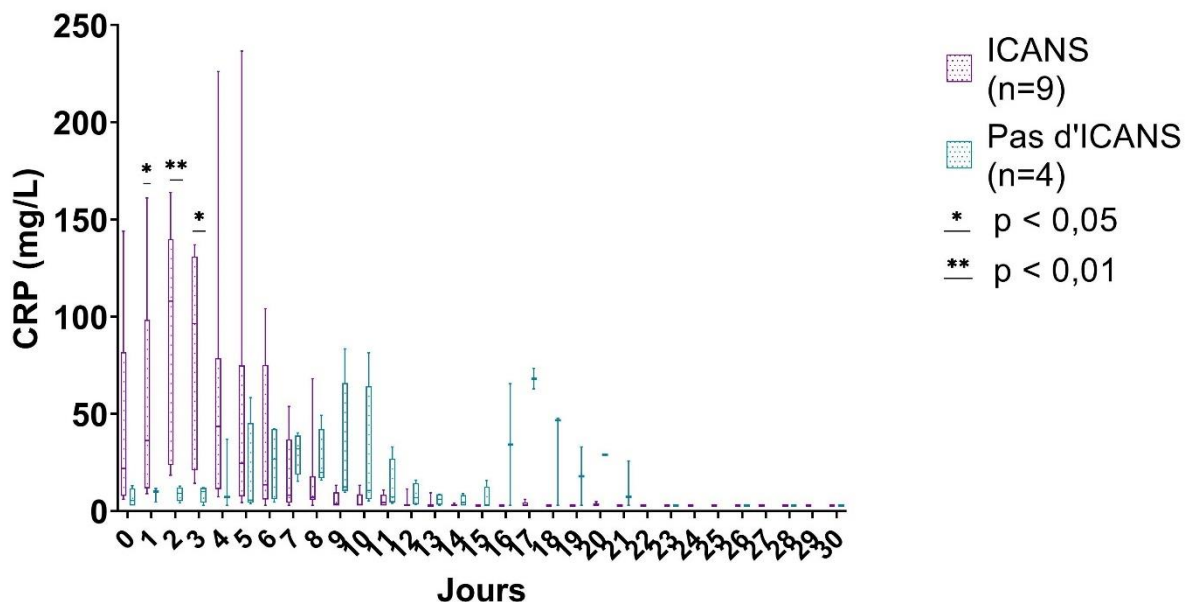


Figure 17. Evolution de la CRP selon la survenue d'un ICANS

Le taux médian de PCT reste globalement stable sur les quinze premiers jours après injection de CAR T-cells. On observe une augmentation des valeurs extrêmes entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour (cf figure 18).

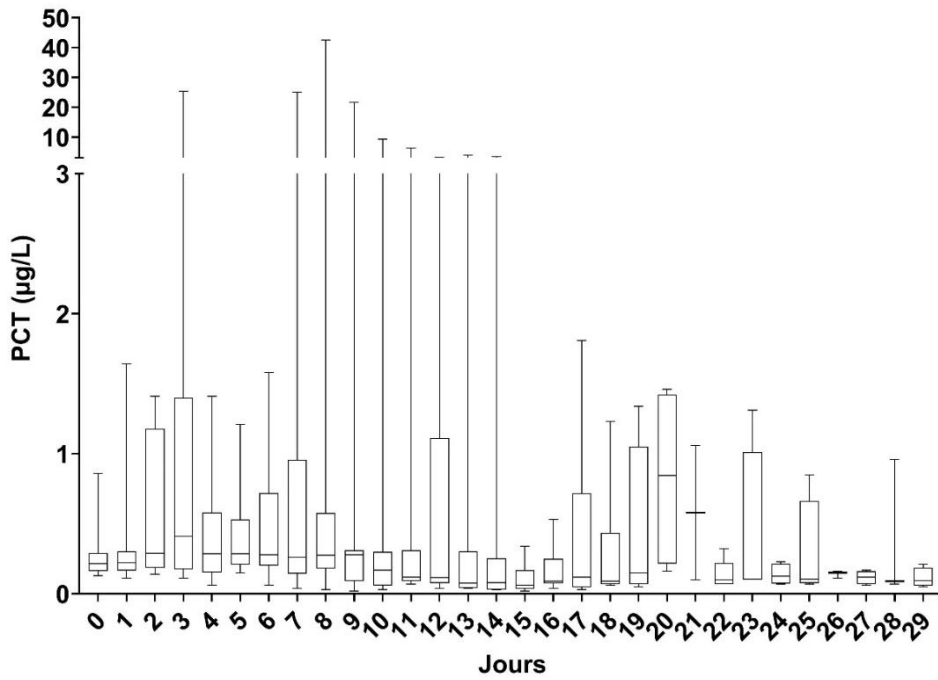


Figure 18. Evolution de la PCT dans les 30 premiers jours après injection de CAR T-cells

Chez les patients ayant présenté un ICANS, le taux de PCT semble être plus élevé que chez les patients n'ayant pas présenté de toxicité (cf figure 19), bien que là encore, aucune différence statistique n'est observée sur les médianes des deux groupes à l'exception de J5. Une valeur de PCT à J5 supérieure à 0,205 µg/L est prédictive de survenue d'un ICANS (cf annexe 20). À J3 et J4, des valeurs de PCT supérieures à 0,25 et 0,285 respectivement sont également prédictives de survenue d'un ICANS de grade ≥ 3 (cf annexe 21).

Il n'existe en revanche pas de valeur seuil de PCT prédictive de survenue d'un CRS. L'évolution du taux de PCT selon la survenue d'un CRS est présentée en annexe 12.

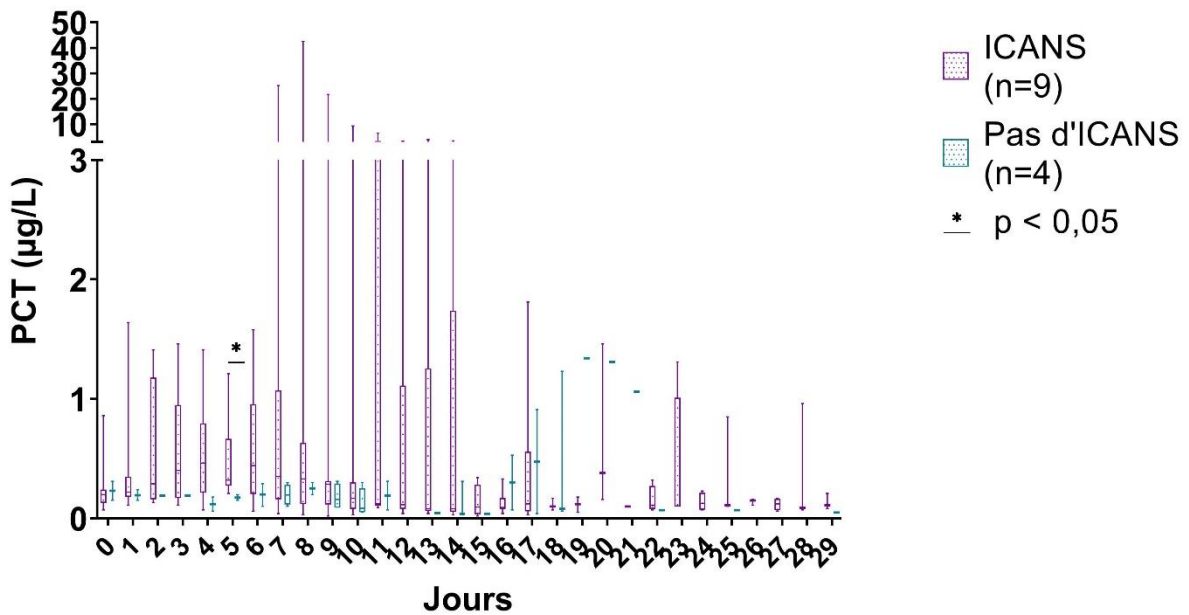


Figure 19. Evolution de la PCT selon la survenue d'un ICANS

Le taux médian de ferritine reste globalement stable sur les quinze premiers jours après injection. Comme pour la PCT, on observe une augmentation des valeurs extrêmes entre le 9^e et le 14^e jour (cf figure 20).

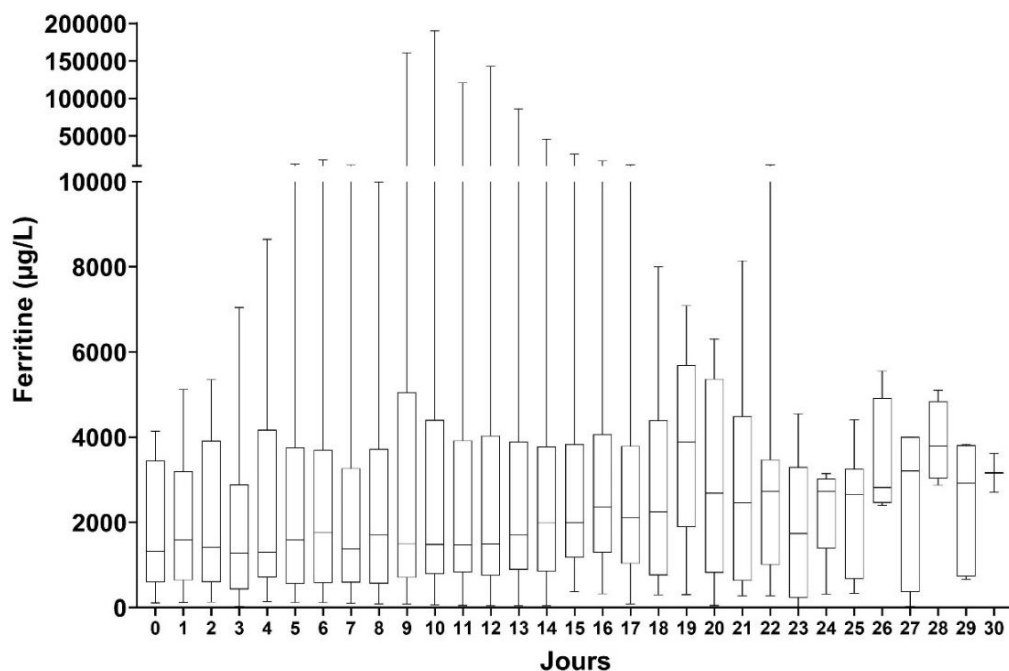


Figure 20. Evolution de la ferritine dans les 30 premiers jours après injection de CAR T-cells

On observe que les patients ayant présenté un ICANS ont des taux médians de ferritine plus élevés à J3 puis de J5 à J12 (cf figure 21). Les valeurs seuil de ferritine comprises entre 373,5 et 1423 µg/L à J0 puis de J5 à J11 sont prédictives de la survenue d'un ICANS (cf annexe 20). En revanche il n'existe pas de valeurs seuil prédictives de la survenue d'un ICANS de grade ≥ 3 ou d'un CRS (cf annexe 21).

L'évolution de la ferritine selon la survenue d'un CRS est présentée en annexe 13.

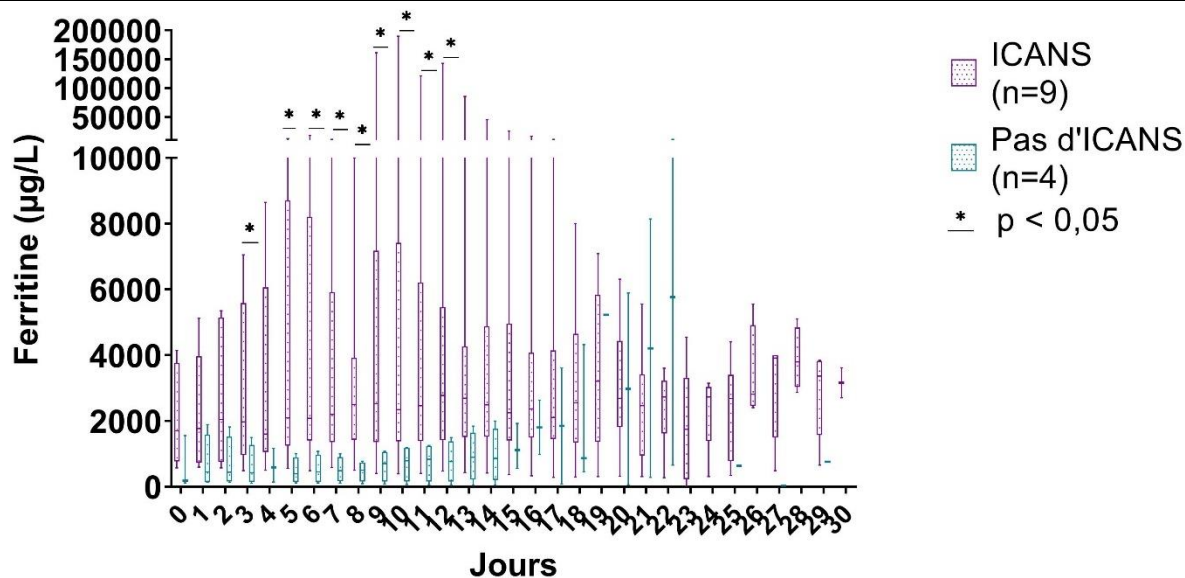


Figure 21. Evolution de la ferritine selon la survenue d'un ICANS

On observe une augmentation du taux médian de triglycérides entre le 7^e et le 12^e jour (cf figure 22). Il semble que les patients présentant une toxicité neurologique ont des taux de triglycérides plus élevés que ceux ne présentant pas de toxicité. On observe d'ailleurs une différence statistique entre les médianes des deux groupes à J7 (cf figure 23). De plus, un taux de triglycérides supérieur à 1,58 mmol/L à J7 et supérieur à 2,55 mmol/L à J9 était prédictif de la survenue d'un ICANS (cf annexe 20). Un taux supérieur à 1,775 mmol/L à J10 était prédictif de survenue d'un ICANS de grade ≥ 3 (cf annexe 21). Il n'existait pas de valeur seuil prédictive de la survenue d'un CRS. L'évolution des triglycérides selon la survenue d'un CRS est présentée en annexe 14.

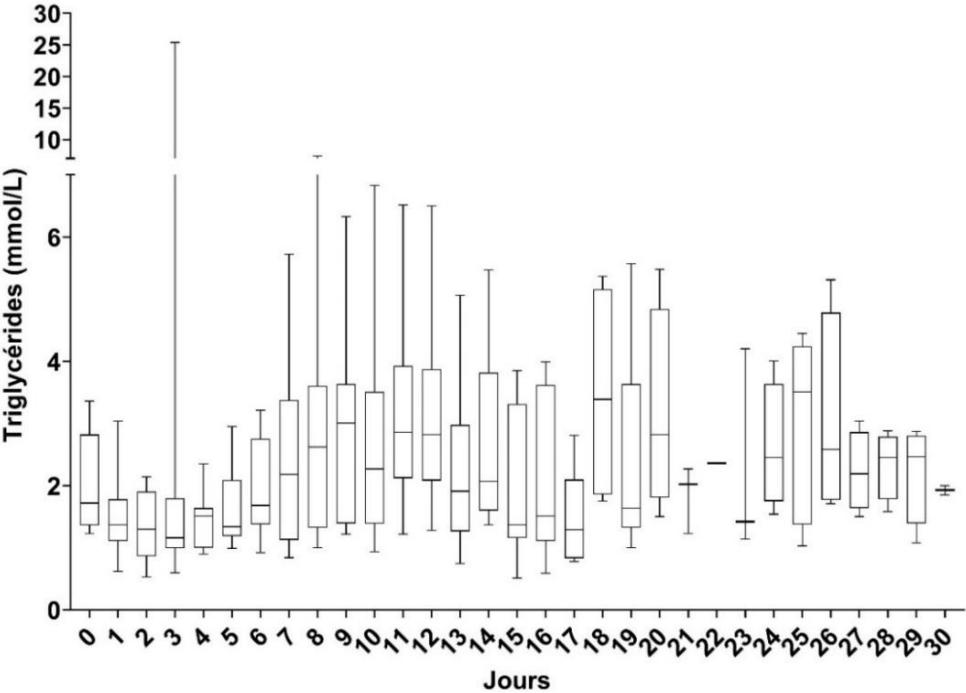


Figure 22. Evolution des triglycérides dans les 30 premiers jours après injection de CAR T-cells

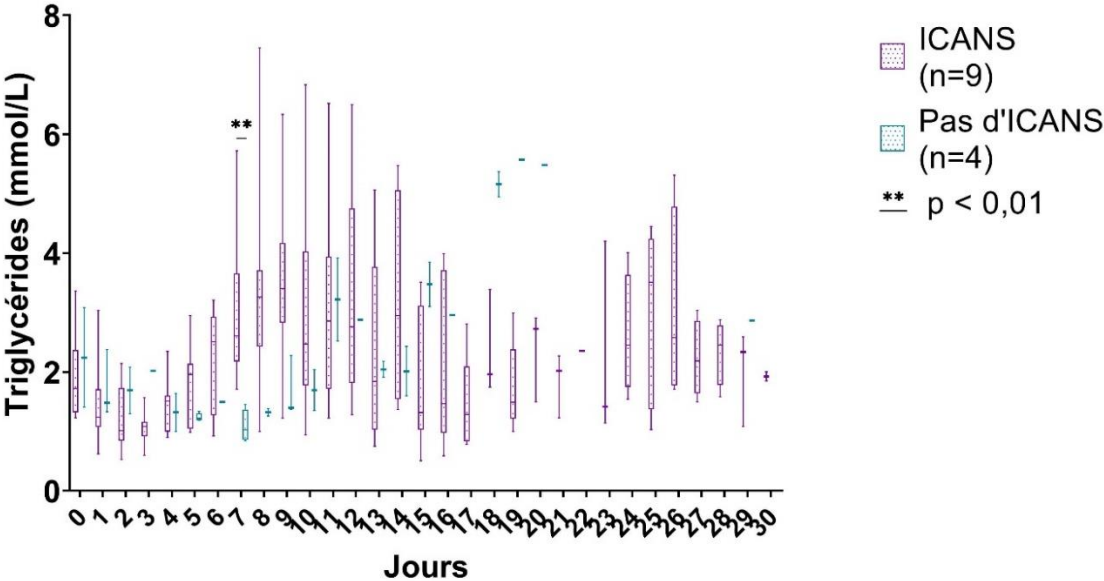


Figure 23. Evolution des triglycérides selon la survenue d'un ICANS

Le taux médian de fibrinogène connaît une diminution à partir du 4^e jour, jusqu'à passer sous la norme inférieure de 2 g/L à J10 (cf figure 24).

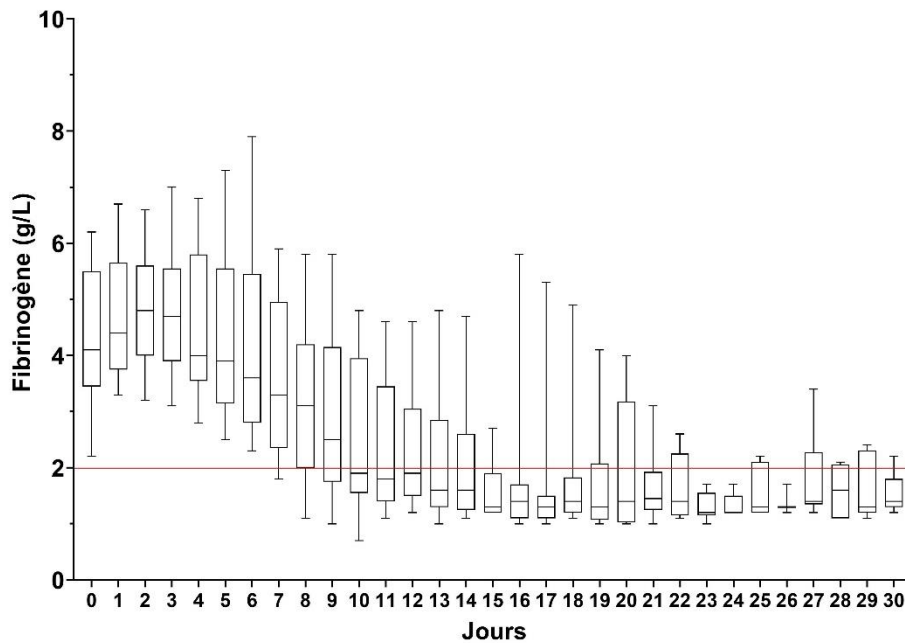


Figure 24. Evolution du fibrinogène dans les 30 premiers jours après injection de CAR T-cells

La figure 25 représente le delta fibrinogène par rapport à la valeur dosée à J0, chez les patients ayant présenté un ICANS et ceux n'en ayant pas présenté. On observe une différence statistiquement significative entre les médianes des deux groupes de J7 à J14 puis de J17 à J20. Ce résultat est à mettre en parallèle avec le nombre de patients ayant reçu de l'anakinra par jour, indiqué en bas de la figure. La baisse du fibrinogène dans le groupe ICANS succède de quelques jours l'introduction de l'anakinra dans ce groupe.

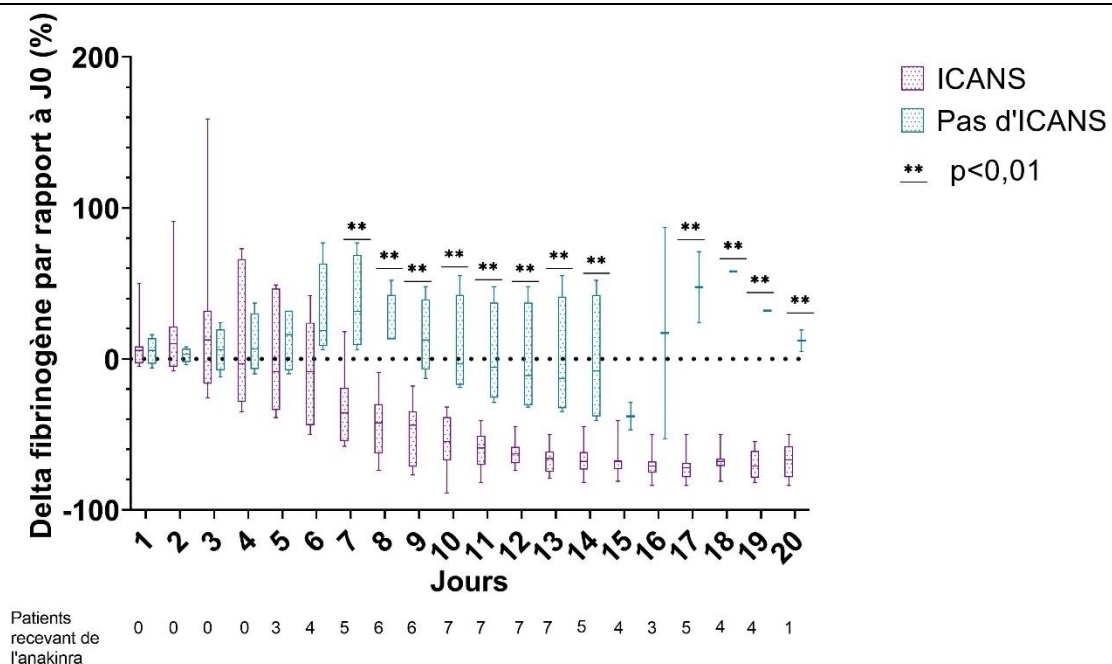


Figure 25. Delta fibrinogène par rapport à J0, selon la survenue d'un ICANS

Parallèlement, entre J7 et J15, un taux de fibrinogène inférieur à une valeur seuil comprise entre 2 et 4,25 g/L était prédictif de survenue d'un ICANS (cf annexe 20). Aucune valeur seuil n'a été statistiquement significative pour la survenue d'ICANS de grade ≥ 3 ou de CRS (cf annexe 21). L'évolution du fibrinogène selon la survenue d'un CRS est présentée en annexe 15.

L'évolution du taux de lactate retrouve une augmentation des valeurs extrêmes entre le 7^e et le 11^e jour (cf figure 26).

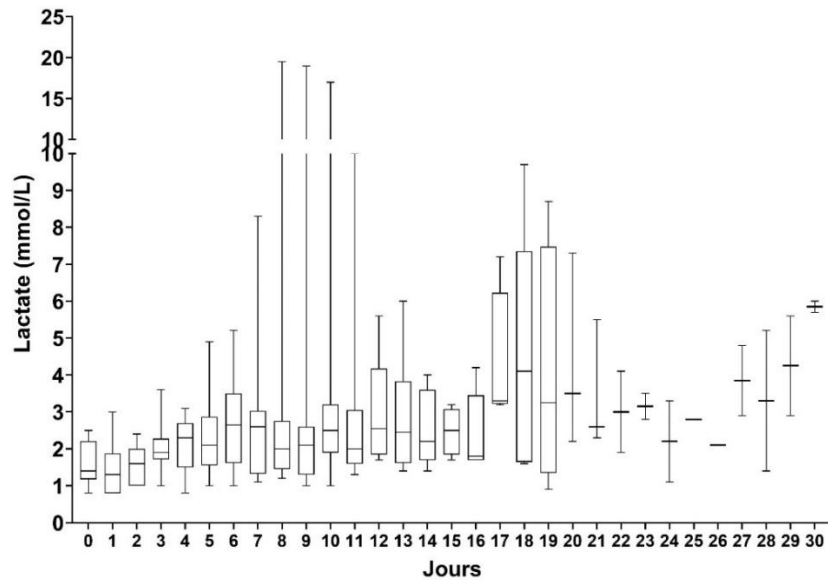


Figure 26. Evolution du lactate dans les 30 premiers jours après injection de CAR T-cells

Il semble que les taux de lactate soient supérieurs chez les patients présentant une toxicité neurologique comparativement aux autres, mais cela n'est statistiquement significatif qu'à J7 (cf figure 27). A J3, J5 et J7, un taux de lactate supérieur à la valeur seuil déterminée (comprise entre 1,15 et 2,15 mmol/L) était prédictif de survenue d'un ICANS (cf annexe 20). Aucune valeur seuil n'est revenue statistiquement significative pour la survenue d'un ICANS de grade ≥ 3 ou d'un CRS (cf annexe 21). L'évolution du taux de lactate selon la survenue d'un CRS est présentée en annexe 16.

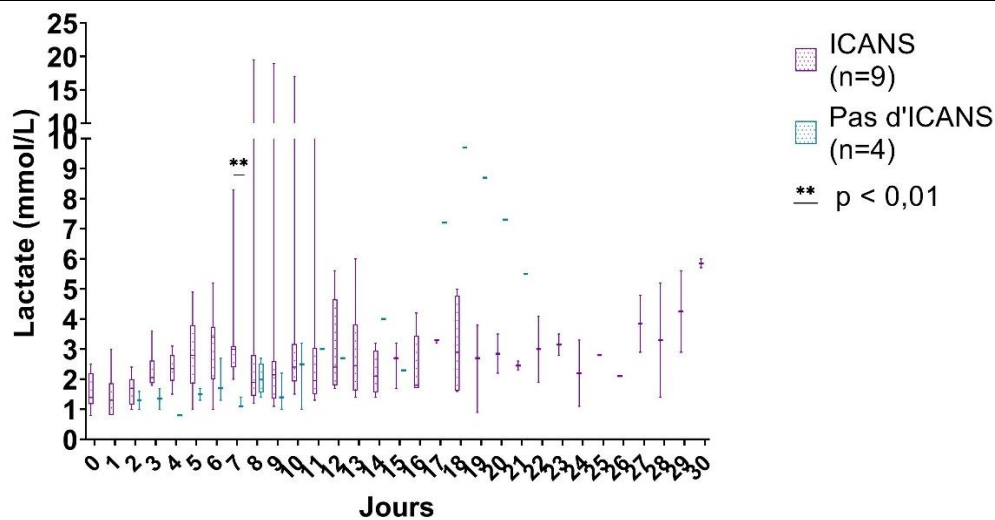


Figure 27. Evolution du lactate selon la survenue d'un ICANS

CYTOKINES PLASMATIQUES IL-1 BETA, IL-6, IL-10 ET IL-18

Les figures 28, 29, 33 et 35 représentent respectivement les dosages des cytokines plasmatiques IL-1 bêta, IL-6, IL-10 et IL-18 dans les premières semaines après injection chez les 13 patients injectés à Dijon.

On observe que le dosage d'IL-1 bêta est peu informatif puisque son résultat ne dépasse que rarement la limite supérieure de 4 pg/mL (cf figure 28).

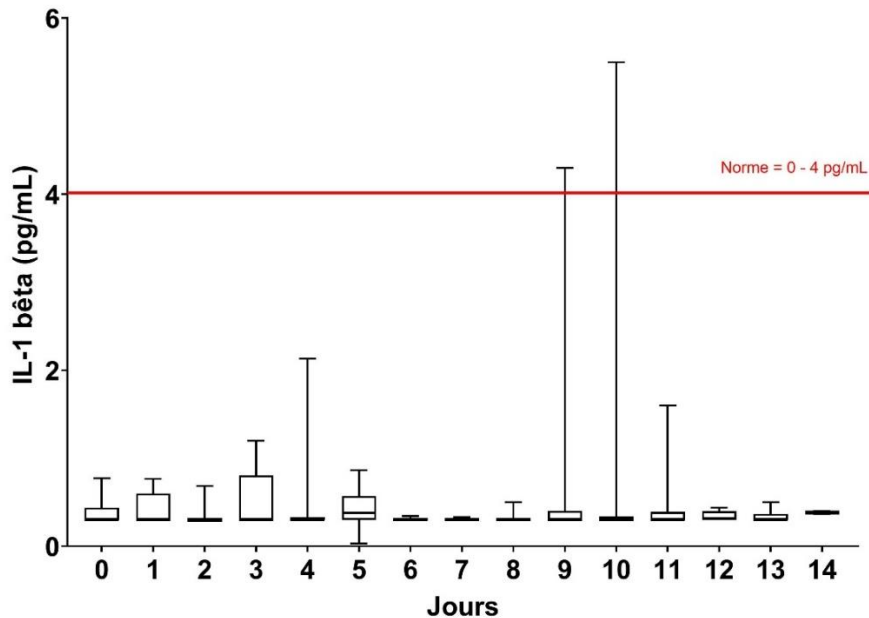


Figure 28. Evolution d'IL-1 bêta plasmatique dans les 2 semaines après injection de CAR T-cells

Le dosage d'IL-6 est largement supérieur à la norme dès J0 et connaît une ascension dans les jours suivant injection avec un pic tant en médiane que des valeurs extrêmes à J9 (cf figure 29).

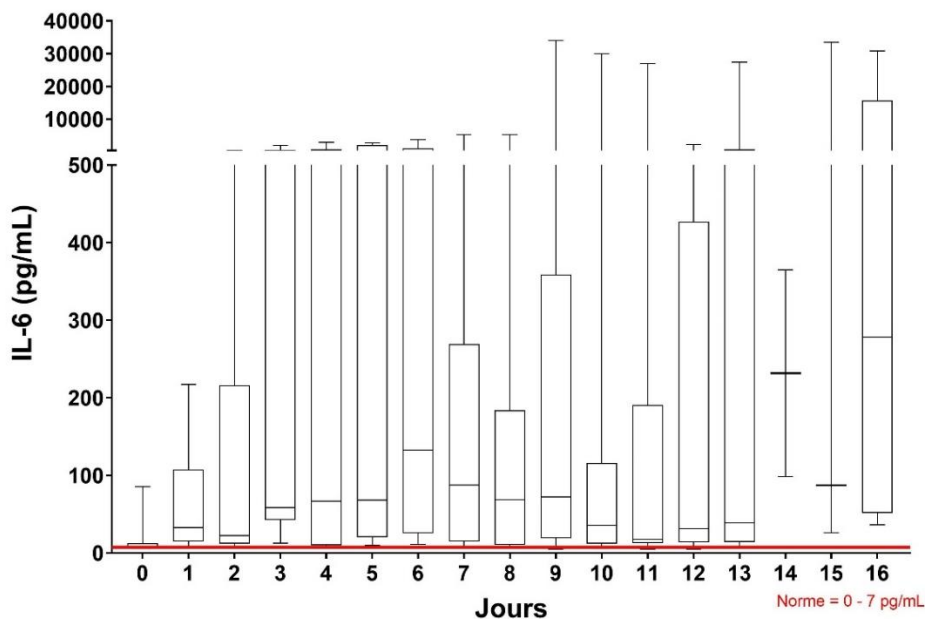


Figure 29. Evolution d'IL-6 plasmatique dans les 3 semaines après injection de CAR T-cells

Un taux d'IL-6 plasmatique plus élevé est observé chez les sujets présentant un ICANS, avec une différence statistique entre les médianes des deux groupes aux jours 1, 4 à 6, 12 et 13 (cf figure 30). De plus, des taux d'IL-6 supérieurs à une valeur seuil comprise entre 16,85 et 94,9 pg/mL à J1, J4, J5, J6 et J11 à J13 est prédictif de survenue d'un ICANS (cf annexe 20). En revanche aucune valeur seuil n'est revenue statistiquement significative pour la survenue d'un ICANS de grade ≥ 3 ou d'un CRS (cf annexe 21). L'évolution du taux d'IL-6 en fonction de la survenue d'un CRS est présentée en annexe 17.

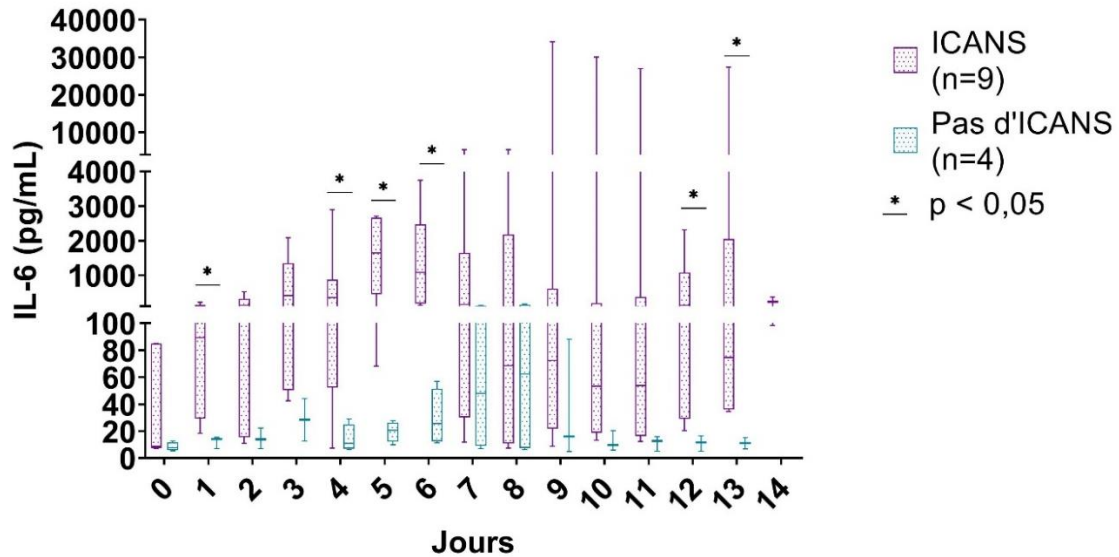


Figure 30. Evolution d'IL-6 plasmatique selon la survenue d'un ICANS

La figure 31 représente l'évolution des taux d'IL-6 et de CRP. On observe que la diminution du taux de CRP observée dans les jours après injection est inversement proportionnelle à l'ascension du taux d'IL-6. Ceci est d'ailleurs confirmé par l'augmentation du rapport IL-6/CRP durant la première semaine après injection, représentée en figure 32.

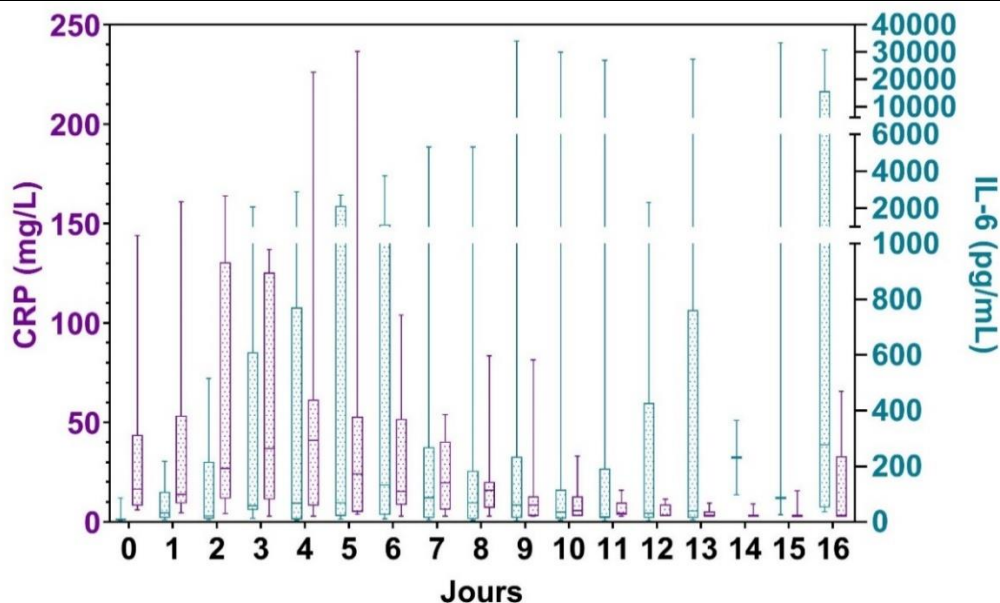


Figure 31. Evolution d'IL-6 plasmatique et de la CRP dans les 2 semaines après injection de CAR T-cells

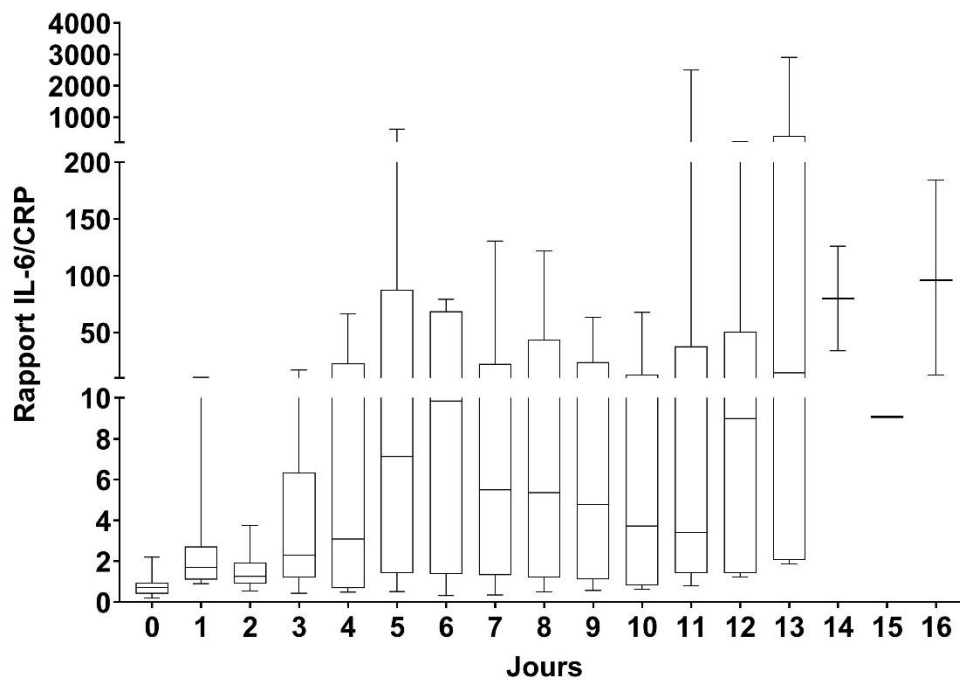


Figure 32. Evolution du rapport IL-6/CRP dans les 2 semaines après injection de CAR T-cells

Le taux d'IL-10 connaît également une ascension tant en médiane que dans les valeurs extrêmes, avec un pic au 8^e jour (cf figure 33).

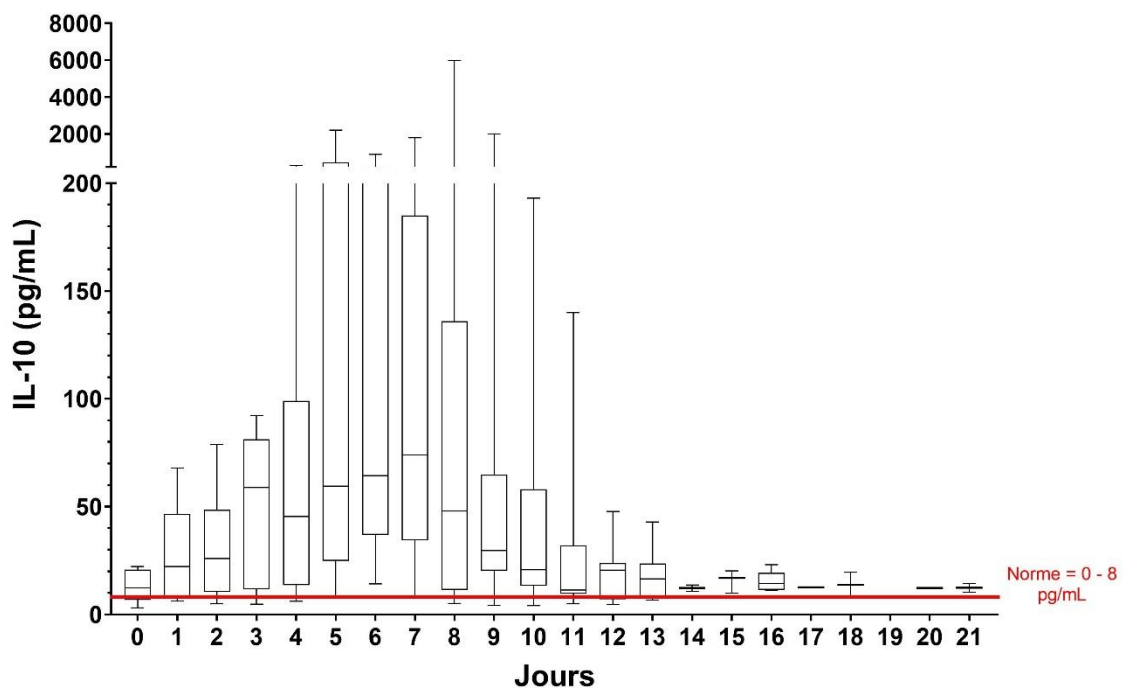


Figure 33. Evolution d'IL-10 plasmatique dans les 3 semaines après injection de CAR T-cells

On observe un taux d'IL-10 plus élevé chez les patients présentant un ICANS comparativement aux autres, avec des taux médians significativement différents de J4 à J6 (cf figure 34). Des valeurs d'IL-10 supérieures à 46,15 pg/mL à J5 et supérieures à 61,95 à J6 sont prédictives de survenue d'un ICANS (cf annexe 20). En revanche aucun seuil n'est revenu prédictif de la

survenue d'un ICANS de grade ≥ 3 ou d'un CRS. L'évolution du taux d'IL-10 en fonction de la survenue d'un CRS est présentée en annexe 18.

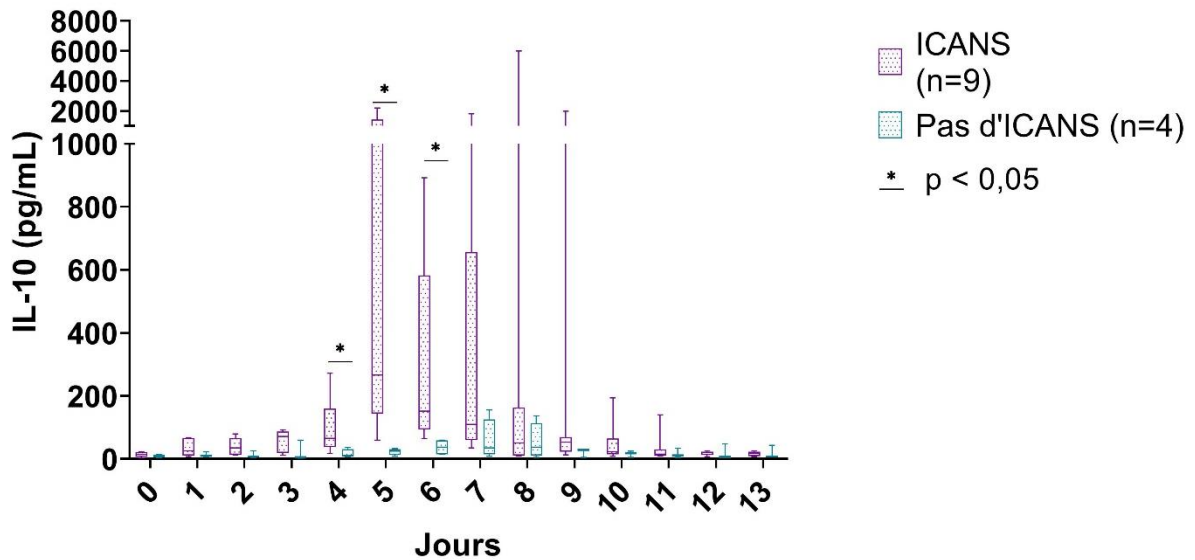


Figure 34. Evolution d'IL-10 plasmatique selon la survenue d'un ICANS

Le taux d'IL-18 connaît également une ascension pour atteindre un pic aux alentours des 9-10^e jours (cf figure 35).

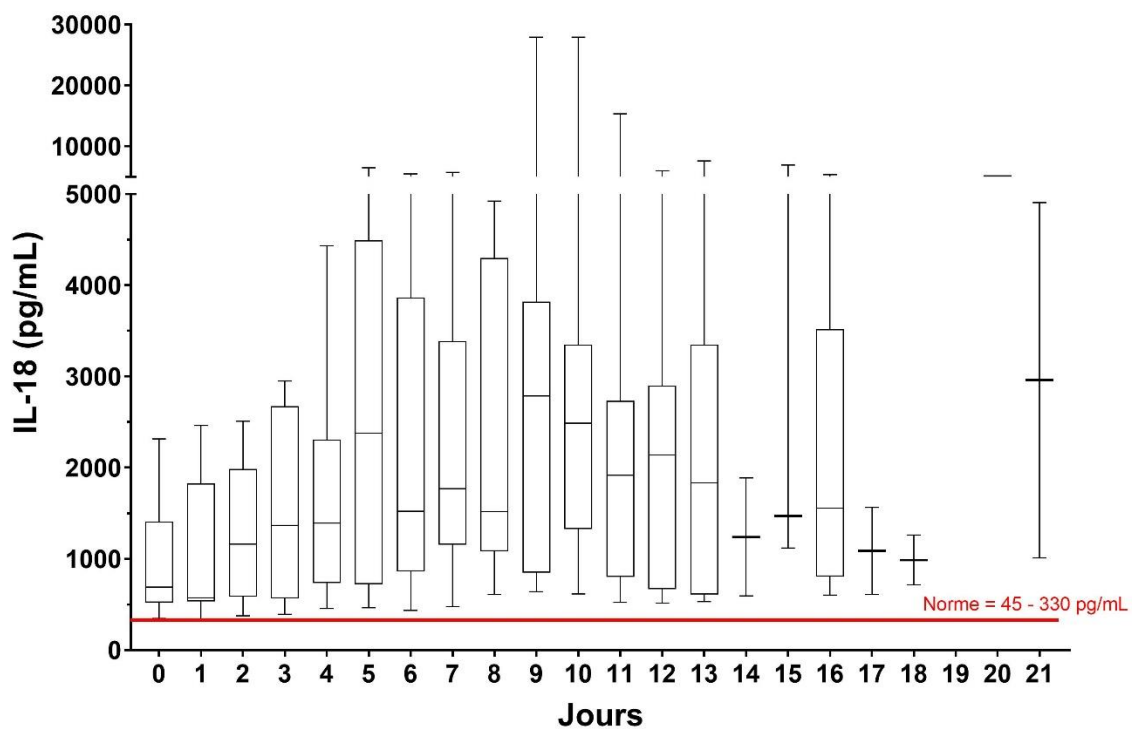


Figure 35. Evolution d'IL-18 plasmatique dans les 3 semaines après injection de CAR T-cells

Comme montré sur la figure 36, les patients présentant un ICANS ont des taux plus élevés d'IL-18 plasmatique, avec des différences statistiquement significatives entre les médianes des deux groupes de J4 à J12. Ceci est confirmé par la mise en évidence de valeurs seuil de J3 à J7 ainsi qu'à J9, J10 et J12, au-dessus desquelles un taux d'IL-18 plasmatique est statistiquement

associé à la survenue d'un ICANS (cf annexe 20). Il n'existait en revanche pas de valeur seuil prédictive de la survenue d'un ICANS de grade ≥ 3 ou de CRS (cf annexe 21). L'évolution du taux d'IL-18 selon la survenue d'un CRS est présentée en annexe 19.

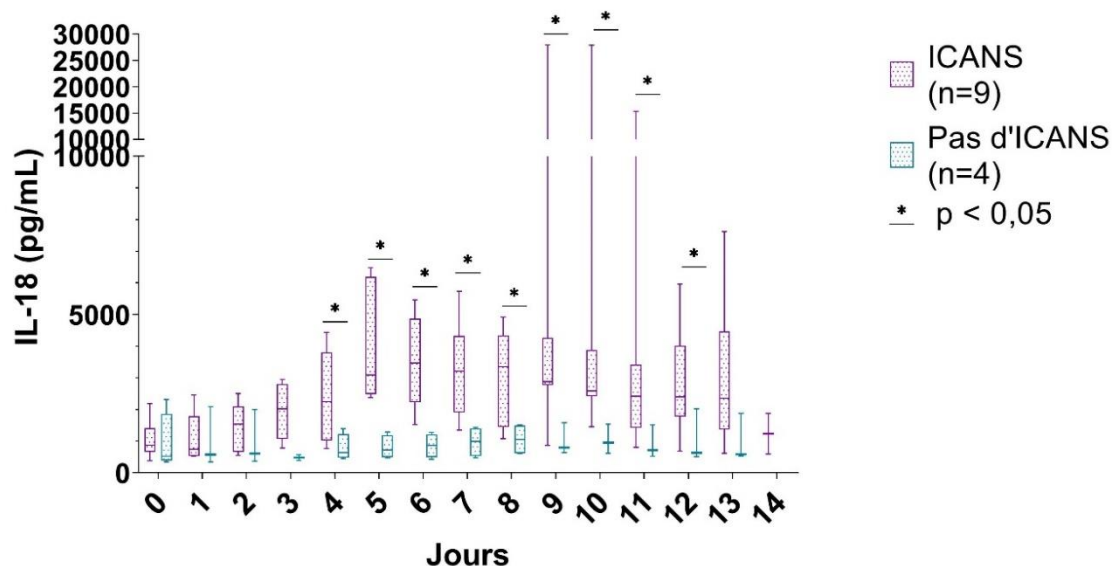


Figure 36. Evolution d'IL-18 plasmatique selon la survenue d'un ICANS

Le graphique 37 montre l'évolution des taux d'IL-18 et de leucocytes après injection. On observe une ascension parallèle des deux biomarqueurs à partir du 7^e jour. Cette ascension est précédée par l'administration de facteurs de croissance granulocytaire qui est maximale entre le 3^e et le 6^e jour.

Les profils cytokiniques de chaque patient sont détaillés dans les annexes 22 à 34.

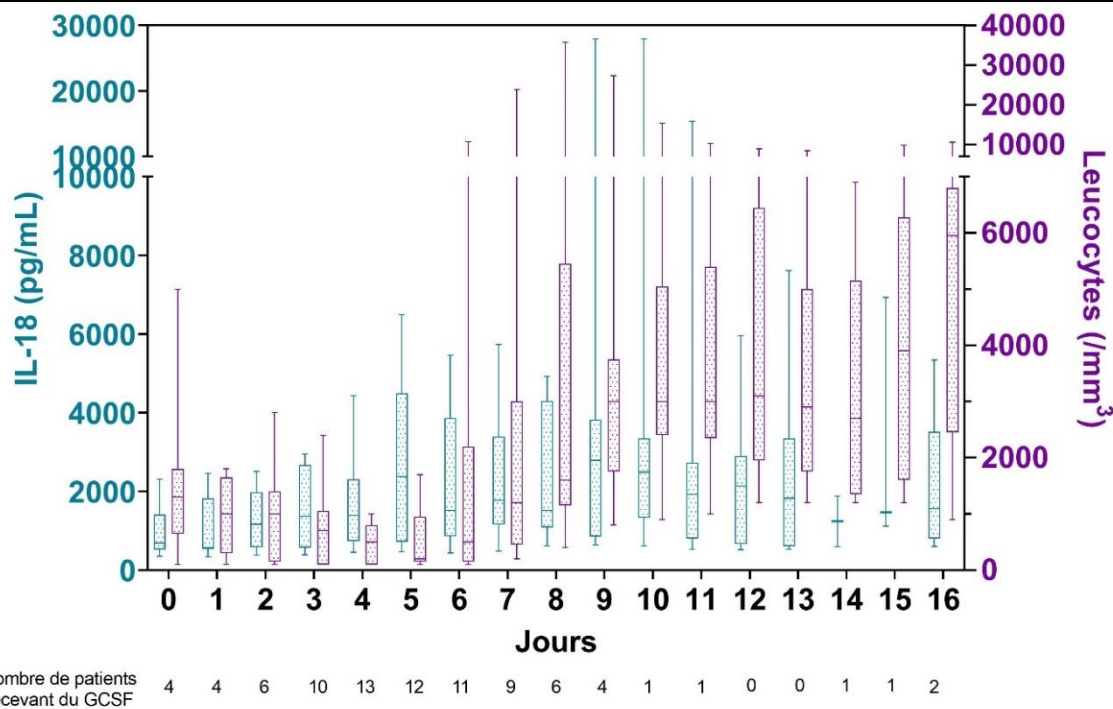


Figure 37. Evolution des taux d'IL-18 et de leucocytes dans les 2 semaines après injection de CAR T-cells

MONITORING DU TAUX DE CAR T-CELLS APRES INJECTION

Le dosage médian du taux de CAR T-cells en cytométrie en flux dans le liquide de rinçage était de 63 % (52 – 78 %).

La figure 38 représente le taux de CAR T-cells sanguin par technique de cytométrie en flux, dans les 30 jours après injection. On observe une augmentation à partir du 5^e jour, pour atteindre un pic entre le 9^e et le 11^e jour. Les valeurs peuvent parfois être très élevées, supérieures à 2000/mm³. Cette augmentation du taux de CAR T-cells sanguins est concomitante de la survenue de toxicité spécifique de type CRS et ICANS, qui surviennent dans les deux premières semaines après injection. Le faible nombre de données dans le bras « pas de CRS » (un seul patient) ne permettait pas la réalisation d'analyse statistique. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les taux médians à chaque jour d'évaluation entre les patients ayant présenté un ICANS, de ceux n'ayant pas présenté de toxicité neurologique.

En revanche, le taux médian du pic de CAR T-cells chez les patients ayant présenté un ICANS (égal à 547,8/mm³) était statistiquement supérieur à celui observé chez ceux n'ayant pas présenté de toxicité neurologique (égal à 122,7/mm³; p = 0,033 6). Un pic supérieur à 234,7/mm³ avait une sensibilité de 89 % et une spécificité de 75 % de prédire la survenue d'un ICANS. L'évolution du taux de CAR T-cells sanguins en CMF selon la survenue d'un CRS ou d'un ICANS est présentée dans les annexes 35 et 36.

Le taux de CAR T-cells diminue par la suite pour atteindre des valeurs médianes ne dépassant pas 20/mm³. À noter qu'il n'existait pas de différence statistiquement significative du pic de CAR T-cells sanguins durant les 30 premiers jours entre les patients rechuteurs et les non-rechuteurs.

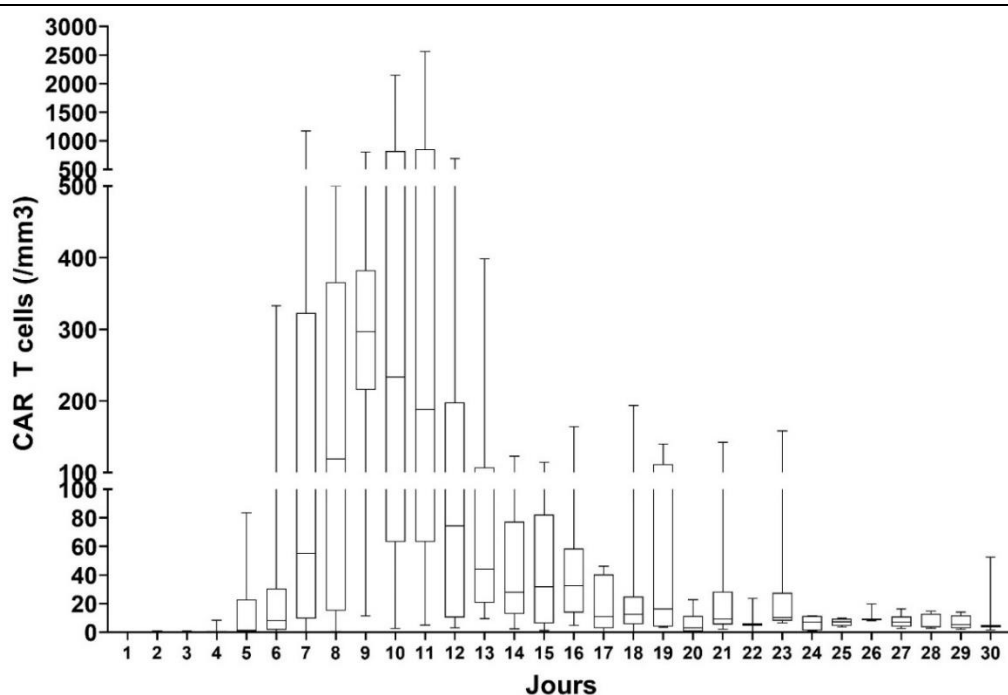


Figure 38. CAR T-cells sanguin en cytométrie en flux dans les 30 jours après injection

L'évaluation du taux de CAR T-cells sanguins par PCR digitale réalisée sur la même période chez 8 patients de la cohorte retrouve des résultats similaires : on observe une ascension du taux à partir du 5^e jour pour atteindre un pic entre le 8^e et le 10^e jour, puis une diminution progressive pour atteindre une valeur médiane inférieure à 1000 copies/ μ g d'ADN (figure 39).

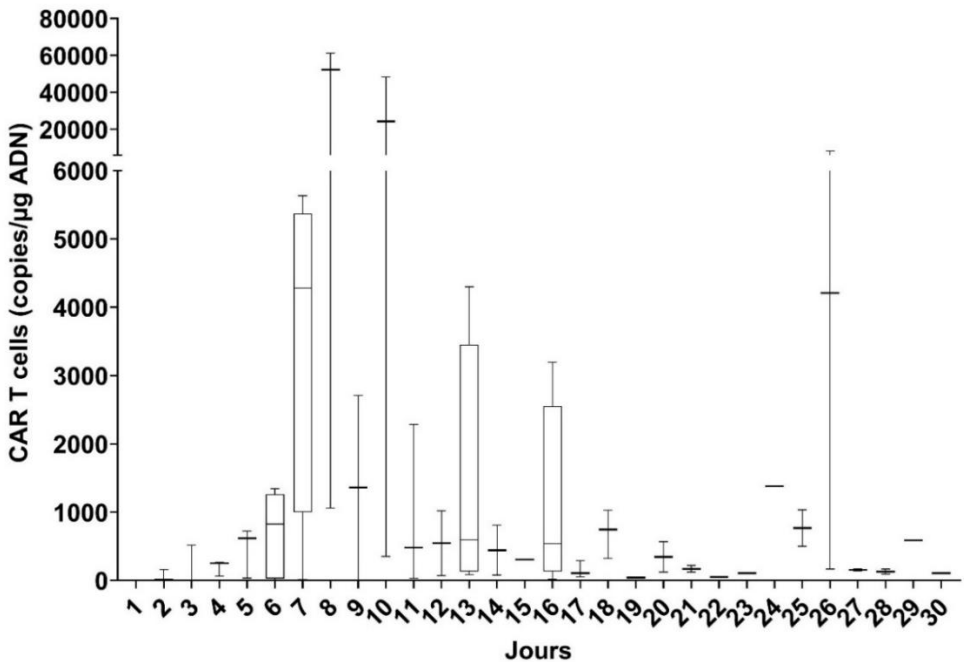


Figure 39. CAR T-cells sanguins en dPCR dans les 30 jours après injection

Après le premier mois post injection, le taux de CAR T-cells sanguins se stabilise entre 1 et 10/ mm^3 , avec un taux médian aux alentours de 2/ mm^3 , comme cela est représenté sur la figure 40.

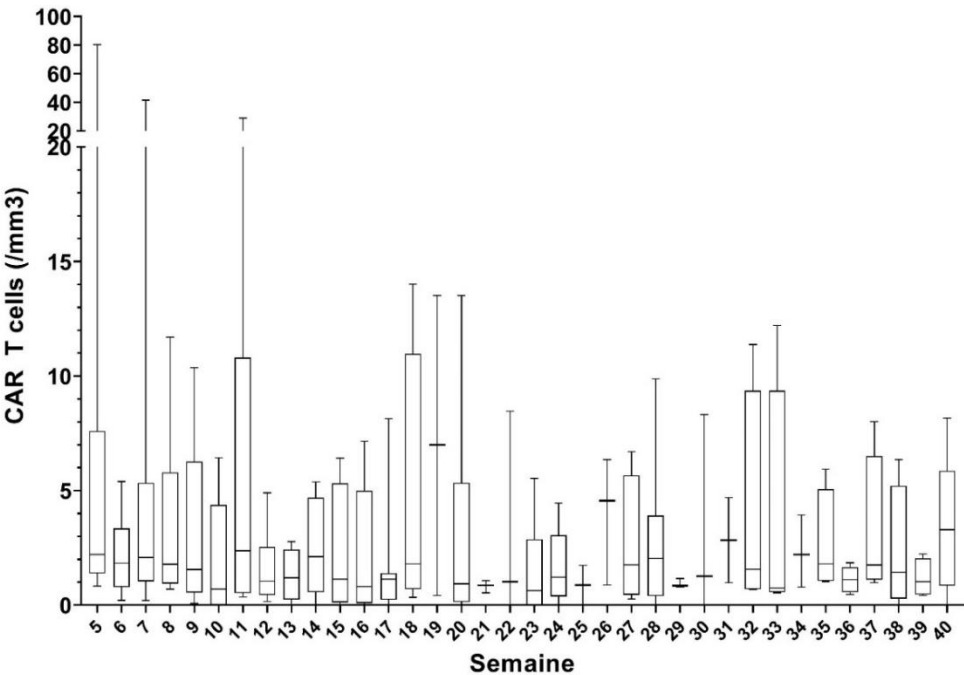


Figure 40. CAR T-cells sanguins en CMF après 30 jours post injection

L'annexe 37 représente l'évolution du taux de CAR T-cells sanguins en CMF selon le statut rechuteur ou non-rechuteur. À noter qu'il n'existait pas de différence statistiquement significative du taux de CAR T-cells sanguins à chaque semaine après injection entre ces deux groupes.

La figure 41 représente le dosage des CAR T-cells sanguins par techniques de cytométrie en flux et en digitale PCR pour 8 patients de la cohorte.

Concernant les patients n° 6 à 11, les courbes sont quasiment superposables.

En revanche, sur les courbes des patients n° 3 à 5, on observe une globale superposition des deux courbes avec cependant quelques points discordants où la courbe montre des taux de CAR T-cells en dPCR supérieurs à ceux observés en cytométrie en flux.

Il ne semble pas que ces valeurs aberrantes soient en relation avec un évènement clinique. En effet, le patient n° 3 a obtenu une rémission complète au TEP scanner réalisé au premier mois après injection et est actuellement toujours en rémission complète à plus d'un an de l'injection de CAR T-cells.

Le patient n° 4 était en rémission complète sur le TEP scanner réalisé au premier mois après injection. Chez ce patient, on observe une ascension de la valeur des CAR T-cells en dPCR pour atteindre un pic à 1020 copies/ μ g d'ADN au 2^e mois après injection, puis une diminution à 180 copies/ μ g d'ADN sur le dosage du 3^e mois. Aucune imagerie d'évaluation n'a été réalisée au 2^e mois après injection chez ce patient. Le TEP scanner du 3^e mois montrait une rechute du lymphome pour laquelle le patient a débuté un traitement de rattrapage par Rituximab-Revlimid, ne permettant pas l'ascension des CAR T-cells sanguins qui sont restés à 0 selon technique de cytométrie en flux.

Enfin le patient n° 5 était en rémission complète sur le TEP scanner à M1, alors que les valeurs de CAR T-cells en dPCR étaient en parallèles à celles observées en CMF. Le patient a par la suite présenté des signes cliniques de type baisse d'acuité visuelle en lien avec une probable rechute intra-oculaire du lymphome à partir du 2^e mois sans que cela se traduise par une rechute sur le TEP scanner réalisé à cette époque. Le taux de CAR T-cells en dPCR était alors en légère ascension. Le patient a débuté un traitement par injection intravitréenne de Méthotrexate. La rechute systémique a été confirmée aux TEP scanner des 3^e et 4^e mois post-injection, et le traitement a été relayé par du Rituximab-Revlimid permettant l'obtention d'une rémission complète au TEP scanner réalisé après 4 cycles soit au 8^e mois après injection. Le dosage des CAR T-cells en dPCR réalisé au même moment correspond au dernier point d'évaluation et montre une diminution de la valeur mesurée.

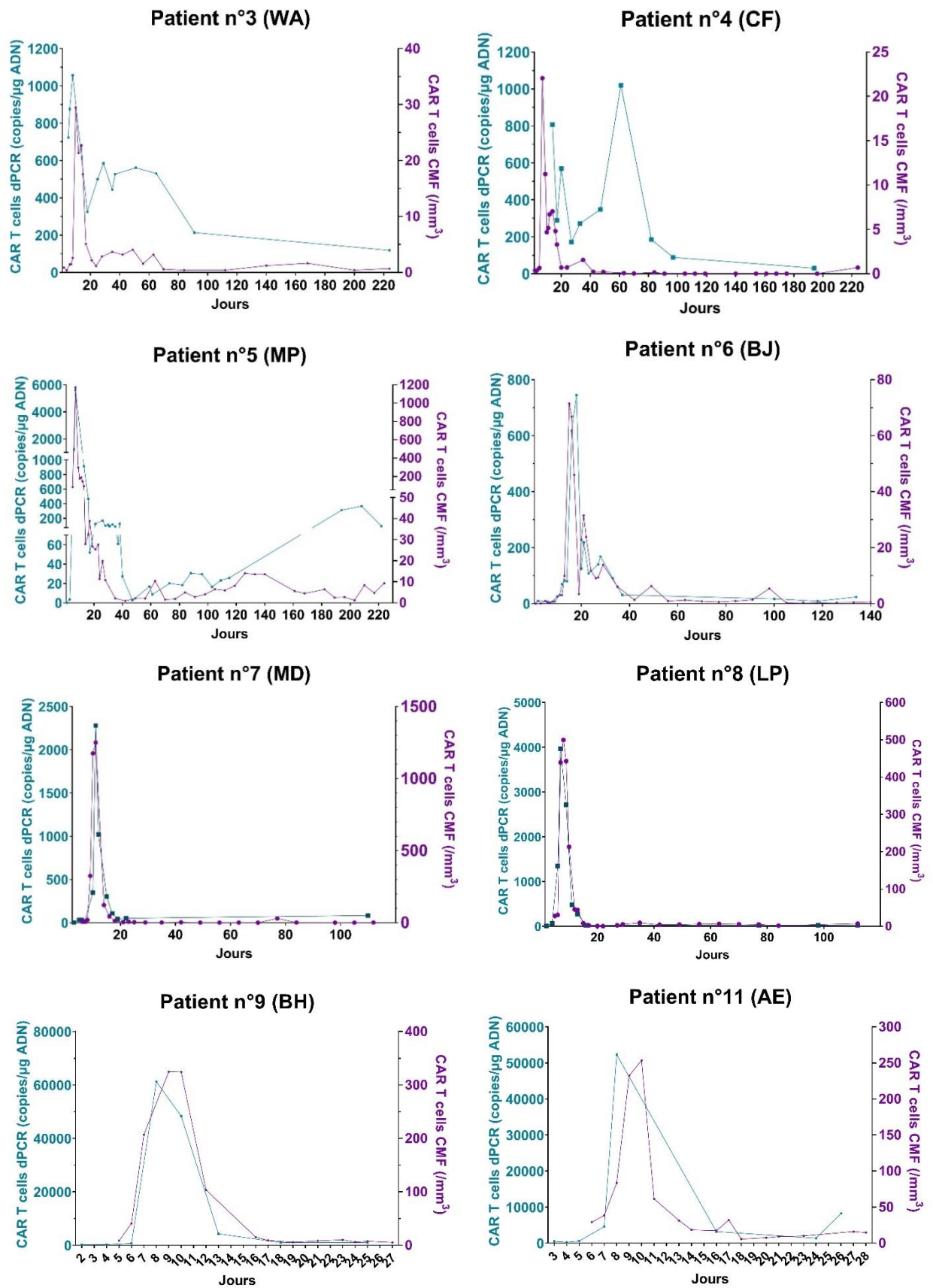


Figure 41. CAR T-cells sanguins en CMF et en dPCR pour 8 patients de la cohorte

TOXICITE INFECTIEUSE

L'ensemble des patients ayant été injectés ont présenté une neutropénie de grade IV secondaire à la chimiothérapie de lymphodéplétion. Cette neutropénie était de courte durée après administration de facteurs de croissance granulocytaire, et s'étendait sur 7 jours en médiane (cf tableau 10).

86% des patients ont présenté une neutropénie dont 100% de grade III-IV, à distance de la chimiothérapie de lymphodéplétion, survenant en majorité à la fin du premier mois après injection. Pour seulement 2 patients, cette neutropénie était secondaire à un traitement de rattrapage. La totalité des patients ayant présenté une neutropénie à distance de la chimiothérapie de lymphodéplétion a reçu des facteurs de croissance granulocytaires.

Tableau 10. Neutropénie et Hypogammaglobulinémie après injection de CAR T-cells

	Entre Inclusion et Lymphodéplétion N ₁ =16	≤ 30 jours après injection de CAR T-cells N ₂ =15	>30 jours après injection de CAR T-cells N ₃ =15
Neutropénie – nb (%)	-	15 (100)	12 (86)
Grade III-IV – nb (%)	-	15 (100)	12 (100)
Durée médiane de la neutropénie – jours (intervalle)	-	7 (4 – 16)	-
Sortie d'aplasie à J – jour (intervalle)	-	8 (5 – 12)	-
Délai médian d'apparition après injection – jours (intervalle)	-	-	28 (16 – 542)
Contexte de traitement de rattrapage – nb (%)	-	-	2 (17)
Administration GCSF [n ₃ =12] – nb (%)	-	15 (100)	12 (100)
Hypogammaglobulinémie			
Dosage IgG <5 g/L – nb (%)	-	14 (93)	
Non préexistant à l'injection [n=7] – nb (%)	-	7 (50)	
Délai médian d'apparition après injection – jour (intervalle)	-	15 (1 – 424)	
Administration d'Ig IV – nb (%)	-	15 (100)	

93 % des patients ont présenté une hypogammaglobulinémie < 5 g/L dans les suites de l'injection dont 50 % qui n'était pas présente avant injection de CAR T-cells. Le délai médian d'apparition est de 15 jours après injection. La totalité des patients a reçu une substitution par gammaglobuline intraveineuse.

Le tableau 11 représente le profil infectieux des patients avant injection, dans les 30 jours après injection et après 30 jours post injection de CAR T-cells. Sur ces trois périodes, le taux d'infection reste élevé entre 69 à 93 %, cependant le type d'infection diffère d'une période à l'autre.

Avant injection, les infections bactériennes sont les plus fréquentes (56 % des patients) et comprennent majoritairement des infections à germes BLSE (25 %), des infections urinaires (25 %) et des infections d'origine digestive (19 %). Sur cette période, les infections virales sont les deuxièmes plus fréquentes (31 %) et comprennent majoritairement des infections par des virus respiratoires (19 %) et des primo-infection ou réactivation CMV (13 %). Les infections fongiques et parasitaires sont minoritaires (respectivement 13 et 6 %); et on note une survenue d'une conversion sérologique de toxoplasmose sans signe clinique ou imagerie.

Dans les 30 jours suivant l'injection, les infections bactériennes restent majoritaires (73 %). On retrouve les infections à germes BLSE (33 %), mais on note cependant l'émergence de bactériémie à Staphylocoque blanc (40 %), probablement favorisée par la pose de picc line avant hospitalisation. Les infections virales augmentent fortement (53 %) par rapport à la période avant injection et comprennent principalement des primo-infection ou réactivation CMV (33 %), des infections urinaires à BK virus (13 %). À noter qu'un patient a contracté une infection à SARS-Cov2 ayant entraîné son décès. Les infections fongiques sont également en augmentation (20 %) sur cette période comparativement à celle avant injection et comprennent majoritairement des PCR mucorales sanguines positives. Il n'a pas été rapporté d'infection parasitaire durant l'hospitalisation.

À partir du 30^e jour après injection, le nombre d'infections augmente fortement pour atteindre 93 % des patients et les infections virales deviennent majoritaires (64 %) suivies de près par les infections bactériennes (57 %). Celles-ci comportent peu d'infections à germes BLSE (7 %), mais se diversifient avec 21 % d'infections à point de départ digestif, dont 14 % de colite à *Clostridium difficile*, et 21 % d'infection urinaires. Les infections virales comprennent majoritairement des primo-infection ou réactivation CMV (43 %) et des infections urinaires à BK virus (21 %), comme durant l'hospitalisation. Cependant on note l'émergence d'infections virales plus atypiques : un patient ayant présenté une colite à norovirus de génotype II et un patient ayant présenté une infection sanguine, médullaire et du LCR à HHV6. Les infections fongiques sont fréquentes (43 %) et comprennent majoritairement des PCR mucorales sanguines positives (21 %). On note cependant une candidémie à *Candida krusei* ayant entraîné le décès du patient et une aspergillose pulmonaire invasive (figure 42). Un autre patient a présenté une pneumopathie fongique à aspergillus, mucor et candida. Les infections parasitaires augmentent sur cette période avec deux cas de toxoplasmose rapportés : une conversion de sérologie et une authentique toxoplasmose cérébrale et péritonéale alors que le patient était sous prophylaxie par aérosols de pentacarinate (figure 43).



Figure 42. Aspergillose pulmonaire invasive

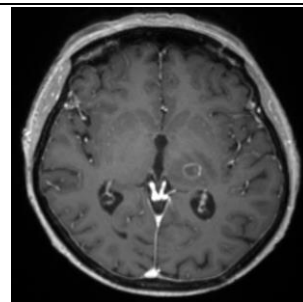


Figure 43. Toxoplasmose cérébrale temporale gauche en IRM

Tableau 11. Profil infectieux avant et après injection de CAR T-cells

	Entre Inclusion et Lymphodéplétion N ₁ =16	≤ 30 jours après injection de CAR T-cells N ₂ =15	>30 jours après injection de CAR T-cells N ₃ =15
Infection – nb (%)	11 (69)	12 (80)	13 (93)
Bactériennes – nb (%)	9 (56)	11 (73)	8 (57)
. BLSE	4 (25)	5 (33)	1 (7)
. Pneumopathie	1 (6)	1 (7)	0 (0)
. Mucite/Colite	3 (19)	3 (20)	3 (21)
. Colite à <i>Clostridium difficile</i>	0 (0)	1 (7)	2 (14)
. Infection urinaire	4 (25)	1 (7)	3 (21)
. Bactériémie à Staphylocoque blanc	2 (13)	6 (40)	1 (7)
. Autres	3 (19)	2 (13)	2 (14)
Virales – nb (%)	5 (31)	8 (53)	9 (64)
. Infection/Réactivation CMV : PCR sang et/ou urine +	2 (13)	5 (33)	6 (43)
. Infection/Réactivation EBV : PCR sang et/ou urine +	1 (6)	1 (7)	0 (0)
. Infection urinaire à BK virus : PCR urine +	1 (6)	2 (13)	3 (21)
. Infection à SARS-Cov2 : PCR nasopharyngée +	0 (0)	1 (7)	0 (0)
. Infection à virus respiratoire	3 (19)	0 (0)	0 (0)
. Autres	0 (0)	0 (0)	2 (14)
Fongiques – nb (%)	2 (13)	3 (20)	6 (43)
. Aspergillus : PCR sang et LBA +	0 (0)	0 (0)	1 (7)
. Mucormycose : PCR sang +	0 (0)	2 (13)	3 (21)
. Candidémie : hémoculture +	0 (0)	0 (0)	1 (7)
. Non documenté	1 (6)	1 (7)	1 (7)
. Autres	1 (6)	0 (0)	1 (7)
Parasitaire – nb (%)	1 (6)	0 (0)	2 (14)
. Toxoplasmose	1 (6)	-	2 (14)
. Clinique	0 (0)	-	1 (7)
. Conversion sérologie	1 (6)	-	1 (7)

EFFICACITE

Le suivi médian est de 10 mois (0,9 – 26,4). Les figures 44 et 45 représentent respectivement la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) des patients après injection.

La survie sans progression médiane est de 3,11 mois, la survie sans progression à 6 mois est de 47 % et celle à 12 mois est de 38 % (cf figure 44).

La survie globale médiane n'est pas atteinte. La survie globale à 6 mois et 12 mois est de 65 % (cf figure 45).

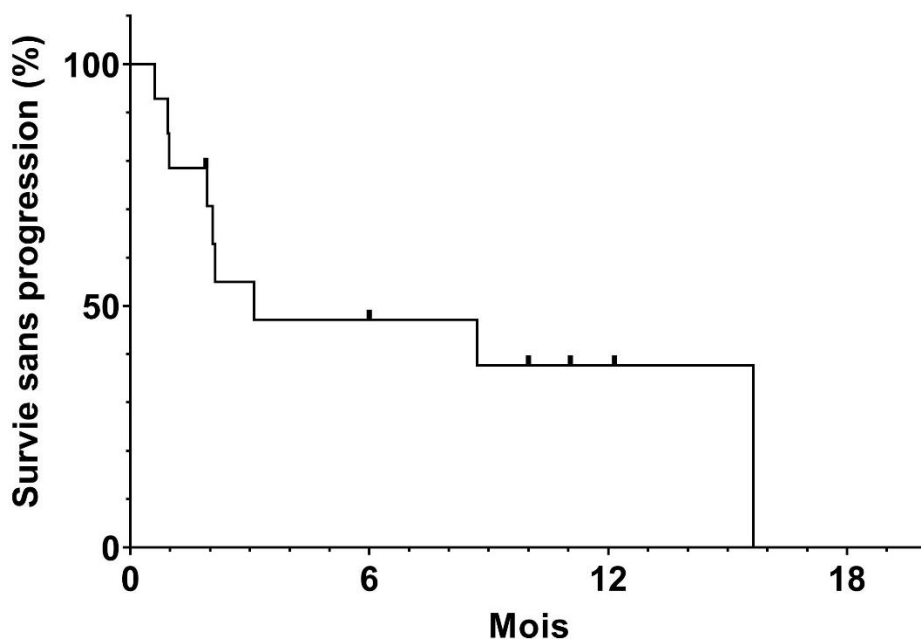


Figure 44. Survie sans progression après injection de CAR T-cells

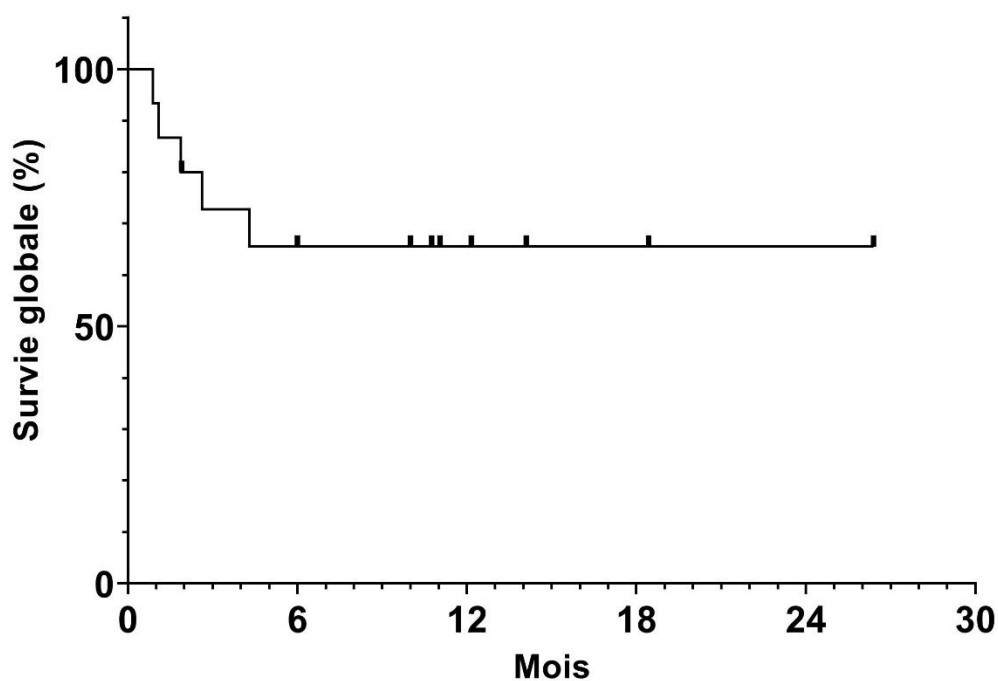


Figure 45. Survie globale après injection de CAR T-cells

Le tableau 12 résume le statut actuel des patients ayant été injectés par CAR T-cells : 33 % des patients sont en rémission complète sans avoir eu recours à un traitement de rattrapage, dont 2 patients ayant présenté une conversion de leur réponse partielle en réponse complète, l'un à 4 mois, l'autre à 9 mois ; aucun patient n'est actuellement en rémission partielle, 60 % des patients ont rechuté et un patient est décédé avant d'avoir eu une évaluation du syndrome tumoral par TEP scanner. Le meilleur taux de réponse globale et complète était de 71 %.

Parmi les patients rechuteurs, 33 % des patients ont pu obtenir une rémission complète après deux ou trois traitements de rattrapage, 44 % des patients sont décédés et 22 % des patients sont encore en cours de traitement de rattrapage et n'ont soit pas encore eu de réévaluation par TEP scanner, soit progressé à l'issue du traitement de rattrapage et ont changé de ligne.

Un tiers des patients sont décédés après injection. Parmi les patients décédés, 80 % présentaient un contexte de progression tumorale. Un patient est décédé de toxicité à la suite d'un CRS de grade IV. 3 patients sont décédés des suites d'une infection : un patient d'une infection à SARS-Cov2, un patient d'une candidémie et un patient d'un choc septique à *Pseudomonas aeruginosa* IMP-19 BLSE productrice de carbapénémase.

Tableau 12. Statut actuel des patients ayant été injectés par CAR T-cells

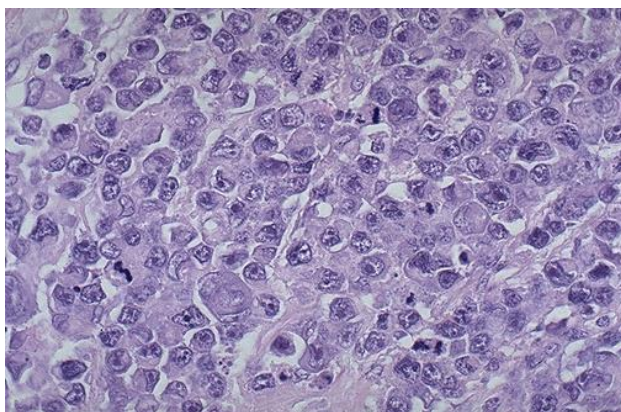
Statut actuel des patients	Patients (N=15)
Meilleur taux de réponse globale [n=14] – nb (%)	10 (71)
Meilleur taux de réponse complète [n=14] – nb (%)	10 (71)
Rémission complète après CAR T-cells - nb (%)	5 (33)
Délai médian d'obtention de la RC – jours (intervalle)	34 (30 – 301)
Conversion RP à RC dans les 3 mois	0 (0)
Conversion RP à RC entre 3 et 6 mois	1 (7)
Conversion RP à RC entre 6 et 12 mois	1 (7)
Rémission partielle - nb (%)	0 (0)
Progression / Rechute [n=9] - nb (%)	9 (60)
Rémission après 2 traitements de rattrapage	1 (11)
Rémission après 3 traitements de rattrapage	2 (22)
En cours de traitement	2 (22)
Décès	4 (44)
Pas de réévaluation	1 (7)
Décès après injection	5 (33)
Etiologies du décès [n=5]	
Toxicité	1 (20)
Progression	4 (80)
Infection [n=3]	3 (60)
. SARS-Cov2	1 (33)
. Candidémie	1 (33)
. Bactériémie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> IMP-19	1 (33)

Le tableau 13 représente les caractéristiques des rechutes observées après injection de CAR T-cells. Le délai médian de rechute est de 63 jours. La majorité des patients ayant présenté une rechute ont rechuté dans les 3 premiers mois après injection. Un seul patient a rechuté plus d'un an après injection.

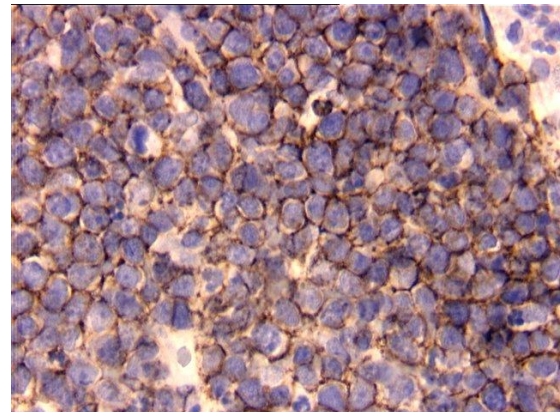
78 % des patients présentaient un syndrome tumoral évaluable en TEP scanner au moment de la rechute : 1 patient a vu l'apparition d'une phase circulante tumorale sanguine qui n'existait pas avant injection et est décédé avant que le TEP scanner soit réalisé et un patient a vu réapparaître des signes visuels qui existaient avant injection et dont le lien avec une atteinte oculaire du lymphome avait été prouvée par ponction de chambre antérieure retrouvant un dosage d'IL-10 élevé.

Pour les patients présentant un syndrome tumoral évaluable par TEP scanner, 56 % présentaient une rechute dans les sites initiaux associés à de nouveaux sites, 22 % rechutaient dans les mêmes territoires et seul un patient a présenté une rechute dans des territoires strictement différents de ceux avant injection.

Cinq patients ont été biopsiés pour confirmer la rechute. L'histologie était identique à celle du diagnostic pour l'ensemble des patients. Cependant, on notait une perte d'expression de CD19 dans 50 % des cas où cela avait été recherché, une perte d'expression de CD20 dans 40 % des cas et une perte d'expression de CD19 et de CD20 chez un patient.



Lymphocytes de grande taille, de cytoplasme modérément abondant, de noyau rond ou ovoïde avec nucléole proéminent. Quelques mitoses sont visibles.



Expression de CD20 par les lymphocytes tumoraux en immunohistochimie

Figure 46. Exemples d'histologie de lymphome B diffus à grandes cellules
Images tirées du site Pathology Outlines.

Tableau 13. Caractéristiques des rechutes après injection de CAR T-cells

	Patients (N=9)
Délai médian de rechute - jours (intervalle)	63 (19 – 477)
Rechute précoce (<1 an) - nb (%)	8 (89)
Rechute < 3 mois	7 (78)
Rechute tardive (>1 an) - nb (%)	1 (11)
TEP scanner positif à la rechute – nb (%)	7 (78)
Sites de rechute – nb (%)	
Lésions initiales	2 (22)
Nouvelles lésions	1 (11)
Lésions initiales et nouvelles lésions	5 (56)
Histologie à la rechute [n=5] – nb (%)	
Histologie identique à l'initiale [n=5]	5 (100)
Lymphome B diffus à grandes cellules	5 (100)
. GC en Hans [n=4]	2 (50)
. non GC en Hans [n=4]	2 (50)
Immunohistochimie	
Perte d'expression de CD19 [n=4]	2 (50)
Perte d'expression de CD20 [n=5]	2 (40)
Perte d'expression de CD19 et de CD20 [n=4]	1 (20)
Double expresseur MYC/BCL-2 [n=3]	1 (33)
FISH	
Double ou triple hit [n=1]	1 (100)
Traitement de rattrapage – nb (%)	8 (89)
Type 1 ^{ère} ligne de rattrapage [n=8] – nb (%)	
Rituximab – Revlimid	6 (75)
Anti-CD79b – Revlimid	1 (13)
Autre	1 (13)
Type 2 ^{ème} ligne de rattrapage [n=4] – nb (%)	
Anti-CD79b	2 (50)
Rituximab – Revlimid	1 (25)
Autre	1 (25)
Type 3 ^{ème} ligne de rattrapage [n=3] – nb (%)	
Anti-PD1 – Radiothérapie	1 (33)
Anti-PD1 – Anti-CD79b	1 (33)
Autre	1 (33)

PREDICTION DU RISQUE DE RECHUTE

APPORT DU TEP SCANNER ET DU TMTV41%

Le tableau 14 représente l'évolution du syndrome tumoral chez l'ensemble des patients aux différents points d'évaluation, ainsi que le détail du delta SUV max et delta TMTV41% par rapport au TEP scanner réalisé avant lymphodéplétion pour chacun des patients. Les patients n° 14 et 16 étant décédés avant d'avoir pu réaliser un TEP scanner de réévaluation après injection, ils ne sont pas représentés dans le tableau.

Le nombre de réponses globales au premier mois après injection est de 77 % avec 62 % de rémission complète et 15 % de réponse partielle. 23 % des patients étaient en réponse dissociée et ont débuté un traitement de rattrapage.

Le nombre de patients en rémission complète diminue rapidement puisqu'à 3 mois après injection, quasiment la moitié des patients étant en RC au premier mois ont rechuté.

Sur les deux patients en rémission partielle au TEP scanner du premier mois post injection, les deux ont converti leur RP en rémission complète, l'un à 4 mois, l'autre à 9 mois après injection.

Après 3 mois post injection, on observe peu de rechutes. En effet, les patients notés comme rechuteurs à M4 et M5 avaient déjà un hypermétabolisme suspect de rechute sur le TEP scanner réalisé à 3 mois post injection, et une simple surveillance avait été réalisée. On note cependant que deux patients ont rechuté après trois mois sans hypermétabolisme suspect avant-coureur : l'un à 9 mois et l'autre à 15.

L'apport du TMTV41% dans la détection précoce des rechutes peut être appréhendé en analysant le détail des delta SUV max et delta TMTV41% de chaque patient.

Certains patients présentent au moment de la rechute, une augmentation franche de la SUV max et du TMTV41% rendant leurs deltas respectifs franchement positifs, comme c'est le cas des patients n° 7 et 13.

Cependant, lorsque la SUV max est faible, le delta SUV max semble peu approprié pour juger de la rechute. Pour exemple, le patient n° 4 présentait une localisation initiale péritonéale. Le TEP scanner réalisé à M1 confirmait l'obtention d'une rémission complète. À M3, deux nouveaux hypermétabolismes pulmonaire et péritonéal apparaissent, avec une SUV max à 9,3 et avec un TMTV41% de 6,9 mL. Du fait de la localisation difficilement accessible à une biopsie et de la faible masse tumorale, il est décidé de réaliser une simple surveillance. À M4, le TEP scanner retrouve une réponse dissociée : diminution de l'hypermétabolisme péritonéale, mais augmentation de l'hypermétabolisme pulmonaire avec une SUV max à 9,3. On constate une augmentation du volume métabolique tumoral à 11,7 mL. Le patient poursuit la surveillance.

Tableau 14. Evaluation du syndrome tumoral par TEP scanner après injection de CAR T-cells

	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M9	M12	M15
	N ₁ =13	N ₂ =7	N ₃ =8	N ₄ =6	N ₅ =4	N ₆ =5	N ₇ =5	N ₈ =1	N ₉ =1
Réponse – nb (%)									
Rémission complète (RC)	8 (62)	3 (42)	4 (50)	3 (50)	2 (50)	4 (80)	4 (80)	1 (100)	0 (0)
Rémission partielle (RP)	2 (15)	2 (29)	2 (25)	1 (17)	1 (25)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Réponse dissociée	3 (23)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Progression	0 (0)	2 (29)	2 (25)	1 (17)	1 (25)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	1 (100)
Conversion RP à RC – nb (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)
Patient n°1 (PJY)									
Delta SUV max par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-56	-	-73	-56	-	-56	-56	-	+111
Delta TMTV41% par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-100	-	-100	-100	-	-100	-72	-	-41
Patient n°2 (DM)									
Delta SUV max par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	+6	-14	-	-	-	-	-	-	-
Delta TMTV41% par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-40	-7	-	-	-	-	-	-	-
Patient n°3 (WA)									
Delta SUV max par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-78	-	-73	-	-	-75	-72	-65	-
Delta TMTV41% par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-100	-	-100	-	-	-100	-100	-100	-
Patient n°4 (CF)									
Delta SUV max par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-84	-	-8	-7	+52	-	-	-	-
Delta TMTV41% par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-100	-	+65	+177	+449	-	-	-	-
Patient n°5 (MP)									
Delta SUV max par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-86	-91	-73	-47	-	-	-	-	-
Delta TMTV41% par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-100	-100	-95	-90	-	-	-	-	-
Patient n°6 (BJ)									
Delta SUV max par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-73	-55	-61	-63	-82	-62	-78	-	-
Delta TMTV41% par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-68	-81	-80	-86	-94	-91	-100	-	-

Patient n°7 (MD)									
Delta SUV max par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-76	+28	-	-	-	-	-	-	-
Delta TMTV41% par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-100	+753	-	-	-	-	-	-	-
Patient n°8 (LP)									
Delta SUV max par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-89	-87	-62	-76	-91	-21	-29	-	-
Delta TMTV41% par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-100	-100	-92	-100	-100	-96	+64	-	-
Patient n°9 (BH)									
Delta SUV max par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-52	-46	-59	-60	-61	-69	-70	-	-
Delta TMTV41% par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	+1342	+171	+35	-100	-100	-100	-100	-	-
Patient n°11 (AE)									
Delta SUV max par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	+58	-	-	-	-	-	-	-	-
Delta TMTV41% par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	-62	-	-	-	-	-	-	-	-
Patient n°12 (JG)									
Delta SUV max par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	0	0	0	-	-	-	-	-	-
Delta TMTV41% par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	0	0	0	-	-	-	-	-	-
Patient n°13 (AV)									
Delta SUV max par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	+30	-	-	-	-	-	-	-	-
Delta TMTV41% par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	+250	-	-	-	-	-	-	-	-
Patient n°16 (FN)									
Delta SUV max par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	+5%	0	-	-	-	-	-	-	-
Delta TMTV41% par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion - %	0	0	-	-	-	-	-	-	-

À M5 la rechute est confirmée : l'hypermétabolisme pulmonaire augmente franchement et de même que l'hypermétabolisme péritonéal avec une SUV max à 15 et un TMTV41% à 23 mL, motivant l'introduction d'un traitement de rattrapage. Chez ce patient, le delta TMTV41% a permis de confirmer la rechute suspectée depuis plusieurs mois devant l'apparition de nouveaux hypermétabolismes, alors que le SUV max et donc le delta SUV max restait stable. Cet exemple est illustré sur la figure 47.

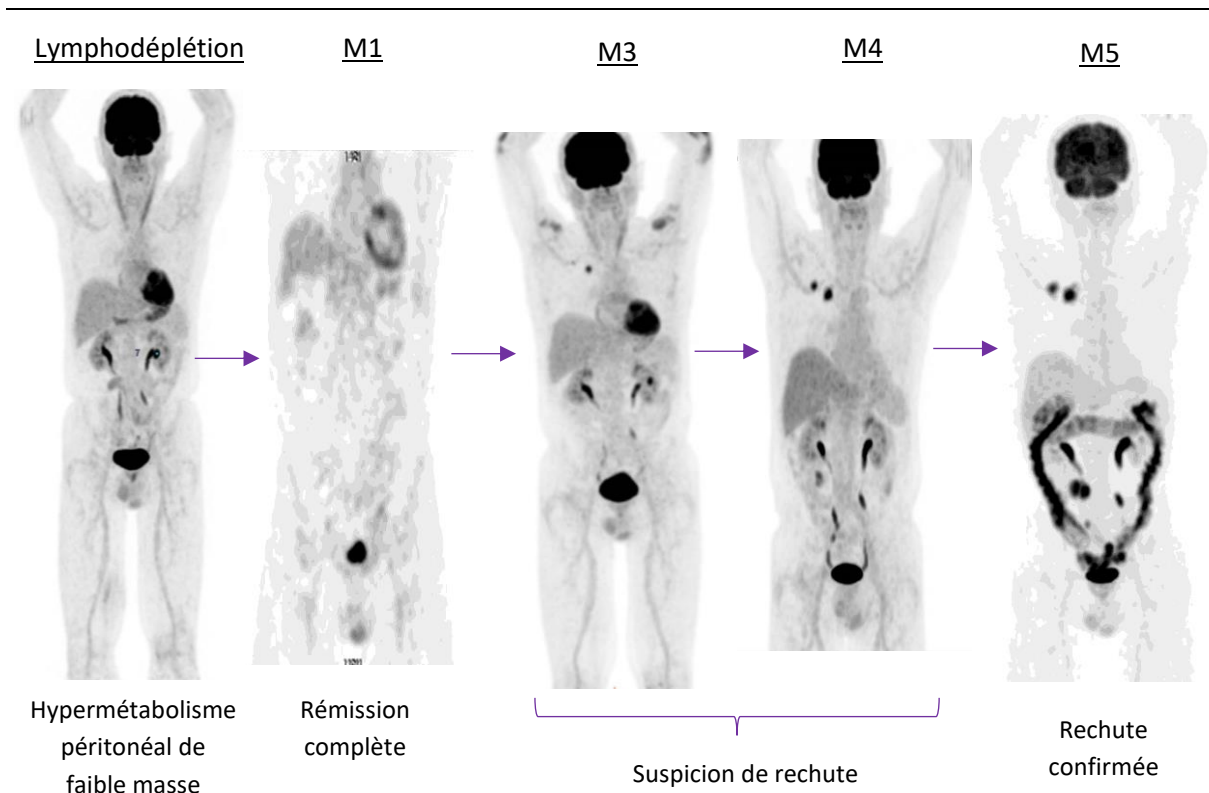


Figure 47. Intérêt du TMTV41% : exemple du patient n°4

Un autre intérêt du TMTV41% est celui du monitoring des patients en réponse partielle, d'autant plus si les localisations lymphomateuses sont difficiles d'interprétation sur le TEP scanner. Pour exemple, le patient n° 9 présentait une localisation gastrique initiale. Sur le TEP scanner réalisé à M1 après injection, le delta SUV max était de -52 %. Bien que le TMTV41% soit augmenté par rapport au TEP scanner avant lymphodéplétion, la baisse du SUV max a permis de conclure à une réponse partielle et le patient a initié une simple surveillance. Sur les évaluations à M2 et M3, la SUV max est restée comprise entre 4 et 5. En revanche on a observé une diminution progressive du TMTV41% jusqu'à conversion de cette réponse partielle en réponse complète à M4. Dans cet exemple, le delta TMTV41% permet de mieux appréhender l'évolution du syndrome tumoral par rapport au delta SUV max qui est resté quasiment inchangé. Ces deux données sont cependant complémentaires, car en se basant uniquement sur le delta TMTV41% on aurait pu conclure à tort chez ce patient à une progression tumorale au TEP scanner à M1.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les médianes de TMTV41% à l'inclusion des patients ayant rechuté, même précocement dans les 3 premiers mois, comparativement à ceux n'ayant pas rechuté. En revanche, le taux médian de TMTV41% différait de manière significative entre les patients décédés après injection de ceux toujours vivants à l'issue du suivi ($p = 0,028$). Un taux de TMTV41% > 188 mL sur le TEP scanner d'inclusion permettait de prédire le décès après injection avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 90 %.

Le tableau 15 reprend les facteurs prédictifs de rechute, rechute précoce et de décès décrits dans l'étude de Vercellino et al (38) et illustrés en introduction (tableau 4).

Dans notre cohorte, les facteurs cliniques et biochimiques ne sont pas des facteurs prédictifs de rechute ou de décès, contrairement à l'étude de Vercellino et al. En revanche, un volume métabolique tumoral ≥ 80 mL sur le TEP scanner avant lymphodéplétion est statistiquement associé à la survenue d'une rechute précoce dans les 3 mois et d'un décès.

Tableau 15. Facteurs prédictifs de rechute et de décès, comparaison avec les données de Vercellino et al

	Rechute OR (IC95%)	Rechute précoce <3 mois OR (IC95%)	Décès OR (IC95%)
A l'inclusion			
ECOG ≥ 2	-	-	-
Symptômes B	-	-	-
LDH élevés	-	-	-
AEN ≥ 2	-	-	-
A la lymphodéplétion			
CRP ≥ 30 mg/L à J0	-	-	-
TMTV41% ≥ 80 mL	-	0,00 (0,00 – 0,54) ; $P=0,02$	0,03 (0,01 – 0,67) ; $P=0,02$
AEN ≥ 2	-	-	-

Les tests non statistiquement significatifs sont représentés par « - ».

Comme pour le travail de Vercellino et al, les patients ont été séparés en 3 groupes (0, 1 ou 2 facteurs) selon la présence d'une atteinte extranodale ≥ 2 et/ou un TMTV41% ≥ 80 mL sur le TEP scanner réalisé avant lymphodéplétion. Les figures 48 et 49 représentent respectivement la survie sans progression et la survie globale des trois groupes ainsi constitués.

En termes de survie sans progression, les trois groupes sont nettement séparés avec des médianes de SSP de 15,6 mois, 2,1 mois et 1 mois pour les groupes 0, 1 et 2 facteurs respectivement. Les SSP à 6 mois sont respectivement de 71 %, 33 % et 0 %. Ces différences entre les trois groupes sont statistiquement significatives puisque la p value est de 0,0035.

Les courbes de survie globale distinguent les patients ne présentant aucun de ces deux facteurs (SG médiane non atteinte) de ceux en présentant 1 ou 2 (SG médiane de 3,1 et

2,6 mois). Les SG à 6 mois étaient respectivement de 100 %, 33 % et 25 %. Ces différences sont également statistiquement significatives puisque la p value est de 0,0186.

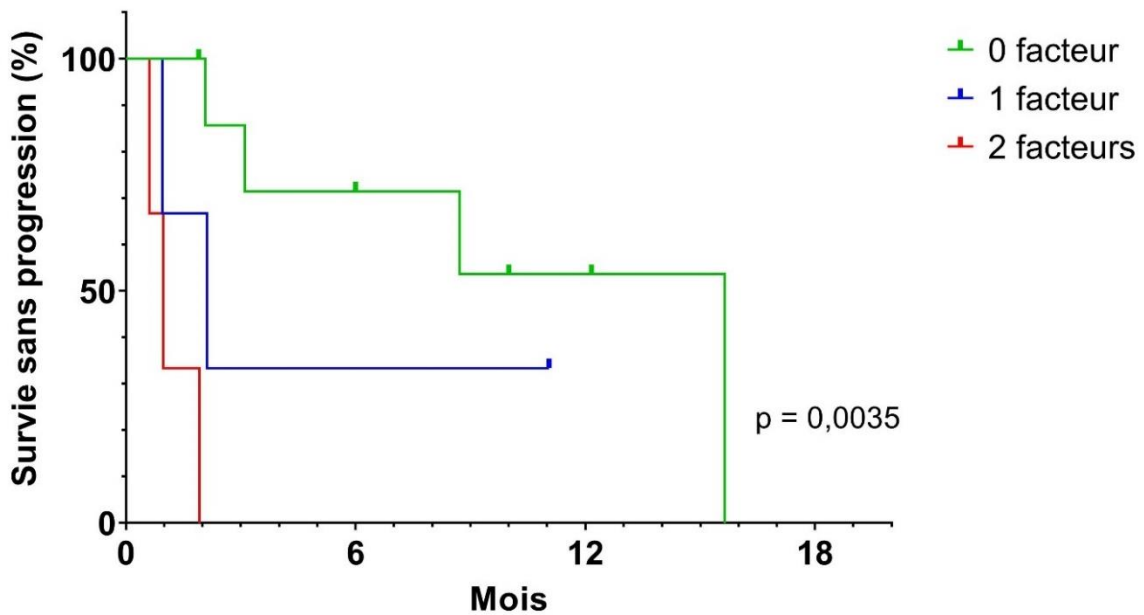


Figure 48. Survie sans progression selon la présence d'une atteinte extranodale ≥ 2 et/ou d'un TMTV41% ≥ 80 mL

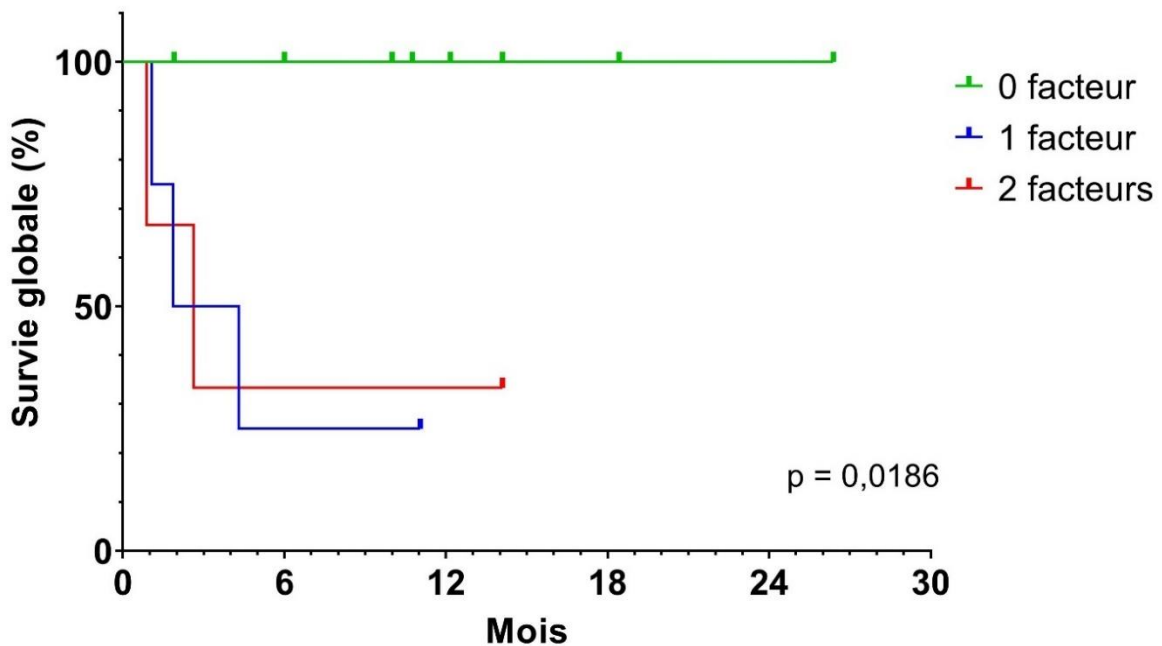


Figure 49. Survie globale selon la présence d'une atteinte extranodale ≥ 2 et/ou d'un TMTV41% ≥ 80 mL

En séparant les patients selon le score R-IPi à l'inclusion, il semble se distinguer trois groupes pronostiques. Cependant les différences observées ne sont pas statistiquement significatives tant en survie sans progression qu'en survie globale (cf figures 50 et 51).

Les données de survie sans progression et survie globale selon la présence d'une AEN \geq et/ou d'un TMTV41 % ≥ 80 mL, ainsi que selon le R-IPi est résumé dans le tableau 16.

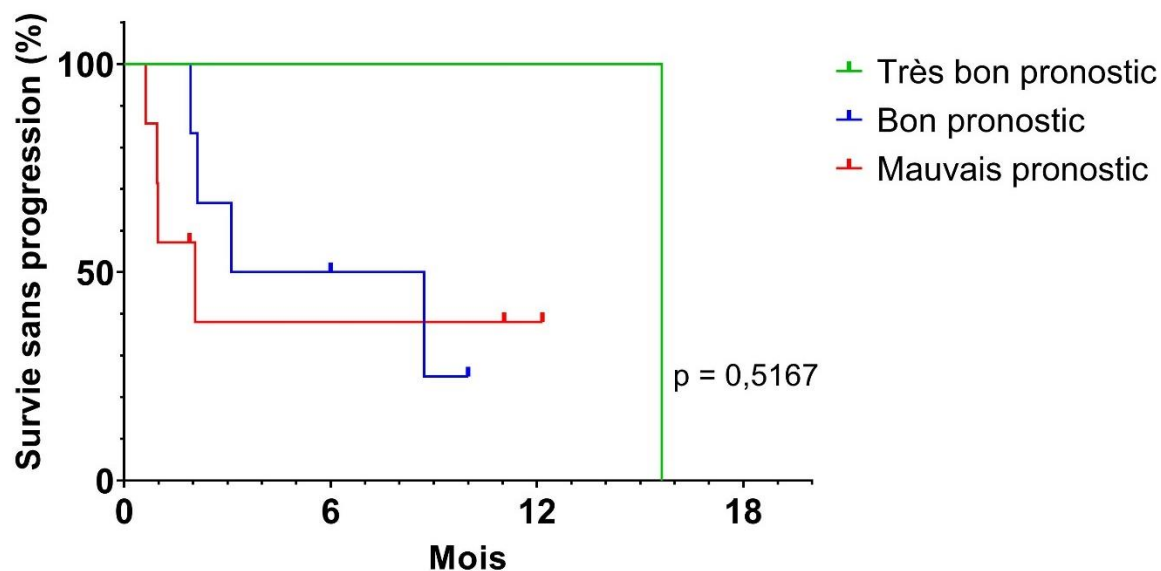


Figure 50. Survie sans progression selon le score R-IPI à l'inclusion

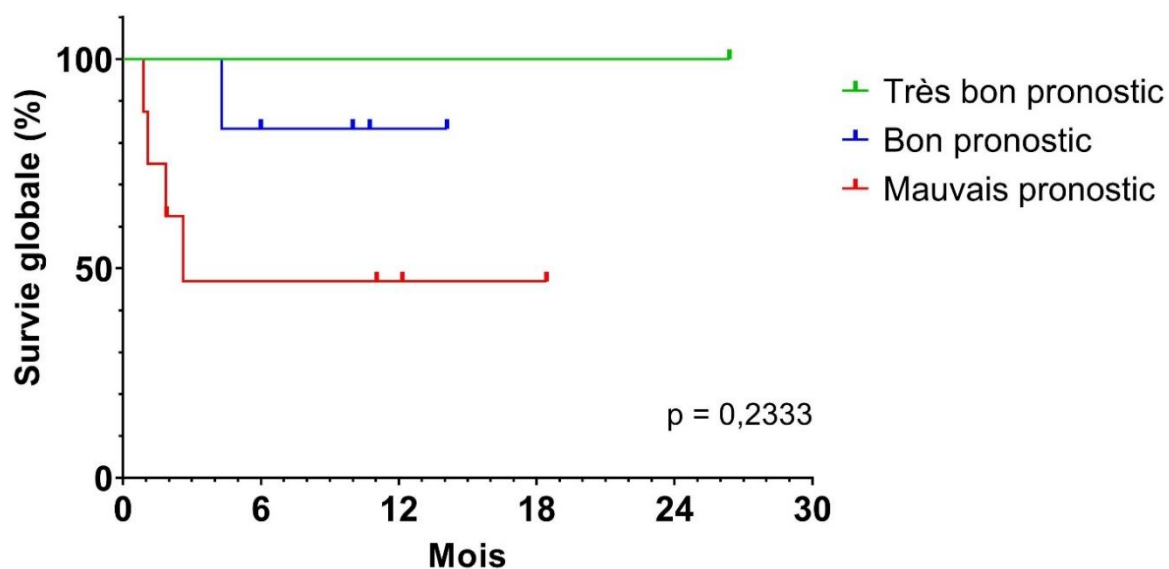


Figure 51. Survie globale selon le score R-IPI à l'inclusion

Tableau 16. SSP et SG selon la présence d'une atteinte extranodale ≥ 2 et/ou d'un TMTV41% ≥ 80 mL ainsi que selon le R-IPI

	SSP médiane (mois)	SSP 6 mois (%)	SG médiane (mois)	SG 6 mois (%)
AEN≥ 2 et/ou TMTV41%≥ 80 mL				
0 facteur	15,6	71	NA	100
1 facteur	2,1	33	3,1	33
2 facteurs	1	0	2,6	25
R-IPI				
Très bon pronostic	15,6	100	NA	100
Bon pronostic	5,9	50	NA	83
Mauvais pronostic	2,1	38	2,6	47

NA = non atteinte

Les figures 52 et 53 représentent respectivement les courbes de survie sans progression et de survie globale des patients selon le calcul du TMTV41% à l'inclusion au seuil de 188 mL et à la lymphodéplétion au seuil de 80 mL. On observe que tant en SSP qu'en SG, on distingue 2 groupes pronostiques de patients : ceux dont le TMTV41% est inférieur aux seuils, de pronostic favorable puisque la SSP médiane et la SG médiane ne sont pas atteintes, et ceux dont le TMTV41% est supérieur aux seuils, de pronostic défavorable avec une SSP médiane de 1 mois et une SG médiane de 2 à 3 mois. Pour l'ensemble des courbes ces différences sont statistiquement significatives.

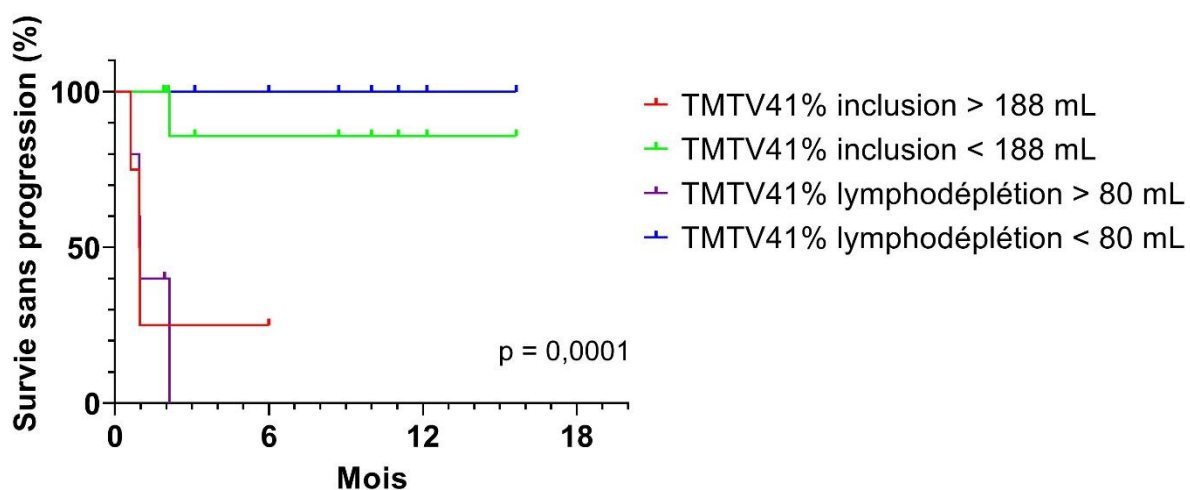


Figure 52. Survie sans progression selon les TMTV41% aux seuils de 188 mL à l'inclusion et de 80 mL à la lymphodéplétion

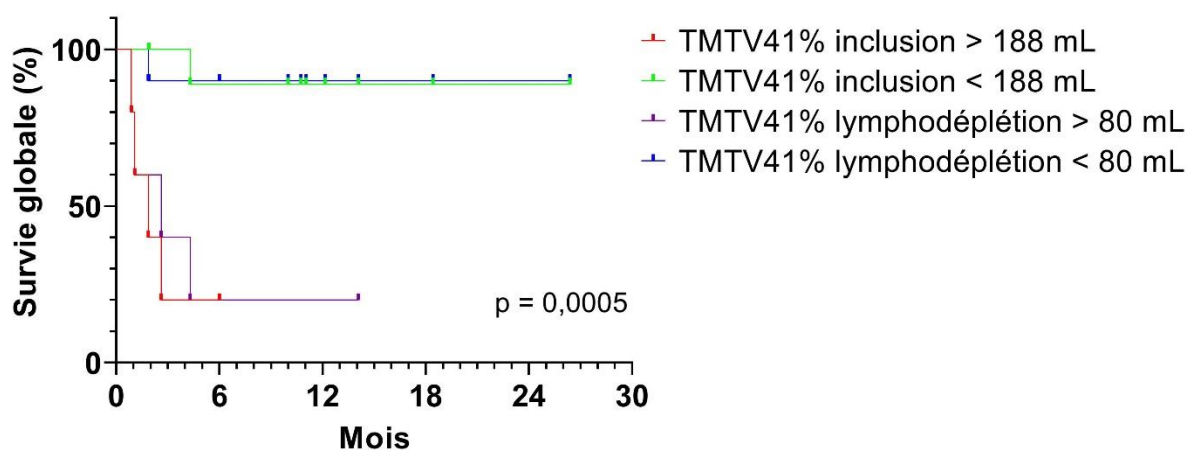


Figure 53. Survie globale selon les TMTV41% aux seuils de 188 mL à l'inclusion et de 80 mL à la lymphodéplétion

Le tableau 17 représente les survies sans progression et globale médianes et à 6 mois selon le TMTV41% aux seuils de 188 mL à l'inclusion et 80 mL à la lymphodéplétion.

Tableau 17. Survie sans progression et survie globale selon le TMTV41% aux seuils de 188 mL à l'inclusion et 80 mL à la lymphodéplétion

	SSP médiane (mois)	SSP 6 mois (%)	SG médiane (mois)	SG 6 mois (%)
Inclusion				
TMTV41% < 188 mL	NA	85	NA	89
TMTV41% ≥ 188 mL	1	25	1,9	20
Lymphodéplétion				
TMTV41% < 80 mL	NA	100	NA	90
TMTV41% ≥ 80 mL	1	0	2,6	20

NA = non atteint

En se basant sur les seuils de TMTV41% de 188 mL à l'inclusion et 80 mL à la lymphodéplétion, on peut séparer les patients en trois groupes selon la présence de 0 (TMTV41% < 188 mL à l'inclusion et < 80 mL à la lymphodéplétion), 1 (TMTV41% ≥ 188 mL à l'inclusion ou ≥ 80 mL à la lymphodéplétion) ou 2 facteurs (TMTV41% ≥ 188 mL à l'inclusion et ≥ 80 mL à la lymphodéplétion). Les figures 54 et 55 représentent les survies sans progression et globale selon les trois groupes ainsi formés. On observe que tant en survie sans progression qu'en survie globale, les trois courbes sont nettement distinctes. Les patients avec des volumes métaboliques à l'inclusion et à la lymphodéplétion inférieurs aux seuils ont une survie sans progression et globale médiane non atteinte tandis que les patients avec des volumes métaboliques à l'inclusion et à la lymphodéplétion supérieurs aux seuils ont des survies sans progression et globale médianes de 1 mois (cf tableau 18). Ces différences sont statistiquement significatives.

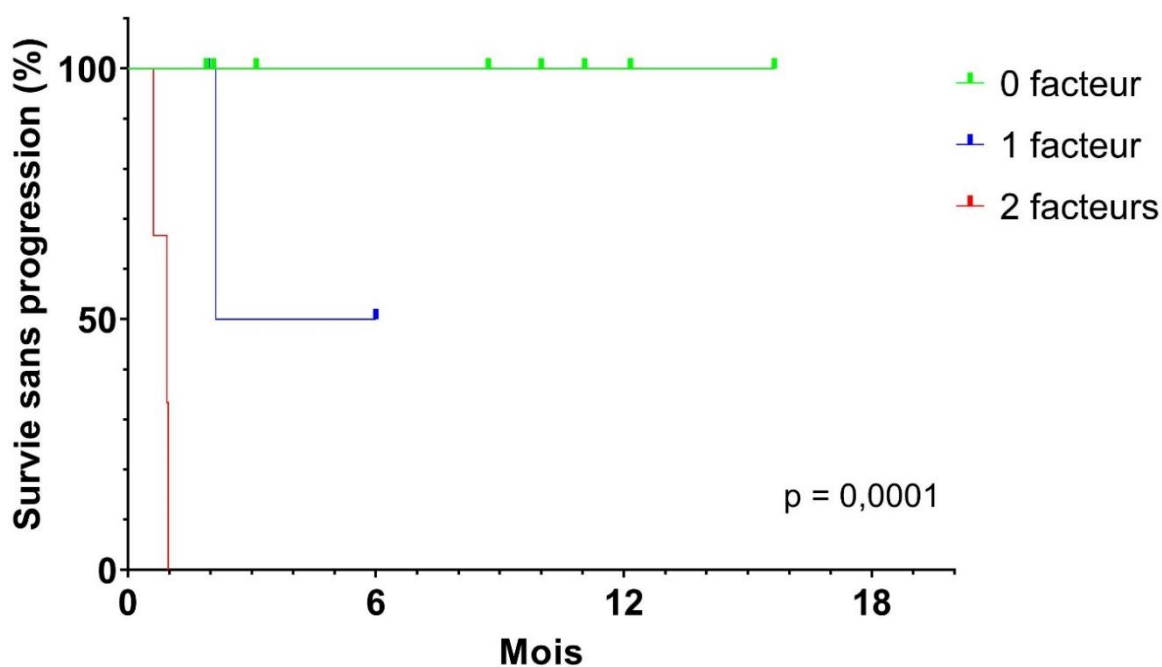


Figure 54. Survie sans progression selon la présence d'un TMTV41% d'inclusion ≥ 188 mL et/ou d'un TMTV41% à la lymphodéplétion ≥ 80 mL

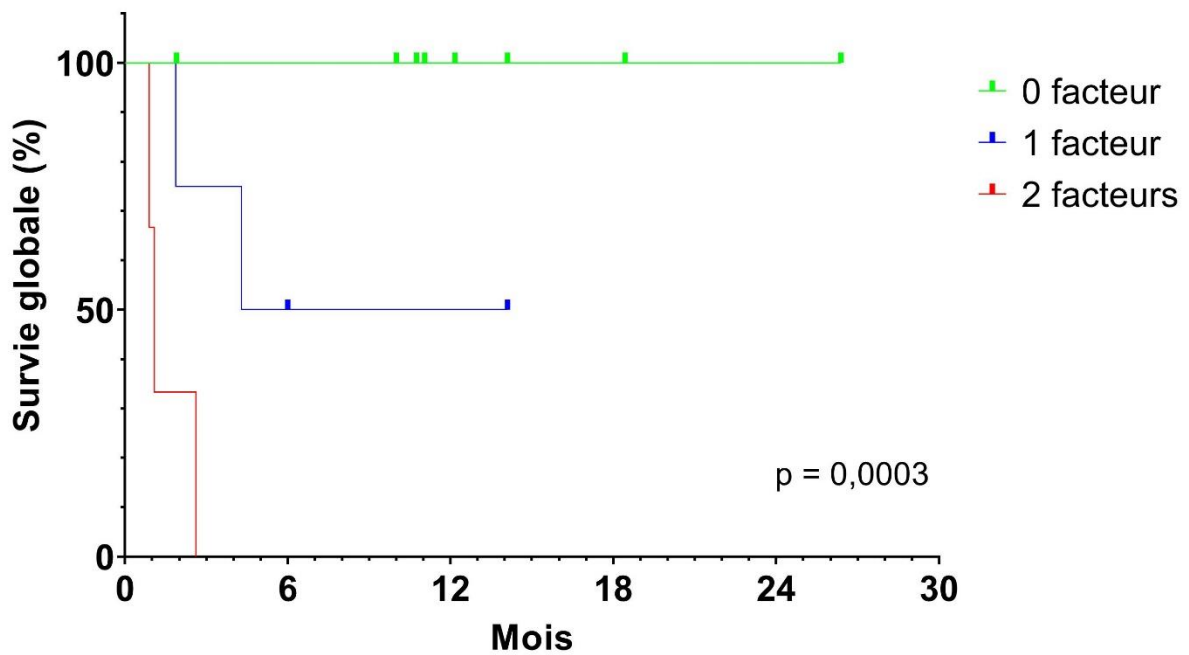


Figure 55. Survie globale selon la présence d'un TMTV41% d'inclusion ≥ 188 mL et/ou d'un TMTV41% à la lymphodéplétion ≥ 80 mL

Tableau 18. Survie sans progression et survie globale médianes et à 6 mois selon la présence de TMTV41% d'inclusion ≥ 188 mL et/ou d'un TMTV41% à la lymphodéplétion ≥ 80 mL

	SSP médiane (mois)	SSP 6 mois (%)	SG médiane (mois)	SG 6 mois (%)
0 facteur	NA	100	NA	100
1 facteur	4,1	50	9,2	50
2 facteurs	1	0	1,1	0

NA = non atteint

ADN PLASMATIQUE LIBRE CIRCULANT

Le dosage de l'ADN plasmatique libre circulant a été réalisé chez six patients de la cohorte.

Les résultats sont présentés en figure 56 avec distinction des patients selon leur statut rechuteur ou non-rechuteur. Il semble que les patients ayant rechutés après traitement ont un taux d'ADN plasmatique libre circulant plus élevé au jour de l'injection et à une semaine de l'injection de CAR T-cells. Cependant cette différence n'est pas statistiquement significative.

Pour l'ensemble des groupes, on observe une diminution des taux d'ADN libre plasmatique circulant à partir de la première semaine.

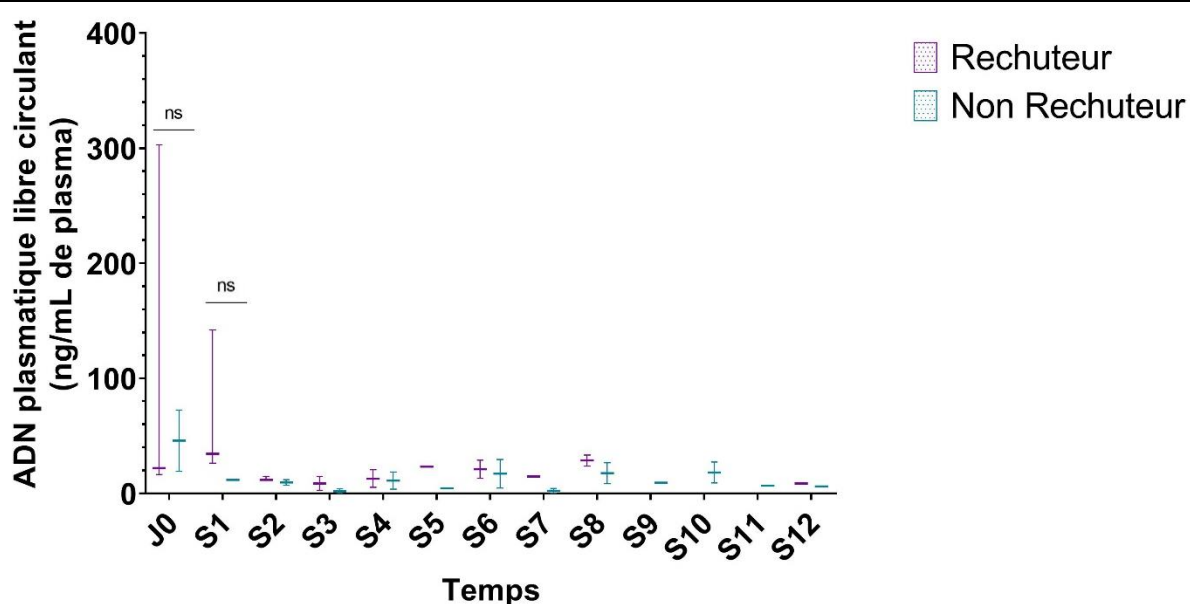


Figure 56. ADN plasmatique libre circulant selon le statut rechuteur ou non rechuteur

Les figures 57 et 58 illustrent deux exemples où le dosage d'ADN plasmatique libre circulant semble être intéressant pour prédire la rechute avant que le TEP scanner ne se positive.

La patiente n° 11 présentait un taux d'ADN plasmatique libre circulant faible au moment de l'injection de CAR T-cells. À partir de la troisième semaine, on observe une ascension régulière du taux d'ADN plasmatique libre circulant, dépassant même celui observé à J0. Le TEP scanner réalisé à J30 après injection (point d'évaluation S4) retrouvait une réponse dissociée, raison pour laquelle elle a débuté un traitement de rattrapage. Dans cet exemple, la hausse de l'ADN plasmatique libre circulant précède la confirmation de la rechute en imagerie.

Le patient n° 5 avait un taux d'ADN plasmatique libre circulant très élevé au moment de l'injection de CAR T-cells. Dès la première semaine post injection, ce taux chute de manière très importante et reste bas jusqu'à deux mois après injection. Ceci est en concordance avec l'obtention de la rémission complète sur le TEP scanner réalisé à M1. À partir de M2, le patient voit réapparaître une baisse d'acuité visuelle, qui existait avant injection et qui était en lien avec une localisation oculaire du lymphome B diffus à grandes cellules. Une ponction de chambre antérieure a été réalisée confirmant la rechute oculaire du lymphome puisque le

taux d'IL-10 était très élevé. Cependant, le TEP scanner réalisé à M2 ne retrouvait pas d'hypermétabolisme systémique ou oculaire. Le patient a débuté un traitement de rattrapage par injections intravitréennes et intrathécales de Méthotrexate. À M3, le TEP scanner met en évidence l'apparition d'hypermétabolismes ganglionnaires suspects de rechute systémique, ce qui est confirmé au TEP scanner réalisé à M4 et le patient débute alors un traitement de rattrapage de deuxième ligne par Rituximab-Revlimid. Parallèlement, le taux d'ADN plasmatique libre circulant à M4 augmente fortement comparativement à celui de M2 et avoisine 200 ng/mL de plasma. Le patient n'a malheureusement pas eu de dosage d'ADN plasmatique libre circulant entre M2 et M4 mais la courbe ci-dessous suggère qu'un dosage réalisé dans cette période aurait pu constituer un argument supplémentaire en faveur de la rechute avant que le TEP scanner ne se positive.

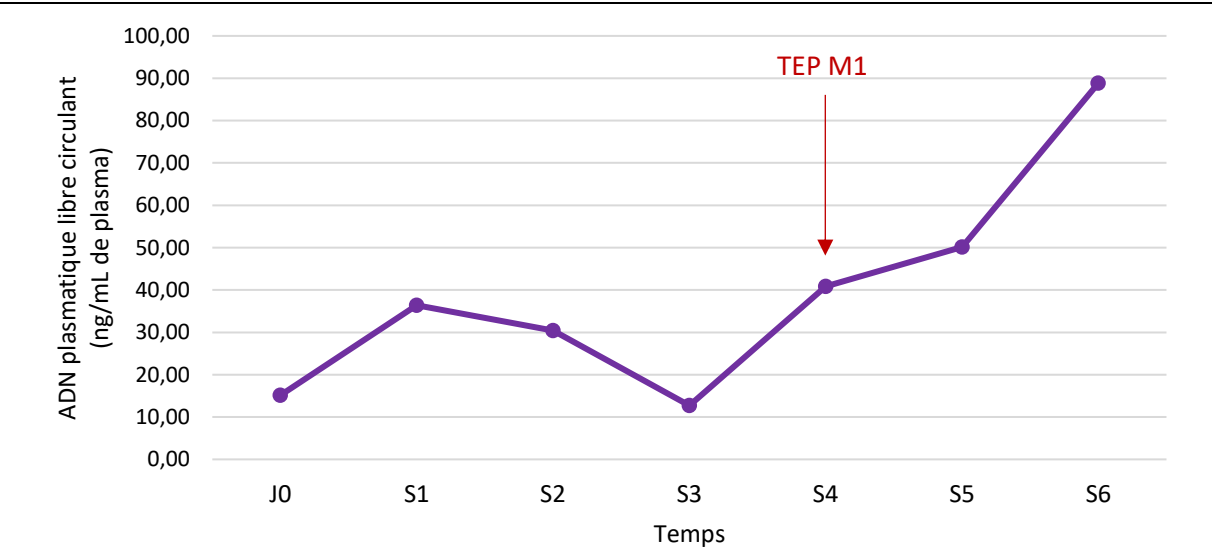


Figure 57. Intérêt de l'ADN plasmatique libre circulant : exemple du patient n°11

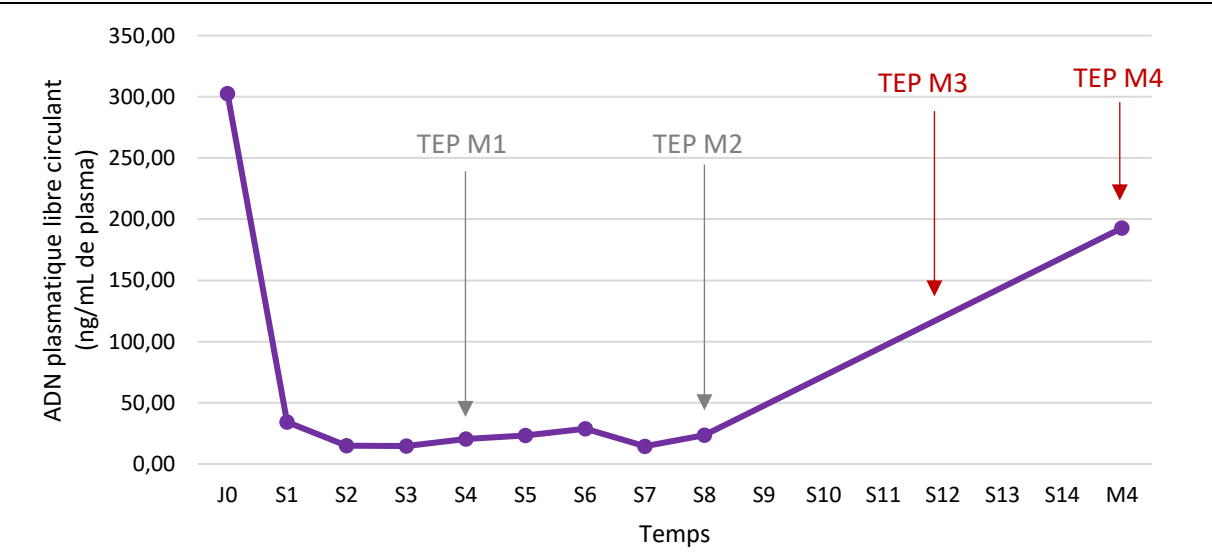


Figure 58. Intérêt de l'ADN plasmatique libre circulant : exemple du patient n°5

EXOSOMES

Le dosage de PD-L1 et Hsp 70 dans les exosomes a été effectué chez seulement deux patients de la cohorte. Les résultats sont présentés en figures 59 et 60.

Concernant le patient n° 11, on note une ascension des taux de PD-L1 et d'Hsp 70 au moment de la lymphodéplétion, dans un contexte de progression lymphomateuse malgré chimiothérapie de Bridge, confirmée par TEP scanner. Après lymphodéplétion, les deux taux diminuent puis le taux de PD-L1 connaît une seconde ascension concomitante de la survenue de toxicité spécifique (CRS de grade 1 et ICANS de grade 4). À M1, les taux de PD-L1 et d'Hsp 70 sont toujours élevés alors que le TEP scanner met en évidence une réponse dissociée pour laquelle la patiente a débuté un traitement de rattrapage.

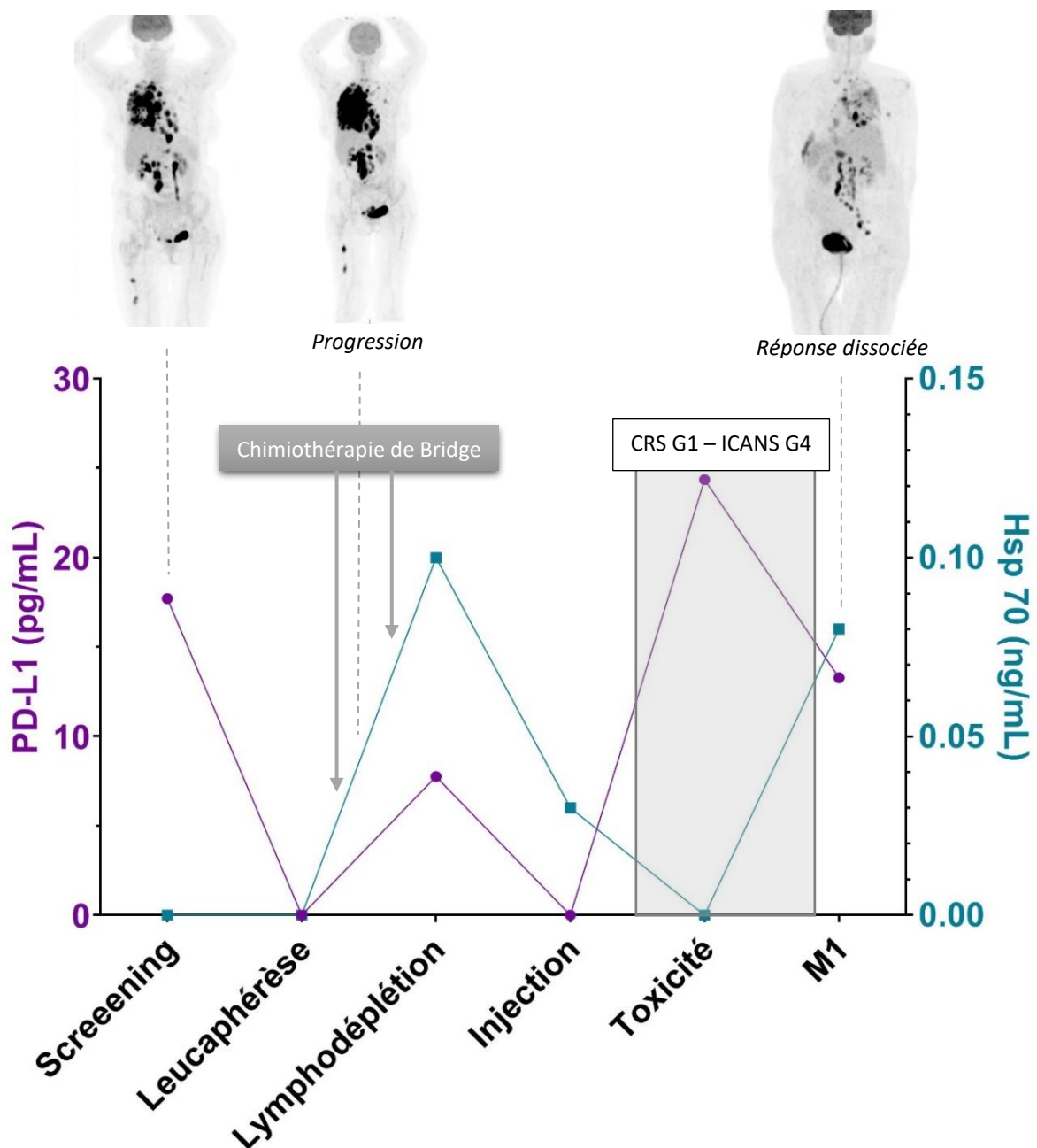


Figure 59. Dosage de PD-L1 et Hsp 70 dans les exosomes : exemple du patient n°11

Concernant le patient n° 3, on observe une ascension du taux de PD-L1 avant lymphodéplétion dans un contexte de progression tumorale comparativement au syndrome tumoral présenté à l'inclusion. Les taux de PD-L1 et Hsp 70 augmentent lors de survenue de toxicité spécifique (CRS de grade 2) puis diminuent à M1, ce qui est concomitante de l'obtention d'une rémission complète au TEP scanner.

Ces exemples semblent suggérer que le dosage de PD-L1 et Hsp 70 peuvent avoir un intérêt pour la prédiction de la toxicité spécifique induite par CAR T-cells et la rechute après traitement.

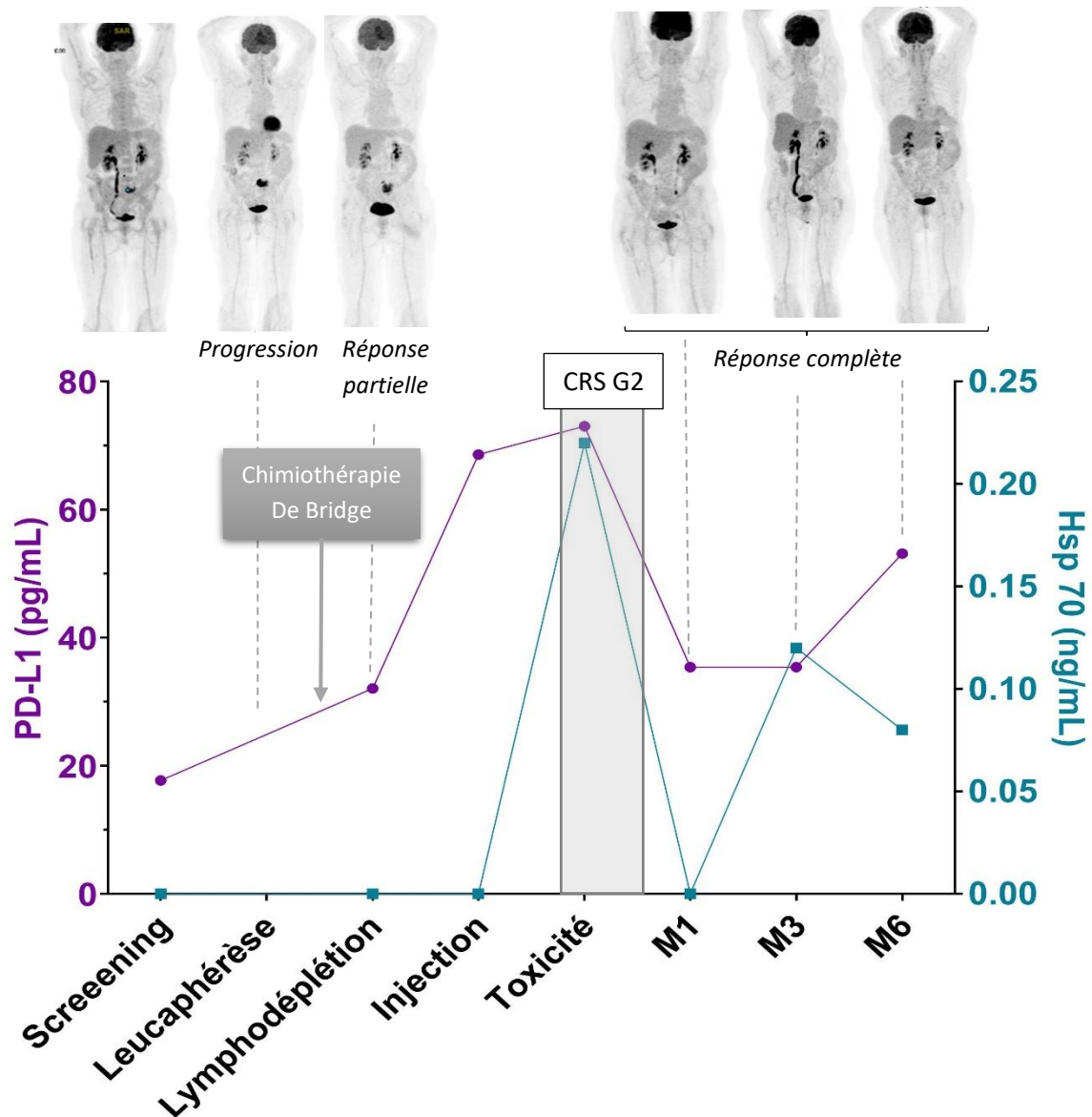


Figure 60. Dosage de PD-L1 et Hsp 70 dans les exosomes : exemple du patient n°3

DISCUSSION

EFFICACITE

Cette étude rapporte l'expérience dijonnaise de l'utilisation de CAR T-cells anti-CD19 chez les patients traités pour un lymphome B agressif (lymphome B diffus à grandes cellules, lymphome folliculaire transformé ou lymphome à cellules du manteau) entre janvier 2020 et avril 2021. Il s'agit de la première étude de ce type menée à Dijon.

Dans notre cohorte, les taux de patients en rémission complète et en rechute à l'issue du suivi étaient respectivement de 33 et 66 %. Pour rappel, il s'agissait de patients lourdement traités et pour une majorité d'entre eux n'ayant jamais obtenu de réponse à la chimiothérapie. Le meilleur taux de réponse globale et le meilleur taux de rémission complète sont identiques et valent 71 % (10/14 patients, 1 patient étant décédé avant d'avoir pu passer une évaluation par TEP scanner), puisque l'ensemble des patients ayant atteint une rémission partielle au TEP scanner à M1 ont converti leur réponse en rémission complète. Dans les études ZUMA-1 (70) et TRANSCEND (22), le meilleur taux de réponse globale obtenu était de 80 %, alors qu'il était de 52 % dans JULIET (20) et de 93 % dans ZUMA-2. Ces mêmes études retrouvaient un meilleur taux de réponse complète de respectivement 58 %, 55 %, 40 % et 67 %. On observe ainsi que notre cohorte présente un taux de réponse globale légèrement inférieur par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature mais un taux de réponse complète supérieur.

Ceci est corrélé au fait que la survie sans progression médiane soit également inférieure à ce qui est retrouvé dans la littérature. En effet, dans notre étude, avec un suivi médian de 10 mois, la survie sans progression médiane est de 3,11 mois alors qu'elle est voisine de 6 mois dans les études ZUMA-1 et TRANSCEND, et non atteinte dans l'étude ZUMA-2. Seule l'étude JULIET retrouve une survie sans progression médiane de 3 mois.

Plusieurs pistes peuvent expliquer ce moindre taux de réponse comparativement aux essais princeps. En effet, les caractéristiques des patients inclus dans notre cohorte diffèrent de celles des études ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND puisque les patients inclus à Dijon sont plus âgés avec un âge médian de 66 ans et 75 % des patients ayant un âge ≥ 65 ans contre 23 à 36 % dans les essais ; ils ont plus fréquemment une altération de l'état général comme en témoigne le statut ECOG qui était conservé entre 0 et 1 dans 56 % des cas, contre 93 à 100 % des patients inclus dans la littérature ; ils sont plus souvent chimio-réfractaires puisque 75 % d'entre eux étaient réfractaires primaires contre 26 à 44 % dans la littérature. Cette chimio-résistance était illustrée par la nécessité d'utilisation d'au moins deux lignes de chimiothérapie de Bridge dans la majorité des cas (66 % des patients), ce qui ne permettait pas de contrôler le syndrome tumoral puisque 67 % des patients sont en progression sur le TEP scanner réalisé avant lymphodéplétion. Par ailleurs, 40 % des patients ont une masse Bulky > 5 cm et un tiers un volume métabolique tumoral ≥ 80 mL avant lymphodéplétion. Vercellino et al (38) ont récemment démontré que cette dernière caractéristique était un facteur de risque de rechute, notamment de rechute précoce dans les trois premiers mois chez les patients traités par CAR

T-cells. Enfin, on observe que notre cohorte présente d'autres facteurs qui ont été rapportés comme facteurs de risque de rechute chez les patients traités par CAR T-cells tels qu'un taux de LDH élevés (63 % des patients), un taux de CRP > 30 mg/L à J0 (38 % des patients) et une atteinte extranodale ≥ 2 avant lymphodéplétion (33 % des patients). L'ensemble de ces facteurs peuvent expliquer le taux de rechute plus important dans notre cohorte.

Comme rapporté dans les essais ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND, les rechutes surviennent majoritairement dans les trois premiers mois après injection : dans notre cohorte, 78 % des patients ont rechuté durant cet intervalle et seuls deux patients ont rechuté après trois mois, l'un à 9 mois, l'autre à 15 mois. Ceci suggère que l'obtention d'une réponse à trois mois est habituellement durable.

Concernant les patients ayant rechuté, le traitement de rattrapage le plus utilisé était l'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20 (RITUXIMAB) associé à un immunomodulateur (REVLIMID). Cependant, peu de patients obtiennent une réponse avec cette association de molécules. En effet, seul un patient est actuellement en rémission complète après 4 cycles de RITUXIMAB-REVLIMID (R2), ce qui correspond à 14 % des patients ayant été exposés à cette ligne de rattrapage. Ceci peut être expliqué par la perte d'expression de CD20 en immunohistochimie qui a été mise en évidence dans 40 % des biopsies effectuées à la rechute après injection de CAR T-cells. A noter que les deux patients qui ont reçu un anti-PD1 en traitement de rattrapage éventuellement associé à un anticorps monoclonal anti-CD79b ont obtenu une rémission complète. Malheureusement, la recherche d'expression de CD79b en immunohistochimie sur les biopsies effectuées à la rechute après injection de CAR T-cells de ces deux patients n'a pas été réalisée. Ces résultats suggèrent que l'utilisation d'anticorps anti-PD1 pourrait être plus efficace dans le traitement des rechutes post CAR T-cells, mais restent à confirmer sur de plus gros effectifs.

Dans notre étude la survie globale médiane était non atteinte, comme dans l'essai ZUMA-1 alors qu'elle était de 11,7 et 21,1 mois dans les études JULIET et TRANSCEND. La survie globale à 12 mois était de 64 % soit supérieur à celles retrouvées dans la littérature qui étaient comprise entre 49 à 60 %. Un suivi médian encore trop faible de seulement 10 mois peut expliquer cette différence. Pour exemple, le suivi médian dans l'essai JULIET était de 14 mois et de 27 mois dans ZUMA-1.

PREDICTION DE LA RECHUTE

Le TEP scanner est aujourd'hui un examen fondamental pour diagnostiquer la rechute des patients atteints d'un lymphome. Alors que le Gold standard repose sur le calcul du delta SUV max entre deux examens, le calcul conjoint du TMTV41% semble intéressant.

En effet, chez les patients présentant de faibles hypermétabolismes au TEP scanner, le calcul du volume métabolique tumoral est plus précis et permet de mieux appréhender la variation du syndrome tumoral d'un examen à l'autre.

De plus, bien que notre cohorte soit de faible effectif, elle confirme les résultats publiés en décembre 2020 par Vercellino et al sur l'intérêt du TMTV41% dans la prédiction du risque de rechute et de décès après injection de CAR T-cells, puisqu'un volume ≥ 80 mL avant injection était statistiquement associé à un risque de rechute précoce dans les 3 mois et un risque de décès. L'absence d'association statistique sur le risque de rechute globale est probablement liée à un manque de puissance de notre cohorte.

D'autre part le calcul du TMTV41% (avec un seuil de 80 mL) en association avec le nombre d'atteintes extranodales (≥ 2) sur le TEP scanner réalisé avant lymphodéplétion sont des outils simples permettant de discriminer les patients selon leur pronostic. En effet, cela permet de distinguer trois groupes pronostiques tant en survie sans progression qu'en survie globale selon la présence de 0, 1 ou 2 facteurs. On peut opposer les patients ne présentant aucun facteur de mauvais pronostic pour lesquels la survie sans progression médiane est supérieure à 1 an et la survie globale médiane non atteinte, de ceux présentant aux moins 1 facteur pour lesquels les survies sans progression et globale médianes sont inférieurs à 3 mois. Cet outil simple permet d'identifier les patients qui bénéficieront le plus d'un traitement par CAR T-cells.

Cependant le calcul de ce score pronostique est basé sur des facteurs dont l'évaluation s'effectue après la réalisation de la leucaphérèse et non pas à l'inclusion, ce qui ne permet pas d'exclure d'emblée les patients de mauvais pronostic. En cas d'identification de ces facteurs de mauvais pronostic avant lymphodéplétion, il semble difficile d'envisager la décision de ne pas injecter les CAR T-cells une fois la leucaphérèse effectuée et le médicament disponible.

L'évaluation du TMTV41% à l'inclusion peut être une piste afin de détecter dès l'inclusion les patients qui ne bénéficieront pas de l'injection par CAR T-cells. En effet, bien qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative dans notre cohorte entre les taux médians de TMTV41% entre les patients rechuteurs des patients non-rechuteurs, il existe une différence statistiquement significative entre les médianes de TMTV41% des patients décédés après injection de ceux toujours vivants à la fin du suivi. Dans notre cohorte, un TMTV41% > 188 mL à l'inclusion permet de prédire le décès post-injection avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 90 %.

Une approche combinée se basant sur les deux seuils de TMTV41% rapportés dans notre étude (188 mL sur le TEP scanner d'inclusion et 80 mL sur le TEP scanner avant lymphodéplétion) permet de distinguer les patients en trois groupes pronostiques selon la présence de 0, 1 ou 2 facteurs. Les patients de faible volume métabolique tumoral aux deux points d'évaluation ont des survies sans progression et globale médiane non atteinte ainsi qu'une SSP et SG à 6 mois de 100%. Les patients avec de forts volumes métaboliques tumoraux à l'inclusion et avant lymphodéplétion ont des survies sans progression et globale médianes de 1 mois.

Ainsi, le calcul du TMTV41% sur TEP scanner est un outil intéressant tant pour contribuer à la décision d'inclusion du patient dans un programme CAR T-cells que pour réalisation du suivi après traitement. L'utilisation des deux seuils de 188 mL à l'inclusion et 80 mL avant

lymphodéplétion sont des outils simples permettant de mieux sélectionner les patients et surtout d'exclure les patients qui ne bénéficieront pas du traitement et ceci dès l'inclusion. Il semble nécessaire de poursuivre ce travail afin de confirmer ces résultats sur de plus gros effectifs.

Seuls 6 patients de notre cohorte ont eu une évaluation du taux d'ADN plasmatique libre circulant. Ce manque de puissance ne permet pas de conclure à une association statistique entre le taux d'ADN plasmatique libre circulant et le statut rechuteur ou non-rechuteur. Cependant, il semble y avoir une tendance à ce que le taux d'ADN plasmatique libre circulant soit plus élevé chez les patients rechuteurs comparativement aux autres, le jour de l'injection de CAR T-cells et une semaine après injection. Cette tendance doit être confirmée par le dosage de l'ADN plasmatique libre circulant chez les autres patients de la cohorte. En cas d'association statistique, cela permettrait de déterminer un seuil permettant d'identifier les patients les plus à risque de rechute et ainsi renforcer la surveillance dans cette population.

De même, seuls 2 patients ont eu un dosage de PD-L1 et d'Hsp70 dans les exosomes sanguins. Cela ne permet pas de conclure de manière formelle, mais il semblerait y avoir une corrélation entre les taux de ces protéines et la réponse à M1. Ceci reste à confirmer avec un plus grand nombre d'échantillons.

À l'avenir, il semble intéressant de comparer les performances du dosage de l'ADN plasmatique libre circulant à celles du calcul du TMTV41%, et pourquoi pas envisager une approche multiparamétrique combinée basée sur ces deux outils pour prédire au mieux la rechute après injection de CAR T-cells. De plus se pose la question de préciser la place du dosage de PD-L1 et d'Hsp70 dans les exosomes sanguins. D'autres pistes comprennent le monitoring en biologie moléculaire de mutations de l'ADN tumoral circulant (ctDNA) (42) présentes à l'inclusion soit par NGS soit par PCR digitale telles que MYD88 L265P, techniques difficilement réalisables en routine en temps réel à l'heure actuelle ; le dosage d'IL-10 plasmatique pour le diagnostic de rechute post CAR T-cells. En effet ce dernier biomarqueur rapporté au taux d'IL-6 de l'humeur aqueuse ou vitrée, est d'ores et déjà utilisé dans le diagnostic des lymphomes B diffus à grandes cellules de localisation oculaire (71–73) ou dans celui des lymphomes B cérébraux (74), lorsqu'une biopsie n'est pas envisageable. Plusieurs études ont montré que des taux plus élevés d'IL-10 plasmatique sont retrouvés chez les patients présentant des lymphomes B diffus à grandes cellules plus agressifs, se traduisant par un taux de rémission complète et une survie sans progression moins importants dans cette population (75–78). Ceci suggère que le dosage d'IL-10 plasmatique pourrait être intéressant dans la prédiction des rechutes de lymphome B diffus à grandes cellules.

TOXICITE SPECIFIQUE

Dans notre cohorte, 87 % des patients ont présenté un CRS, dont 6 % de grade ≥ 3 . Les essais ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND rapportent entre 35 et 93 % de CRS, dont 1 à 22 % de grade ≥ 3 . Comme dans la littérature, la survenue d'un CRS avait lieu au cours des premiers jours après injection de CAR T-cells. Dans la majorité des cas, celui-ci était réversible après administration de corticostéroïdes et Tocilizumab. Cependant 1 patient est décédé d'un CRS de grade 4 ayant nécessité son admission en réanimation.

Par ailleurs, 60 % des patients ont présenté une toxicité neurologique, dont 40 % de grade ≥ 3 . Dans les essais ZUMA-1, JULIET, TRANSCEND il est rapporté entre 19 à 64 % de toxicité neurologique, dont 12 à 28 % de grade ≥ 3 . Ainsi un taux plus important de toxicité neurologique notamment de toxicité grave est observé dans notre cohorte. Les hypothèses pour expliquer cette différence sont une plus grande survenue d'ICANS en cas d'atteinte neuroméningée lymphomateuse au moment de l'injection, en effet deux des trois patients ayant une atteinte neuroméningée ont présenté un ICANS ; un taux élevé de CAR T-cells injectés pourrait favoriser la survenue d'une toxicité neurologique, puisque tous les patients dont le dosage des CAR T-cells dans la poche d'injection était > 70 % ont présenté une toxicité neurologique ; enfin, les patients présentant un syndrome tumoral important au moment de la réinjection pourraient développer plus volontiers une toxicité neurologique puisque la majorité des patients de notre cohorte ayant présenté un ICANS avait un TMTV41% ≥ 80 mL, bien qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative.

À noter que le dosage de CAR T-cells dans le LCR a été réalisé chez six des neuf patients ayant présenté une toxicité neurologique et est revenu positif pour l'ensemble des patients avec un taux compris entre 9,1 et 93 %, suggérant une toxicité directe des CAR T-cells sur le système nerveux central après passage de la barrière hémato-méningée.

Par ailleurs l'ascension parfois très élevée du taux de CAR T-cells sanguins est statistiquement associée à la survenue d'un ICANS. À noter que cette association n'est pas retrouvée pour le CRS. Ceci s'explique par un faible nombre de patients n'ayant pas présenté de CRS et dont les dosages journaliers du taux de CAR T-cells sanguins étaient disponibles (un seul patient dans notre cohorte).

Tous les patients ont observé une restauration ad integrum de l'état neurologique après traitement. Aucun décès par toxicité neurologique n'a été rapporté dans notre cohorte.

À noter qu'au syndrome de lyse tumoral n'a été observé dans notre cohorte.

PREDICTION DE LA TOXICITE SPECIFIQUE

Dans notre étude, aucun marqueur biologique (CRP, PCT, ferritine, triglycérides, fibrinogène, lactate, cytokines plasmatiques IL-1bêta, IL-6, IL-10, IL-18) n'était statistiquement associé au risque de survenue d'un CRS. Cela peut s'expliquer par le faible effectif des patients n'ayant pas présenté de CRS et ayant eu un monitoring des biomarqueurs biochimiques et cytokiniques (un seul patient dans notre cohorte).

Cependant plusieurs biomarqueurs sont prédictifs de survenue de toxicité neurologique.

En effet, durant les 5 premiers jours après injection, les taux de CRP et PCT sont plus élevés chez les patients qui vont développer un ICANS comparativement aux autres. Ceci est confirmé par la mise en évidence de seuils de CRP dans les 4 premiers jours après injection, permettant de prédire la survenue d'un ICANS et même d'un ICANS sévère de grade ≥ 3 aux jours 3 et 4 ; ainsi qu'un seuil de PCT à J5. Le seuil le plus intéressant semble être celui à J2 post-injection où un taux de CRP $> 15,2$ mg/L prédit la survenue d'un ICANS avec une sensibilité et une spécificité de 100 %. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que la toxicité neurologique survient en médiane au 6^e jour après injection ce qui permettrait de dépister cette complication avant sa survenue.

Un autre biomarqueur particulièrement intéressant est la ferritine. En effet, il s'agit de celui qui présente le plus grand nombre de jours où les médianes des patients présentant un ICANS diffèrent significativement comparativement à ceux ne développant pas de toxicité neurologique. Tant pour la CRP que pour la ferritine, ces résultats d'association statistiquement significative avec la survenue d'un ICANS avaient déjà été avancés dans d'autres études (36,79). Le seuil de 2000 $\mu\text{g/L}$ 24 h avant la survenue d'un ICANS avait même été avancé comme prédictif de la survenue d'une neurotoxicité sévère. Dans notre cohorte cette valeur seuil n'est pas retrouvée, mais un taux de ferritine supérieur à 1294 $\mu\text{g/L}$ à J5 (soit en moyenne 24 h avant survenue d'un ICANS dont le délai médian de survenue est de 6 jours après injection), est associé à la survenue d'une neurotoxicité. La poursuite de ce travail sur un plus grand effectif permettrait de mieux préciser les seuils prédictifs de toxicité, notamment sévère.

Le dosage des triglycérides peut également être une piste pour la prédiction de survenue d'un ICANS. Cependant, les seuils statistiquement significatifs retrouvés dans notre cohorte sont un peu tardifs puisque situés à J7 et J9 alors qu'en médiane la toxicité neurologique survient à J6.

L'intérêt du lactate artériel dans la prédiction du risque d'ICANS n'a pas encore été rapporté dans la littérature. L'utilisation de ce biomarqueur semble intéressante puisque des valeurs seuil sont retrouvées à J3 et J5, soit avant la survenue d'un ICANS. Cependant, sa plus grande difficulté de réalisation avec la nécessité de réalisation de gaz du sang artériel, n'en fait pas un marqueur de choix pour la prédiction de survenue d'une toxicité neurologique.

Enfin le marqueur biochimique qui semble avoir le moins d'intérêt est le fibrinogène. Bien qu'une baisse du fibrinogène soit observée entre les médianes des patients présentant une

toxicité neurologique comparativement aux autres, comme rapporté dans certaines études (37), celle-ci ne survient qu'après le début des premiers symptômes de neurotoxicité et la mise en place d'un traitement par anakinra. Or, la survenue d'une hypofibrinogénémi est un effet indésirable connu de ce médicament. En effet, IL-1 inhibe la transcription du fibrinogène et donc sa production, via PGE2 (80). L'anakinra neutralise l'activité biologique d'IL-1 par inhibition compétitive de la liaison d'IL-1 à son récepteur IL-1R1. Cependant, cela n'a pas d'effet sur l'interaction entre IL-1 et PGE2. Après administration d'anakinra, IL-1 ne peut plus se fixer à son récepteur et agit donc préférentiellement avec PGE2, ce qui explique la baisse du fibrinogène après administration du médicament.

Le dosage d'IL-1 β plasmatique n'est pas revenu contributif dans notre étude puisqu'il dépassait rarement le seuil supérieur de la norme.

L'évaluation d'IL-6, IL-10 et IL-18 plasmatique comme facteurs de prédiction d'un CRS de grade 3 – 4 a été limitée, comme pour le dosage des marqueurs biochimiques sanguins, par le faible nombre de patients n'ayant pas présenté de CRS sévère (1 patient).

En revanche, pour chacune de ces trois cytokines plasmatiques, il a été retrouvé une différence statistiquement significative entre les taux médians chez les patients présentant une toxicité neurologique comparativement aux autres dans des délais très précoces puisque systématiquement avant J6, ce qui en fait des biomarqueurs de choix pour la prédiction d'un ICANS. De même de nombreuses valeurs seuil pour ces trois biomarqueurs ont été retrouvées comme statistiquement significatives dans la première semaine après injection. La poursuite de ce travail sur de plus grands effectifs est nécessaire afin de déterminer un modèle prédictif d'ICANS combinant ces trois cytokines, utilisable en routine.

La figure 61 représente l'ensemble des paramètres biochimiques sanguins et cytokiniques plasmatiques pour lesquels des seuils prédictifs d'ICANS ou d'ICANS de grade ≥ 3 ont été retrouvés comme prédictifs de survenue de toxicité neurologique durant les deux premières semaines après injection de CAR T-cells.

A noter que nos résultats confirment les rôles connus d'IL-6 et IL-18. En effet, on observe une ascension d'IL-6 plasmatique quelques jours après celle de la CRP. Or IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire augmentant les taux de CRP, mais aussi de SAA, d'haptoglobine et de fibrinogène (81). De même on observe une ascension parallèle des taux d'IL-18 et de leucocytes, ce qui est cohérent avec les données de la littérature rapportant un effet stimulateur de GM-CSF de la part d'IL-18 (82).

Une limitation majeure de notre étude pour la mise en évidence de facteurs prédictifs de toxicité spécifique est le faible effectif de la cohorte. En effet, le recrutement a été impacté par la pandémie à SARS-Cov2, puisque l'inclusion des patients a été réalisée de manière concomitante entre janvier 2020 à avril 2021. Il est nécessaire de poursuivre ce travail afin d'augmenter le nombre de patients inclus et ainsi de préciser les résultats concernant la survenue d'une toxicité neurologique, ainsi que de déterminer si les biomarqueurs étudiés sont prédictifs de survenue d'un CRS.

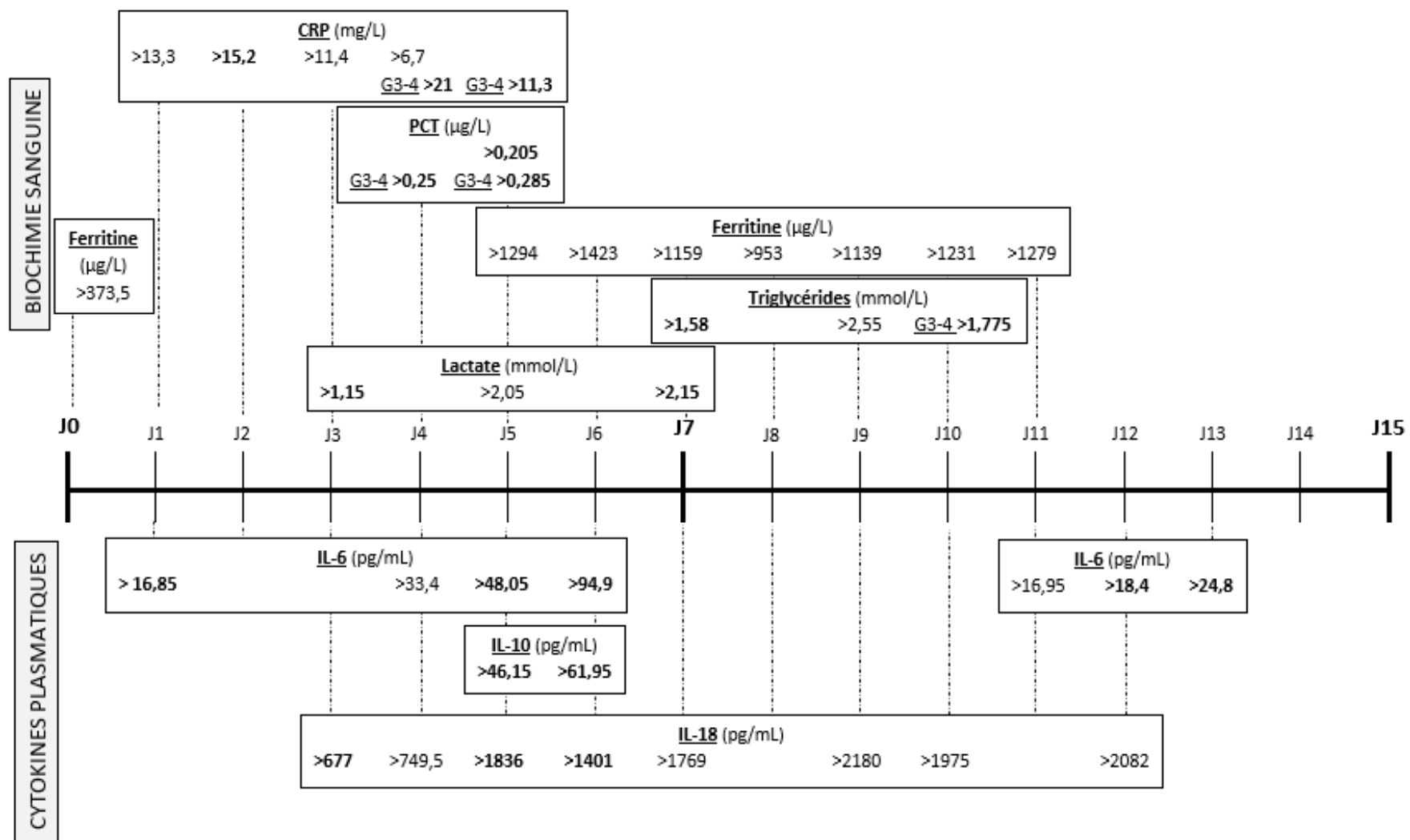


Figure 61. Diagramme de paramètres biochimiques sanguins et cytokiniques plasmatiques prédictifs de survenue d'ICANS et d'ICANS de grade ≥ 3
 En gras, sont représentés les seuils dont les sensibilité et spécificité sont de 100%.

MONITORING DU TAUX DE CAR T-CELLS APRES INJECTION

Le dosage des CAR T-cells par techniques de cytométrie en flux et par PCR digitale montre des profils identiques à l'exception de quelques points ne correspondant à aucun évènement clinique. Ceci confirme la possibilité d'utiliser en routine la technique de cytométrie en flux pour le dosage des CAR T-cells que ce soit dans le sang ou dans les autres liquides biologiques (LCR, liquide pleural, liquide d'ascite...), permettant un rendu des résultats en quelques heures.

Contrairement aux essais JULIET et ZUMA-1, on ne retrouve pas de différence entre les médianes des pics de CAR T-cells sanguins observés dans les 30 premiers jours chez les patients rechuteurs comparativement aux non-rechuteurs. Ces résultats ont récemment été reconfirmés puisqu'une nouvelle étude (83) a montré que les patients traités par CAR T-cells pour une LAL, étant toujours en réponse à l'issue du suivi (suivi médian de 29 mois dans ce travail), avaient présenté un pic de lymphocytes au cours du premier mois post injection plus important que les patients ayant rechuté. De plus, un taux de lymphocytes supérieur à $857/\text{mm}^3$ avait une sensibilité de 75 % et une spécificité de 85 % de distinguer les patients non-rechuteurs des rechuteurs. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans notre cohorte puisqu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les médianes des pics de CAR T-cells sanguins selon le statut rechuteur ou non. De plus, il semble y avoir un taux de CAR T-cells sanguins plus important chez les patients rechuteurs comparativement aux autres sur les deux premières semaines après injection avant que cette tendance ne s'inverse. La poursuite de l'étude du taux de CAR T-cells sanguins par cytométrie de flux sur de plus grands effectifs est nécessaire. Le manque de puissance de notre étude est l'hypothèse principale pour expliquer cette différence de résultats entre notre cohorte et les données rapportées dans la littérature.

Enfin une différence statistiquement significative est observée entre la médiane du pic des patients présentant un ICANS comparativement à ceux ne présentant pas de toxicité neurologique. Une valeur seuil de $234,7/\text{mm}^3$ permettait de distinguer les patients qui auront un ICANS avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 75 %. Ceci est une autre piste à explorer pour la prédiction de la survenue d'ICANS.

Concernant la survenue d'un CRS, aucune différence statistique n'était retrouvée due à un manque de puissance statistique de notre étude.

TOXICITE INFECTIEUSE

Avant même l'injection de CAR T-cells, le taux d'infections rapporté dans notre cohorte était élevé à 63 %, témoignant du degré d'immunosuppression de ces patients multitraités. Cependant le profil des infections observées change en fonction de la période.

Avant injection, les infections bactériennes prédominent (56 %), probablement en lien avec la neutropénie de courte durée observée après chimiothérapie de Bridge. En effet, 94 % des patients de notre cohorte ont reçu une chimiothérapie de Bridge entre l'aphérèse et la lymphodéplétion du fait d'un syndrome tumoral évolutif. Les infections virales sont également très fréquentes sur cette période (31 %) et comprennent majoritairement des infections à virus respiratoires et les réactivations CMV. Ceci témoigne de la lymphopénie T bien connue chez les patients d'hématologie. On a d'ailleurs observé une conversion sérologique de toxoplasmose sur cette période. En revanche il est noté très peu d'infections fongiques (13 %), probablement du fait de neutropénie de trop courte durée.

Après injection de CAR T-cells, le profil des infections évolue. En effet, bien que les infections bactériennes restent stables à 57 %, le nombre d'infections virales et fongiques augmente nettement (respectivement 64 et 43 %). Cette modification de profil infectieux est en lien avec la neutropénie secondaire à la lymphodéplétion qui est en médiane de 7 jours mais peut parfois durer jusqu'à 16 jours, ainsi que la neutropénie chronique de grade III-IV développée chez 86% des patients et nécessitant l'administration de facteurs de croissance granulocytaires. Enfin, la lymphopénie T est probable aggravée après injection de CAR T-cells par l'administration de corticostéroïdes à fortes doses dans le cadre de la survenue d'un CRS ou un ICANS. En effet, 85 % des patients reçoivent en médiane 185 mg de dexaméthasone durant leur hospitalisation. Ceci peut expliquer l'émergence d'infections virales atypiques comme les infections urinaires à BK virus.

On peut noter que malgré l'apparition d'une hypogammaglobulinémie chez 93 % des patients, qui n'était pas préexistante chez 50 % d'entre eux, cela ne semble pas affecter le profil infectieux. En effet, il n'est pas observé plus d'infections à germes encapsulés ou d'infections à virus respiratoires.

THESE SOUTENUE PAR MME AMANDINE DURAND

CONCLUSIONS

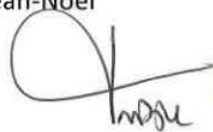
Ce travail mené sur 15 patients est avant tout un retour d'expérience sur les premiers patients traités par CAR T-cells dans le service d'hématologie du CHU de Dijon. Il s'agit du premier travail du genre réalisé dans ce centre et contribue à l'amélioration des pratiques loco-régionales.

Le traitement par CAR T-cells est une option thérapeutique attrayante car elle repose sur la restauration de l'immunité cellulaire T, chez des patients au pronostic sombre du fait d'un lymphome bien souvent multitraité et chimio-réfractaire. En effet, à 10 mois de suivi médian, 33% des patients sont en rémission complète, une réponse qui n'avait jamais été obtenue pour la majorité d'entre eux. Le meilleur taux de réponse globale et de réponse complète est de 71%, témoignant de l'efficacité de cette thérapeutique. Cependant, une meilleure sélection des patients est nécessaire afin d'exclure en amont les patients les plus graves qui ne bénéficieront pas du traitement. Le calcul du TMTV41% sur le TEP scanner semble s'imposer comme le meilleur outil pour la prédiction des rechutes ou des décès après injection. Une approche combinée avec l'ADN plasmatique libre circulant semble prometteuse pour la détection des rechutes notamment précoces. De plus, le dosage répété de biomarqueurs tels que la CRP, la PCT, la ferritine, mais aussi les cytokines plasmatiques de type IL-6, IL-10 et IL-18 durant les deux premières semaines après injection permet de prédire la survenue d'une toxicité spécifique notamment neurologique.

La poursuite de ce travail sur de plus grands effectifs est nécessaire afin de confirmer ces résultats préliminaires et de préciser la place de nouveaux biomarqueurs tels que le dosage de PD-L1 et d'Hsp70 par analyse des exosomes plasmatiques.

Le Président du jury,

Pr. BASTIE Jean-Noël



Professeur Jean-Noël BASTIE
Hématologie Clinique
C.H.U. - PPLV
21079 DIJON Cedex
n° FINESS 210987558

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 26 MAI 2021
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

BILBIOGRAPHIE

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
2. Sandra Le Guyader-Peyrou, Gautier Defossez, Emmanuelle Dantony, Morgane Mounier, Edouard Cornet, Zoé Uhry, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. juill 2019;
3. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleccek B, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol*. août 2014;15(9):931-42.
4. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:498-505.
5. Shipp. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma | NEJM [Internet]. 1993 [cité 21 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199309303291402>
6. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 20 sept 2010;28(27):4184-90.
7. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y, Carreras J, Akpek G, Aljurf MD, et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. nov 2014;20(11):1729-36.
8. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 19 oct 2017;130(16):1800-8.
9. Rubio M-T, Galaine J, Borg C, Daguindau É. Biologie, concepts et principes des CAR-T cells. *Bulletin du Cancer*. déc 2018;105:S135-46.
10. Brocker T. Chimeric Fv- ζ or Fv- ϵ receptors are not sufficient to induce activation or cytokine production in peripheral T cells. *Blood*. 1 sept 2000;96(5):1999-2001.
11. Savoldo B, Ramos CA, Liu E, Mims MP, Keating MJ, Carrum G, et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor–modified T cells in lymphoma patients. *J Clin Invest*. 2 mai 2011;121(5):1822-6.
12. Long AH, Haso WM, Shern JF, Wanhainen KM, Murgai M, Ingaramo M, et al. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. *Nature Medicine*. juin 2015;21(6):581-90.
13. Hombach A, Abken H. Costimulation by chimeric antigen receptors revisited the T cell antitumor response benefits from combined CD28-OX40 signalling. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 15 déc 2011;129:2935-44.
14. Enblad G, Karlsson H, Wikstrom K, Essand M, Savoldo B, Brenner MK, et al. Third Generation CD19-CAR T Cells for Relapsed and Refractory Lymphoma and Leukemia Report from the Swedish Phase I/IIa Trial. *Blood*. 3 déc 2015;126(23):1534-1534.
15. Schubert M-L, Schmitt A, Neuber B, Hückelhoven-Krauss A, Kunz A, Wang L, et al. Third-Generation CAR T Cells Targeting CD19 Are Associated with an Excellent Safety Profile and Might Improve Persistence of CAR T Cells in Treated Patients. *Blood*. 13 nov 2019;134(Supplement_1):51-51.

16. Zhao X, Yang J, Zhang X, Lu X-A, Xiong M, Zhang J, et al. Efficacy and Safety of CD28- or 4-1BB-Based CD19 CAR-T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mol Ther Oncolytics*. 25 sept 2020;18:272-81.
17. Ying Z, He T, Wang X, Zheng W, Lin N, Tu M, et al. Parallel Comparison of 4-1BB or CD28 Co-stimulated CD19-Targeted CAR-T Cells for B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Molecular Therapy - Oncolytics*. 20 déc 2019;15:60-8.
18. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma | NEJM [Internet]. [cité 23 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1707447>
19. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. janv 2019;20(1):31-42.
20. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 3 janv 2019;380(1):45-56.
21. Inc MG. AN UPDATED ANALYSIS OF JULIET, A GLOBAL PIVOTAL PHASE 2 TRIAL OF... by Peter Borchmann [Internet]. [cité 23 déc 2020]. Disponible sur: <https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214521/peter.borchmann.an.updated.analysis.of.juliet.a.global.pivotal.phase.2.trial.html>
22. Abramson JS, Gordon LI, Palomba ML, Lunning MA, Arnason JE, Forero-Torres A, et al. Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL. *JCO*. 20 mai 2018;36(15_suppl):7505-7505.
23. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. déc 2008;8(12):958-69.
24. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 23 mars 2018;359(6382):1361-5.
25. Maude SL, Barrett D, Teachey DT, Grupp SA. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J*. avr 2014;20(2):119-22.
26. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. juill 2016;8(8):959-70.
27. 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.
28. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics*. 2016;3:16011.
29. Cytokine release syndrome associated with chimeric-antigen receptor T-cell therapy: clinicopathological insights | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [cité 24 déc 2020]. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/130/23/2569/36774/Cytokine-release-syndrome-associated-with-chimeric>
30. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 10 juill 2014;124(2):188-95.
31. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 29 août 2013;246:199-229.
32. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells - PubMed [Internet]. [cité 24 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025771/>

33. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma | NEJM [Internet]. [cité 23 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1914347>
34. Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, Melenhorst JJ, Maude SL, Frey N, et al. Identification of Predictive Biomarkers for Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov.* juin 2016;6(6):664-79.
35. Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood.* 23 nov 2017;130(21):2295-306.
36. Clinical presentation, management, and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T cells | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [cité 25 déc 2020]. Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/133/20/2212/273855/Clinical-presentation-management-and-biomarkers-of>
37. Inc MG. FIBRINOGEN AND FERRITIN MAY HELP TO DETECT SEVERE ICANS AT AN EARLY... by Dr. Pierre Sesques [Internet]. [cité 25 déc 2020]. Disponible sur: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/293729/pierre.sesques.fibrinogen.and.ferritin.may.help.to.detect.severe.icans.at.an.html>
38. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, Tessoulin B, Rossi C, D'Aveni-Piney M, et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Advances.* 12 nov 2020;4(22):5607-15.
39. Dercle L, Seban R-D, Lazarovici J, Schwartz LH, Houot R, Ammari S, et al. ¹⁸F-FDG PET and CT Scans Detect New Imaging Patterns of Response and Progression in Patients with Hodgkin Lymphoma Treated by Anti-Programmed Death 1 Immune Checkpoint Inhibitor. *J Nucl Med.* janv 2018;59(1):15-24.
40. Jahr S, Hentze H, Englisch S, Hardt D, Fackelmayer FO, Hesch R-D, et al. DNA Fragments in the Blood Plasma of Cancer Patients: Quantitations and Evidence for Their Origin from Apoptotic and Necrotic Cells. :8.
41. Scherer F, Kurtz DM, Newman AM, Stehr H, Craig AFM, Esfahani MS, et al. Distinct biological subtypes and patterns of genome evolution in lymphoma revealed by circulating tumor DNA. *Sci Transl Med.* 9 nov 2016;8(364):364ra155.
42. Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, Soo J, Craig AFM, Esfahani MS, et al. Circulating Tumor DNA Measurements As Early Outcome Predictors in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *JCO.* 20 août 2018;36(28):2845-53.
43. Kurtz DM, Esfahani MS, Scherer F, Soo J, Jin MC, Liu CL, et al. Dynamic Risk Profiling Using Serial Tumor Biomarkers for Personalized Outcome Prediction. *Cell.* 25 juill 2019;178(3):699-713.e19.
44. Assessment of the circulating cell-free DNA marker association with diagnosis and prognostic prediction in patients with lymphoma: a single-center experience | SpringerLink [Internet]. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-017-3043-5>
45. Aberrant methylation of cell-free circulating DNA in plasma predicts poor outcome in diffuse large B cell lymphoma - PubMed [Internet]. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27610206/>
46. Hohaus S, Giachelia M, Massini G, Mansueto G, Vannata B, Bozzoli V, et al. Cell-free circulating DNA in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Annals of Oncology.* 1 août 2009;20(8):1408-13.
47. Characteristics of anti-CD19 CAR T cell infusion products associated with efficacy and toxicity in patients with large B cell lymphomas | Request PDF [Internet]. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/344610690_Characteristics_of_anti-CD19_CAR_T_cell_infusion_products_associated_with_efficacy_and_toxicity_in_patients_with_large_B_cell_lymphomas

48. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor - PubMed [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6307529/>
49. van der Pol E, Böing AN, Harrison P, Sturk A, Nieuwland R. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. *Pharmacol Rev.* juill 2012;64(3):676-705.
50. Xu B, Wang T. Intimate cross-talk between cancer cells and the tumor microenvironment of B-cell lymphomas: The key role of exosomes. *Tumour Biol.* 1 juin 2017;39(6):1010428317706227.
51. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <http://europepmc.org/article/MED/19389847>
52. (PDF) Indirect activation of naive CD4+ T cells by dendritic cell-derived exosomes [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/11039627_Indirect_activation_of_naive_CD4_T_cells_by_dendritic_cell-derived_exosomes
53. Frontiers | Human B Cell-Derived Lymphoblastoid Cell Lines Constitutively Produce Fas Ligand and Secrete MHCII+FasL+ Killer Exosomes | Immunology [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00144/full>
54. TCR activation of human T cells induces the production of exosomes bearing the TCR/CD3/zeta complex - PubMed [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11907077/>
55. Immune surveillance properties of human NK cell-derived exosomes - PubMed [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22904309/>
56. Nilsson J, Skog J, Nordstrand A, Baranov V, Mincheva-Nilsson L, Breakefield XO, et al. Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer. *Br J Cancer.* 19 mai 2009;100(10):1603-7.
57. Tumor-derived microvesicles promote regulatory T cell expansion and induce apoptosis in tumor-reactive activated CD8+ T lymphocytes. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/PMC/3721354>
58. Hedlund M, Nagaeva O, Kargl D, Baranov V, Mincheva-Nilsson L. Thermal- and Oxidative Stress Causes Enhanced Release of NKG2D Ligand-Bearing Immunosuppressive Exosomes in Leukemia/Lymphoma T and B Cells. *PLoS ONE.* 2011;6(2):10.
59. Multhoff G, Botzler C, Wiesnet M, Müller E, Meier T, Wilmanns W, et al. A stress-inducible 72-kDa heat-shock protein (HSP72) is expressed on the surface of human tumor cells, but not on normal cells. *Int J Cancer.* 10 avr 1995;61(2):272-9.
60. Multhoff G. Heat shock protein 70 (Hsp70): membrane location, export and immunological relevance. *Methods.* nov 2007;43(3):229-37.
61. Gobbo J, Marcion G, Cordonnier M, Dias AMM, Pernet N, Hammann A, et al. Restoring Anticancer Immune Response by Targeting Tumor-Derived Exosomes With a HSP70 Peptide Aptamer. *J Natl Cancer Inst.* mars 2016;108(3).
62. Garrido C, Brunet M, Didelot C, Zermati Y, Schmitt E, Kroemer G. Heat shock proteins 27 and 70: anti-apoptotic proteins with tumorigenic properties. *Cell Cycle.* nov 2006;5(22):2592-601.
63. Jäättelä M. Escaping Cell Death: Survival Proteins in Cancer. *Experimental Cell Research.* 10 avr 1999;248(1):30-43.
64. (PDF) Heat shock protein 70 (HSP70) expression is associated with poor prognosis in intestinal type gastric cancer [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/255177592_Heat_shock_protein_70_HSP70_expression_is_asso

ciated_with_poor_prognosis_in_intestinal_type_gastric_cancer

65. Role of heat shock proteins in bladder cancer: potential biomarkers for treatment response and oncological prognosis - Daza - *Translational Andrology and Urology* [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://tau.amegroups.com/article/view/23991/24411>
66. Correlation of Hsp70 serum levels... preview & related info | Mendeley [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.mendeley.com/catalogue/a2a9526e-0984-3875-8ec3-eed5c58ee7ab/>
67. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.
68. Andorsky DJ, Yamada RE, Said J, Pinkus GS, Betting DJ, Timmerman JM. Programmed Death Ligand 1 Is Expressed by Non-Hodgkin Lymphomas and Inhibits the Activity of Tumor-Associated T Cells. *Clin Cancer Res.* 1 juill 2011;17(13):4232-44.
69. Role of serum exosome miR-451a in DLBCL. :6.
70. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor - PubMed [Internet]. [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25154820/>
71. Kuiper J, Loon N ten D, Domanian A, Schellekens P, Nierkens S, Radstake T, et al. Correlation between measurement of IL-10 and IL-6 in paired aqueous humour and vitreous fluid in primary vitreoretinal lymphoma. *Acta Ophthalmologica.* 2015;93(8):e680-1.
72. Arcinue CA, Hochberg F, Neumann R, Foster CS. Diagnostic criteria for primary ocular lymphoma. *Ophthalmology.* mars 2013;120(3):646-646.e2.
73. Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, Tran THC, Baudet S, Davy F, et al. IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* juill 2007;48(7):3253-9.
74. Sasagawa Y, Akai T, Tachibana O, Iizuka H. Diagnostic value of interleukin-10 in cerebrospinal fluid for diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *J Neurooncol.* janv 2015;121(1):177-83.
75. Gupta M, Han JJ, Stenson M, Maurer M, Wellik L, Hu G, et al. Elevated serum IL-10 levels in diffuse large B-cell lymphoma: a mechanism of aberrant JAK2 activation. *Blood.* 22 mars 2012;119(12):2844-53.
76. Lech-Maranda E, Bienvenu J, Michallet A-S, Houot R, Robak T, Coiffier B, et al. Elevated IL-10 plasma levels correlate with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur Cytokine Netw.* mars 2006;17(1):60-6.
77. Lech-Maranda E, Bienvenu J, Broussais-Guillaumot F, Warzocha K, Michallet A-S, Robak T, et al. Plasma TNF-alpha and IL-10 level-based prognostic model predicts outcome of patients with diffuse large B-Cell lymphoma in different risk groups defined by the International Prognostic Index. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* avr 2010;58(2):131-41.
78. Nacinović-Duletić A, Stifter S, Dvornik S, Skunca Z, Jonjić N. Correlation of serum IL-6, IL-8 and IL-10 levels with clinicopathological features and prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Lab Hematol.* juin 2008;30(3):230-9.
79. Belin C, Devic P, Ayrignac X, Dos Santos A, Paix A, Sirven-Villars L, et al. Description of neurotoxicity in a series of patients treated with CAR T-cell therapy. *Sci Rep.* 4 nov 2020;10(1):18997.
80. Conti P, Bartle L, Barbacane RC, Reale M, Sipe JD. The down-regulation of IL-6-stimulated fibrinogen steady state mRNA and protein levels by human recombinant IL-1 is not PGE2-dependent: effects of IL-1 receptor antagonist (IL-1RA). *Mol Cell Biochem.* 26 janv 1995;142(2):171-8.
81. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb*

Perspect Biol [Internet]. oct 2014 [cité 14 mai 2021];6(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4176007/>

82. Kashiwamura S, Okamura H. [IL-18 and IL-18 receptor]. *Nihon Rinsho*. juill 1998;56(7):1798-806.
83. Absolute lymphocyte count proliferation kinetics after CAR T-cell infusion impact response and relapse - PubMed [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33881465/>

ANNEXES

Annexe 1. Echelle de gradation du CRS

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Température > 38° (parfois > 40°C)	Oui	+/-	+/-	+/-
TA systolique < 90 mmHg	Non	Correction nécessitant (pour PAM > 65mmHg) : Remplissage (1 litre/30') et/ou Amines "faibles doses" (Noradre ≤ 1 mg/h)	Correction nécessitant (pour PAM > 65mmHg) : Amines "fortes doses" (Noradre > 1 mg/h) ou Plusieurs amines	Risque Vital
Besoin d'O2 pour SaO2 > 90-92 %	Non	FiO2 < 40-45% (=> O2 lunettes < 6-7 l/mn)	FiO2 > 40-45% (O2 > 6-7 l/mn ou Optiflow)	VM
Toxicité autres Organes CTCAE v4.03	Grade 1	Grade 2	Grade 3 ou Cytolyse G4	Grade 4 (sauf cytolyse G 4)

Annexe 2. Traitement du CRS grade 1

CRS Grade 1

Fièvre > 38° (sans documentation autre que CRS) parfois très élevée (> 40°C)
+/- Toxicité Organe G1 (nausées, fatigue, céphalées, myalgies, malaise...)

Monitoring	En Hémato : Scope et SaO2 en permanence + TA/h + Temp/3h + Diurèse/6h
Biologie spécifique	Ferritine - Fib-TP - Transa ± (LDH-Lactate/GDS-Bili)
Soins de Support Prévenir Réa/MIR Tel Réa = 16503	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan infectieux puis Antibiothérapie empirique (type Tazo) - G-CSF si Neutropénie (PNN<500) - Paracétamol +/- antalgiques - Hydratation pour optimiser bilan entrée-sortie - Traitement symptomatique toxicités d'organe
Tocilizumab (Roactemra®)	<p>Uniquement si fièvre récurrente ≥ 72 heures ou réfractaire ≥ 24h</p> <p>Poso Tocilizumab = 8 mg/kg/iv/1h (+ prémédication)</p> <p>Tocilizumab : flacons 80, 200 et 400 mg pour perfusion de 1 heure. Dose maxi Tocilizumab = 800 mg/injection et maxi 3 doses/24h et 4 doses au total</p>
Corticoïdes	<p>Voir pour adjonction précoce de Dexaméthasone < 72h*</p> <p>(Poso Dexam = 6-10 mg ivd 1 à 2 fois /jour)</p> <p>* : Topp M et al. Earlier Steroid Use with Axicabtagene Ciloleucel in Patients with Relapsed/Refractory Large B Cell lymphoma. ASH Dec 2019.</p>
Autres	<p>Recherche signes de Neurotoxicité (ICANS) x 2/jour (=> avec échelle ICE **)</p> <p>(CRES : cell-related encephalopathy Syndrome / ICANS : Immune Cells Associated Neurologic Syndrom => Cf document spécifique)</p>

** : ICE : Immune effector Cell-associated Encephalopathy

Annexe 3. Traitement du CRS de grade 2

CRS Grade 2

Hypo-TA (PAS < 90 mmHg) ± Hypoxie (SAO2 < 91-92%)
± Toxicité Organe G2

Monitoring	En Hémato : Scope/SaO2 permanent + TA/15' + Temp/2h + Diurèse horaire
Biologie spécifique	CRP-PCT - Fib-TP - Ferritine - LDH - Trigly - Lactate/GDS - Transa-bili/IL6-IL1
Soins de Support <i>Prévenir Réa/MIR du potentiel transfert du patient dans les 24h</i> <i>Tel Réa = 16503</i>	<p>- Antibiothérapie empirique (type Tazo ± Vanco) ± G-CSF</p> <p>- Traitement symptomatique Toxicités d'organe (Ex : Insuff Rénale/Oligurie)</p> <p>⇒ Remplissage Vasculaire (but : PAM>65 ou PAS>90 mmHg) : => 1 litre Sérum Phy (ou Macro-M Gelofusine 4%) en 15-20' (vérifier delta PVC)</p> <p>⇒ ± Noradrenaline (faible dose 08-1 mg/h) pour PAS > 90 mmHg ou PAM > 65 mmHg</p> <p>⇒ ± Oxygénothérapie pour SaO2 ≥ 94-95% avec FiO2 < 40-45% ≈ O2 lunettes jusqu'à 6-7 L/mn (au-delà => Optiflow)</p>
Tocilizumab (Roactemra®)	Tocilizumab systématique = 8 mg/kg/iv/1h (maxi=800mg/injection) Répéter Tocilizumab toutes les 6-8 h si nécessaire si absence réponse aux solutés iv ou à l'augmentation d'O2 (Maximum 4 doses Tocilizumab).
Corticoïdes	Adjonction précoce (dans les 24h)/concomitante de Dexta au Tocilizumab ⇒ Dexta = 10 mg x 4/24h ivd (ou Solumedrol = 2 x 1mg/kg/j). ⇒ Dexta systématique (si non fait de façon concomitante) pour patients haut risque* SRC grave ou si persistance hypo-TA après anti-IL-6 ⇒ Si amélioration : continuer Dexta jusqu'à régression en grade ≤ 1, puis arrêt sur 3 jours
Autres	Recherche signes de Neurotoxicité (ICANS) 2 à 3 fois/j (=> avec échelle ICE) Passage en Réa/MIR si pas d'amélioration rapide du patient avec les mesures ci dessus

* : Patients haut risque SRC grave : masse bulky, ± bridging therapy, comorbidités, SRC précoce (≤ 3 jours après injection de CAR T).

Annexe 4. Traitement du CRS de grade 3

CRS Grade 3

Hypo-TA nécessitant Amines HD (NA > 1 mg/h) pour PAM > 65 mmHg
± Hypoxie nécessitant FIO2>40-45% pour SaO2 ≥ 92% (> 7 L/mn ≈ Optiflow)
± Toxicité Organe G3 (sauf Cytolyse G4)

Monitoring	Se fait en Réanimation (MIR) => selon les protocoles de la MIR
Biologie spécifique	CRP-PCT - Fib-TP- Ferritine - LDH - Trigly - Lactate/GDS-Transa-bili/IL6-IL1 + Congélation sérum/plasma
Soins de Support (en Réa/MIR)	<p>- Antibiothérapie large (Penem-Zyvoxid) ± G-CSF ± Antifongique (candines) ± antiviraux ciblés ou non</p> <p>- Traitement symptomatique Toxicités d'organe selon protocole de la MIR</p> <p>⇒ Amines vasopressives selon protocole de la MIR</p> <p>⇒ O2 => Optiflow, VNI, CPAP, ventilation mécanique si besoin</p> <p>⇒ ± Hémodialyse...</p>
Tocilizumab (Roactemra®)	Tocilizumab systématique = 8 mg/kg/iv/1h (maxi=800mg/injection) Répéter Tocilizumab toutes les 6-8 h si nécessaire en l'absence de réponse aux amines ou à O2-thérapie (Maximum de 4 doses Tocilizumab). Discuter Siltuximab (1 seule inj à 11 mg/kg iv) si échec Tocilizumab (surtout si ICANS associé)
Corticoïdes	Adjonction concomitante de Dexaméthasone avec le Tocilizumab. ⇒ Dexta = 10 mg (maxi 20) x 4/24h ivd (ou Solumedrol* = 2 x 1-1,5 mg/kg/j ivd). ⇒ Si amélioration : continuer Dexta jusqu'à régression en grade ≤ 1, puis arrêt sur 3 jours
Autres	Recherche signes de Neurotoxicité (ICANS) => 2 à 3 fois/j

* : La dexaméthasone est à prioriser si neurotoxicité car sa diffusion cérébrale est supérieure au SMD

Annexe 5. Traitement du CRS de grade 4

CRS Grade 4

Mise en jeu du pronostic vital
Nécessité ventilation mécanique et/ou hémodialyse
Toxicité Organe Grade 4 (sauf pour transa)

Monitoring	Se fait en Réanimation (MIR) => selon protocole de la MIR
Biologie spécifique	CRP-PCT-Fib-TP-Ferritine-LDH-Trigly-Lactate/GDS-Transa-bili/IL6-IL1 Congélation sérum/plasma
Soins de Support (en Réa/MIR)	ATBlarge (type Penem-Zyvoxid) ± G-CSF + Echinocandines + antiviraux ciblés ou non - Traitement symptomatique Toxicités d'organe selon protocole de la MIR => Amines vasopressives selon protocole de la MIR => O2 => ventilation mécanique si besoin (SDRA possible) => ± Hémodialyse / ± Monitoring pression intra-cranienne si HTIC.
Tocilizumab (Roactemra®)	Tocilizumab systématique = 8 mg/kg/iv/1h (maxi=800mg/injection) Répéter Tocilizumab toutes les 6-8 h si nécessaire en l'absence de réponse aux amines ou à O2-thérapie (Maximum de 4 doses Tocilizumab/24 h). Discuter Siltuximab (1 seule inj à 11 mg/kg iv) si échec à 2 doses Tocilizumab (surtout si ICANS)
Corticoïdes	Solumedrol iv (« doses flash ») = 1000 mg/jour pdt 3 jours (puis 250mg x2/j pdt 2j puis 125mg x2/j pdt 2j puis 60mg x2/j pdt 2j) => Si amélioration : continuer SMD jusqu'à régression en grade ≤ 1, puis arrêt sur 3 jours
Autres	Discuter : - Anakinra (anti IL1-R) : 100mg-400mg/j sc - Jakavi / Dasatinib/Cytosorb si dialyse

Annexe 6. ICE score utilisé pour la gradation de l'ICANS

ICE score = dépistage clinique des signes neuro d'ICANS
(à faire 1 – 3 fois par jour pendant période à risque)

Le patient :	Points
- peut dire l'année	1
- peut dire le mois	1
- peut nommer la ville	1
- peut nommer l'hôpital	1
- peut nommer 3 objets (pointés par le médecin)	3 (1+1+1)
- peut exécuter un ordre simple (ex tirer la langue)	1
- peut écrire une phrase simple	1
- peut compter à rebours de 10 en 10 depuis 100	1
Total	0 à 10

Score	10	7 - 9	3 - 6	0 - 2	0 (non réveillable non faisable)
Grade ICANS	Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4

Annexe 7. Echelle de gradation de l'ICANS

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE Score	7 - 9	3 - 6	0 - 2	Score infaisable
Dépression conscience	Réveillable spontanément	Réveillable à la voix	Réveillable par stimuli physique	Non réveillable
Convulsions = ICANS ≥ grade 3 = Transfert Réa	-	-	Crises partielles ou généralisées résolutives Convulsions EEG (convulsions infra cliniques) Répondant aux Benzo	Etat de mal convulsif Convulsions prolongées Crises répétées
Motricité	-	-	-	Déficit moteur (hémiparésie...)
HTIC	-	-	Œdème papillaire (stades 1-2) PIC < 20 mmHg	Œdème papillaire (stades 3-5) PIC > 20 mmHg Œdème cérébral IRM/CT

Annexe 8. Traitement de l'ICANS de grades 1 et 2

En Hémato : Prise en charge ICANS grade 1 et grade 2

Monitoring	Scope/SaO2 permanent + TA/h + Temp/2h + Diurèse/6h + ICE score répété
Biologie spécifique	Monitoring Cell CART/mm3 - Ferritine - Fib-TP - Transa ± (LDH-Lactate/GDS-Bili) (Congel sérum/plasma)
Soins de Support	<ul style="list-style-type: none"> - Relais iv de médicaments po / Surélever la tête à 30° - Alimentation parentérale si besoin / Sonde urinaire si besoin - Supprimer médicament avec effets secondaires neurologiques - Examen neuro 2-3 fois par jour / Haldol si agitation - Prophylaxie convulsions => Keppra iv/15' (2 x 500-1000mg/j; élimination rénale) - Avis Neurologique + IRM encéphalique + Fond Œil - EEG systématique (dépistage convulsion infra clinique) : => ICANS grade 1 => EEG toutes les 48-72h => ICANS grade 2 => EEG toutes les 24-48h - PL si possible (Cyto, Chimie, Bact, Viro, Myco, Congel, Bio Mol)
Corticoïdes	<ul style="list-style-type: none"> - ICANS grade 1 => Dexamethasone = 10 mg ivd 1 fois - ICANS grade 2 => Dexamethasone = 10 mg ivd 2 à 4 fois/jour
Anti IL1	<ul style="list-style-type: none"> - ICANS grade 2 => Anakinra sc (Kineret : ampoule 100mg) - pour les patients < 80kg => 100mg sc x 2/jour pdt 5 jours puis 100 mg sc/jour - pour les patients > 80kg => 100mg sc x 3/jour pdt 5 jours puis 100 mg sc/jour - Si Clearance < 30ml/mn => Anakinra tous les 48h
Anti IL6 uniquement si CRS associé	<ul style="list-style-type: none"> - ICANS grade 1 => Tocilizumab (anti récepteur IL6, ne passe pas la barrière HE) - ICANS grade 2 => Tocilizumab (éventuellement discuter Siltuximab/Sylvant® : 1 seule dose 11mg/kg iv/1h = anti-IL6 qui passerait la barrière HE?)
☆☆☆ Transfert en Réa/MIR	<ul style="list-style-type: none"> - Si convulsions (=> Clonazepam iv/Rivotril® = 0.5 à 1 mg iv lent puis renouvelable 4 à 6 fois par jour ou PSE => Cf reco convulsions) - Si Œdème cérébral en imagerie - Si passage en ICANS grade 3

Annexe 9. Traitement de l'ICANS de grades 3 et 4

Prise en charge ICANS grade 3 et grade 4

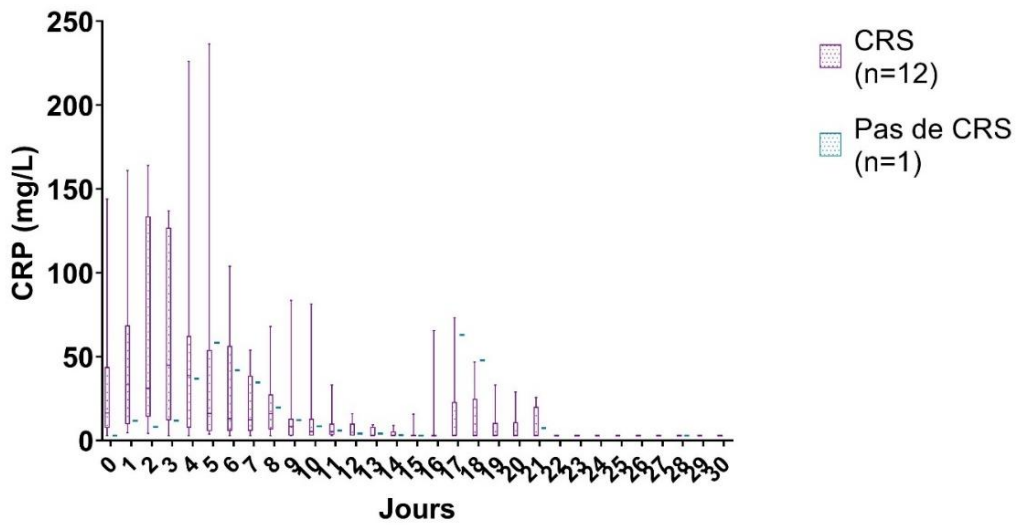
Monitoring	Se fait en Réanimation (MIR) => selon protocole MIR
Biologie spécifique	Ferritine - Fib-TP - Transa ± (LDH-Lactate/GDS-Bili) + Congélation sérum/plasma - Monitoring Cellules CART/mm3
Soins de Support	En Réanimation médicale (MIR) => selon protocole de la MIR EEG Quotidien/anti convulsivant Monitoring PIC si besoin (<i>Diamox ?? => rare en pratique</i>) <i>Avis Réa Neuro-chir si besoin (si HTIC majeure)</i> IRM/TDM par 48-72h tant que grade 3 ou plus Soins du CRS associé si besoin
Corticoïdes	- ICANS grade 3 => Dexamethasone = 10 à 20 mg ivd 4 fois/jour - ICANS grade 4 => Solumedrol flash = 1000 mg/jour pdt 3 jours (puis 250mg x2/j pdt 2j puis 125mg x2/j pdt 2j puis 60mg x2/j pdt 2j)
Anti IL1	- Anakinra sc (Kineret : ampoule 100mg) - pour les patients < 80kg => 100mg sc x 2/jour pdt 5 jours puis 100 mg sc/jour - pour les patients > 80kg => 100mg sc x 3/jour pdt 5 jours puis 100 mg sc/jour - Si Clearance < 30ml/mn => Anakinra tous les 48h
Anti IL6 si CRS associé	- ICANS grade 3-4 => Tocilizumab (discuter Siltuximab/Sylvant® : 1 seule dose 11mg/kg iv/1h = anti-IL6 qui passerait la barrière HE?)
Autres	- Dasatinib... - Jakavi (si SAM associé)

Annexe 10. Paramètres biochimiques avant injection selon la survenue de CRS ou ICANS

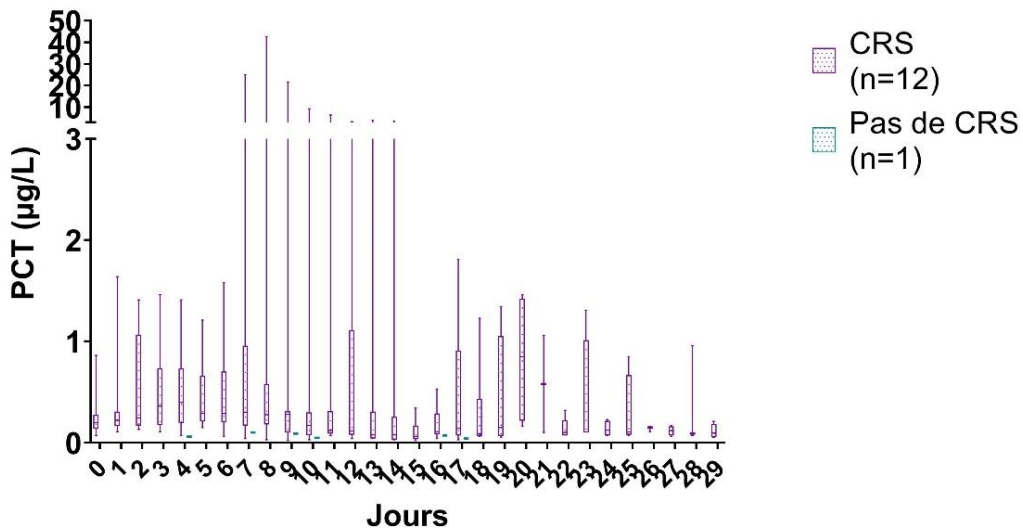
	CRP (mg/L)			PCT (µg/L)			Ferritine (µg/L)			Triglycérides (mmol/L)			Fibrinogène (g/L)		
	Q1	Q2	Q3	Q1	Q2	Q3	Q1	Q2	Q3	Q1	Q2	Q3	Q1	Q2	Q3
Pas de CRS	11,7	11,7	11,7	-	-	-	110	110	110	-	-	-	3,8	3,8	3,8
CRS	8,2	19,8	45,4	0,14	0,20	0,28	707	1553	3483	1,4	1,7	2,8	3,4	4,2	5,7
P value	NR			NR			NR			NR			NR		
Grade 1 – 2	8,0	16,4	40,4	0,16	0,22	0,29	671	1626	3623	1,4	1,8	3,1	3,1	4,1	5,1
Grade 3 – 4	144	144	144	0,13	0,13	0,13	1094	1094	1094	1,6	1,6	1,6	6,2	6,2	6,2
P value	NR			NR			NR			NR			NR		
Pas d'ICANS	2,1	10	12,7	0,15	0,23	0,31	110	184	1553	1,4	2,2	3,1	3,1	3,5	4,8
ICANS	7,8	21,9	81,7	0,13	0,20	0,24	764	1698	3762	1,3	1,7	2,4	4,1	4,3	6,1
P value	-			-			-			-			-		
Grade 1 – 2	21,9	30,3	38,7	0,20	0,20	0,20	563	1964	3365	1,2	1,2	1,2	4,1	5,0	5,9
Grade 3 – 4	6,9	14,1	63,6	0,14	0,23	0,55	793	1591	4067	1,5	1,9	3,0	3,6	4,2	5,3
P value	-			NR			-			NR			-		

Les groupes comportant moins de deux patients n'ont pas pu faire l'objet d'un test statistique, cela est représenté par l'abréviation NR (non réalisé). Les données non significatives sont représentées par « - ». Q1 = 1^{er} quartile. Q2 = médiane. Q3 = 3^{ème} quartile

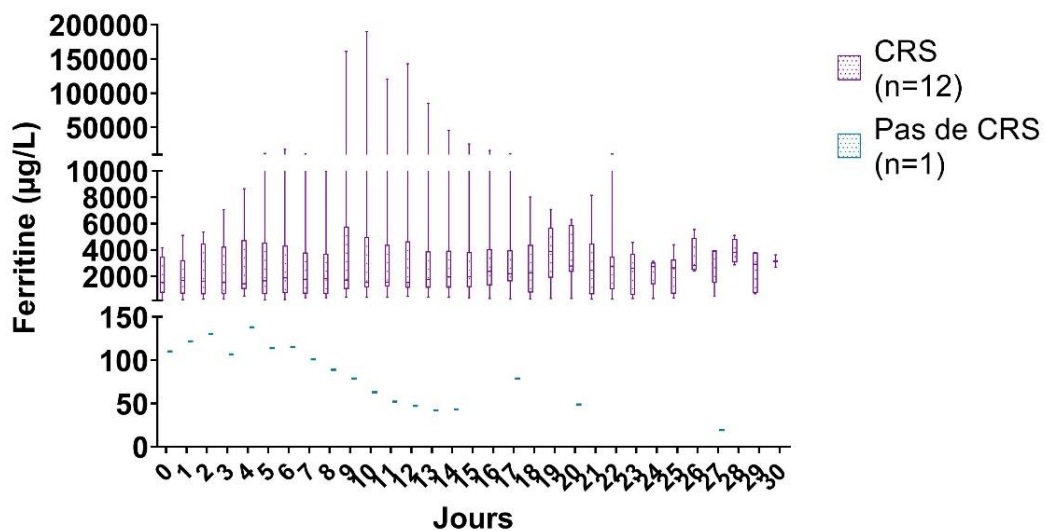
Annexe 11. Evolution de la CRP selon la survenue d'un CRS



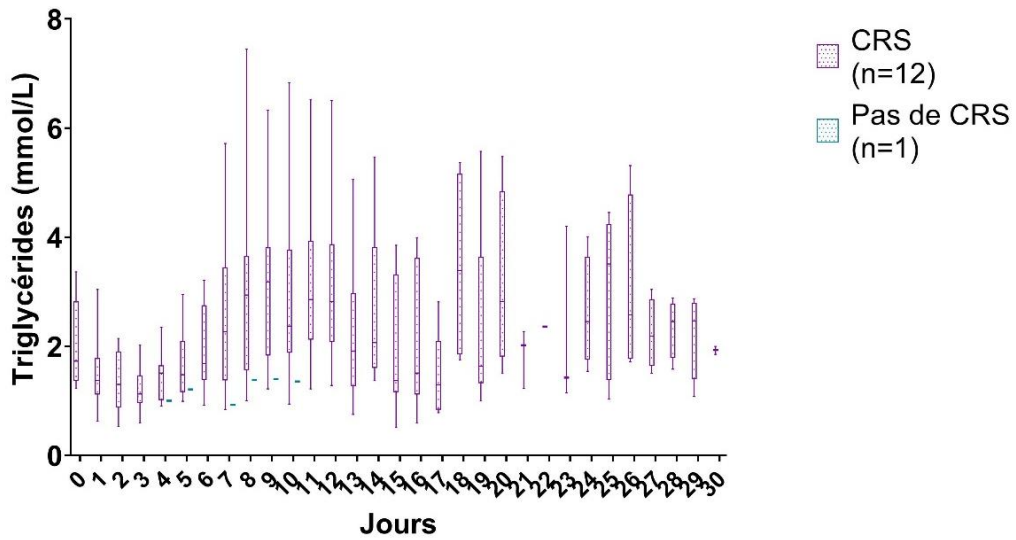
Annexe 12. Evolution de la PCT selon la survenue d'un CRS



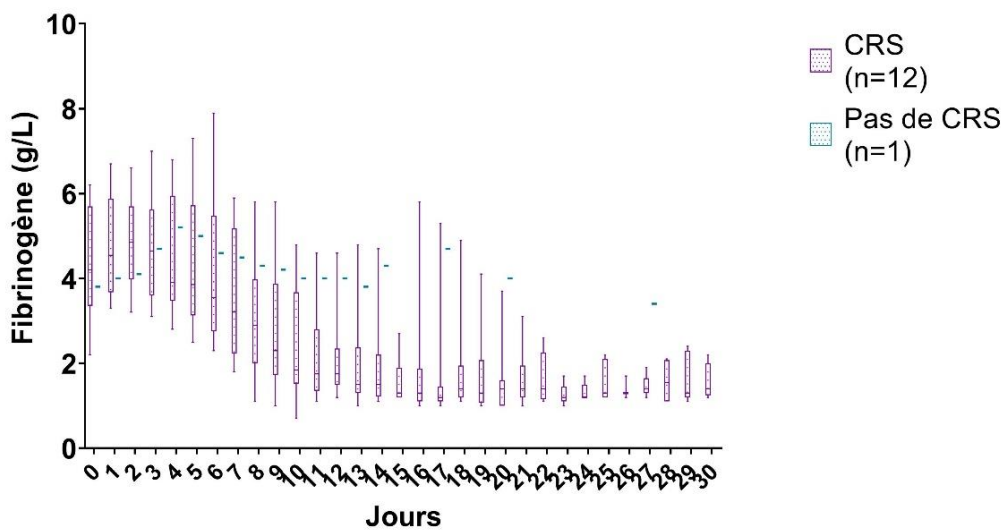
Annexe 13. Evolution de la ferritine selon la survenue d'un CRS



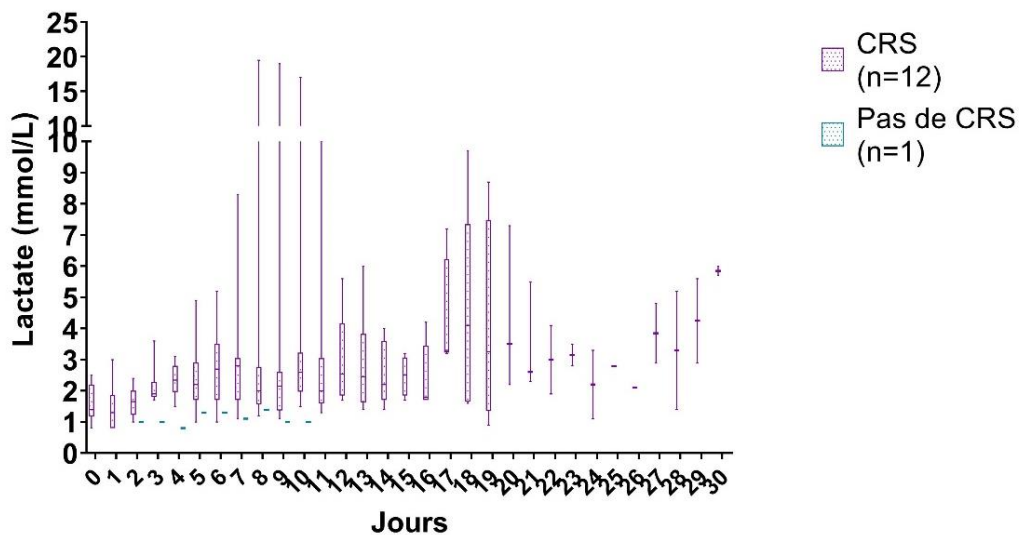
Annexe 14. Evolution des triglycérides selon la survenue d'un CRS



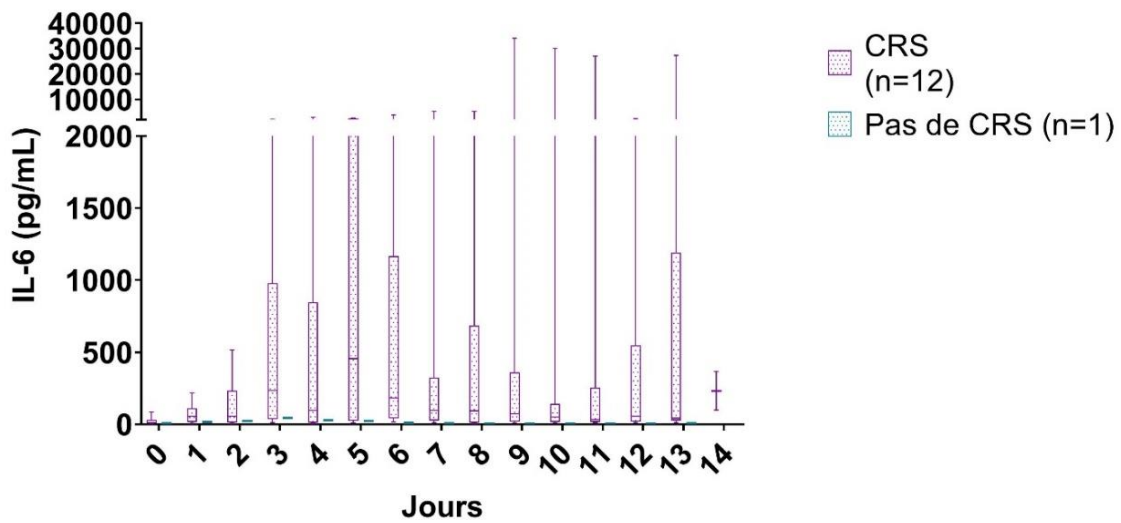
Annexe 15. Evolution du fibrinogène selon la survenue d'un CRS



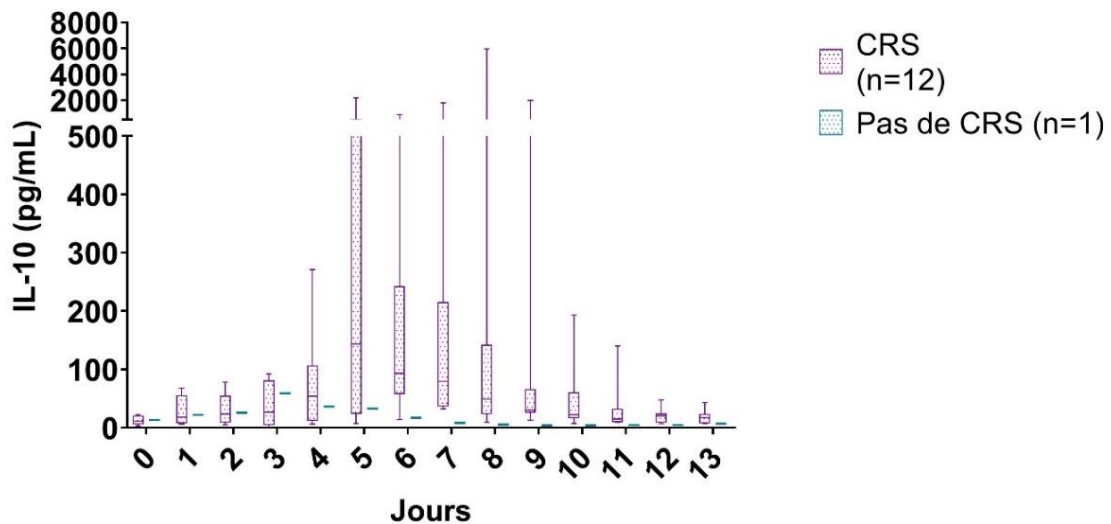
Annexe 16. Evolution du lactate selon la survenue d'un CRS



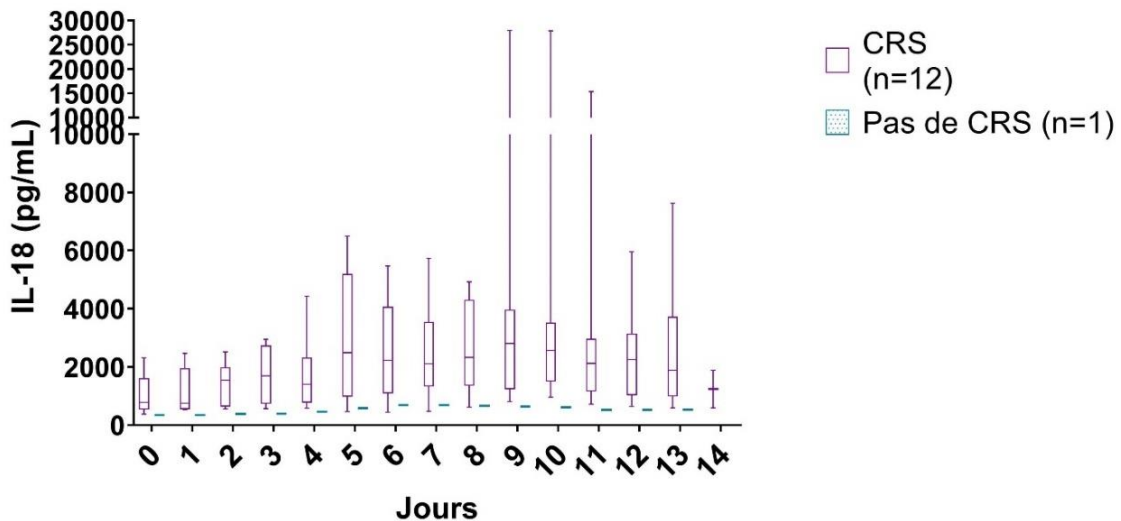
Annexe 17. Evolution du taux d'IL-6 plasmatique selon la survenue d'un CRS



Annexe 18. Evolution du taux d'IL-10 plasmatique selon la survenue d'un CRS



Annexe 19. Evolution du taux d'IL-18 plasmatique selon la survenue d'un CRS



Annexe 20. Valeurs seuil de survenue d'un ICANS pour chaque paramètre biologique sanguin et plasmatique

	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15
CRP																
Seuil (mg/L)	-	13,3	15,2	11,4	6,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sensibilité (%)		78	100	100	100											
Spécificité (%)		100	100	75	67											
P value		0,021	0,0014	0,014	0,046											
OR [IC95%]		0 [0,00 - 0,51]	0 [0,00 – 0,14]	0 [0,00 - 0,36]	0 [0,00 - 0,57]											
AUC		0,89	1	0,92	0,78											
AUC P value		0,03	0,01	0,02	0,17											
PCT																
Seuil (µg/L)	-	-	-	-	-	0,205	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sensibilité (%)						100										
Spécificité (%)						100										
P value						0,018										
OR [IC95%]						0 [0,00 - 0,31]										
AUC						1										
AUC P value						0,034										
Ferritine																
Seuil (µg/L)	373,5	-	-	-	-	1294	1423	1159	953	1139	1231	1279	-	-	-	-
Sensibilité (%)	100					78	78	89	89	89	89	89				
Spécificité (%)	67					100	100	100	100	100	100	100				
P value	0,0455					0,021	0,021	0,007	0,007	0,007	0,007	0,007				
OR [IC95%]	0 [0,00 - 0,57]					0 [0,00 - 0,51]	0 [0,00 - 0,51]	0 0,00 - 0,29]	0 0,00 - 0,29]	0 0,00 - 0,29]	0 0,00 - 0,29]	0 0,00 - 0,29]				
AUC	0,85					0,92	0,92	0,94	0,94	0,92	0,92	0,92				
AUC P value	0,079					0,021	0,021	0,014	0,014	0,021	0,021	0,021				

	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15
Triglycérides																
Seuil (mmol/L)	-	-	-	-	-	-	-	1,58	-	2,555	-	-	-	-	-	-
Sensibilité (%)								100		86						
Spécificité (%)								100		100						
P value								0,003		0,033						
OR [IC95%]								0 [0,00 - 0,19]		0 [0,00 - 0,58]						
AUC								1		0,86						
AUC P value								0,008		0,087						
Fibrinogène																
Seuil (µg/L)	-	-	-	-	-	-	-	4,25	3,3	2,6	2,2	2	2	2,1	2,05	2,05
Sensibilité (%)								89	78	78	78	78	78	89	89	100
Spécificité (%)								100	100	100	100	100	100	100	100	100
P value*								0,007	0,021	0,021	0,021	0,021	0,021	0,007	0,007	0,018
OR [IC95%]								0 [0,00 - 0,29]	0 [0,00 - 0,51]	0 [0,00 - 0,51]	0 [0,00 - 0,51]	0 [0,00 - 0,51]	0 [0,00 - 0,51]	0 [0,00 - 0,29]	0 [0,00 - 0,29]	0 [0,00 - 0,31]
AUC								0,89	0,94	0,94	0,94	0,94	0,94	0,97	0,99	1
AUC P value								0,031	0,014	0,014	0,014	0,014	0,014	0,009	0,007	0,034
Lactate																
Seuil (µg/L)	-	-	-	1,15	-	2,05	-	2,15	-	-	-	-	-	-	-	-
Sensibilité (%)				100		78		100								
Spécificité (%)				100		100		100								
P value				0,0357		0,045		0,008								
OR [IC95%]				0 [0,00 - 0,47]		0 [0,00 - 0,66]		0 [0 - 0,31]								
AUC				100		78		100								
AUC P value				1		0,87		1								
				0,046		0,065		0,017								

	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15
IL-6																
Seuil (pg/mL)	-	16,85	-	-	33,4	48,05	94,9	-	-	-	-	16,95	18,4	24,8	-	-
Sensibilité (%)		100			88	100	100					75	100	100		
Spécificité (%)		100			100	100	100					100	100	100		
P value		0,033			0,01	0,008	0,008					0,012	0,012	0,008		
OR [IC95%]		0 [0,00 - 0,58]			0 [0,00 - 0,33]	0 [0,00 - 0,29]	0 [0,00 - 0,29]					0 [0,00 - 0,37]	0 [0,00 - 0,37]	0 [0,00 - 0,31]		
AUC		1			0,91	1	1					0,88	1	1		
AUC P value		0,02			0,027	0,014	0,014					0,066	0,02	0,017		
IL-10																
Seuil (pg/mL)	-	-	-	-	-	46,15	61,95	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sensibilité (%)						100	100									
Spécificité (%)						100	100									
P value						0,008	0,008									
OR [IC95%]						0 [0,00 - 0,29]	0 [0,00 - 0,29]									
AUC						1	1									
AUC P value						0,014	0,014									
IL-18																
Seuil (pg/mL)	-	-	-	677	749,5	1836	1401	1769	-	2180	1975	-	2082	-	-	-
Sensibilité (%)				100	100	100	100	83		86	86		83			
Spécificité (%)				100	75	100	100	100		100	100		100			
P value				0,048	0,018	0,008	0,008	0,048		0,033	0,033		0,048			
OR [IC95%]				0 [0,00 - 0,57]	0 [0,00 - 0,41]	0 [0,00 - 0,29]	0 [0,00 - 0,29]	0 [0,00 - 0,46]		0 [0,00 - 0,58]	0 [0,00 - 0,58]		0 [0,00 - 0,74]			
AUC				1	0,9	1	1	0,96		0,95	0,95		0,94			
AUC P value				0,053	0,027	0,014	0,014	0,02		0,03	0,03		0,039			

Seules les données statistiquement significatives ont été représentées. Les données non statistiquement significatives sont représentées par « - ».

* Concernant le fibrinogène, un dosage inférieur à la valeur seuil est statistiquement associé à la survenue d'un ICANS

OR = Odds Ratio. AUC = Area Under the Curve. NR = non réalisé. IC95% = Intervalle de confiance à 95%

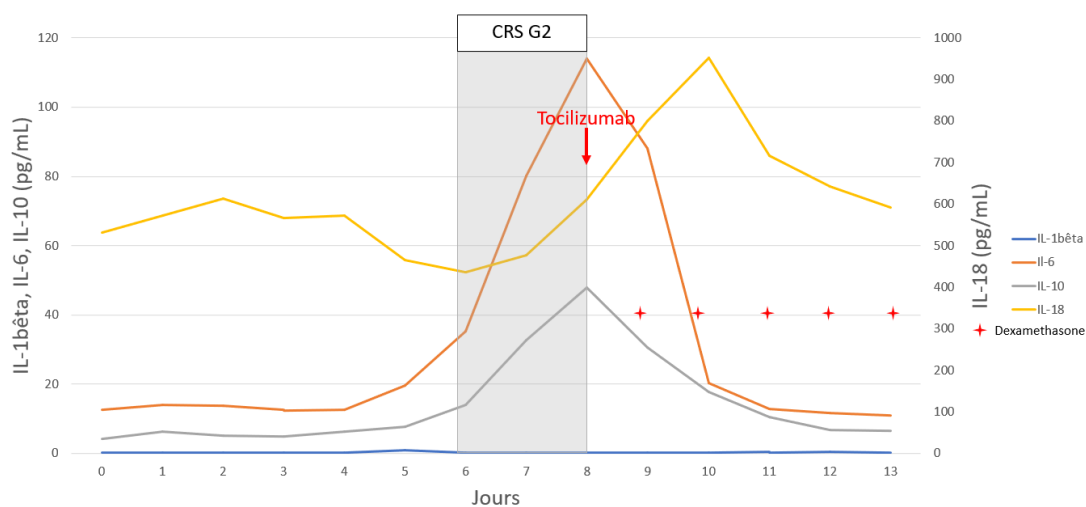
Annexe 21. Valeurs seuil de survenue d'un ICANS de grade ≥ 3 pour chaque paramètre biologique sanguin et plasmatique

	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15
CRP																
Seuil (mg/L)	-	-	-	21	11,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sensibilité (%)				100	100											
Spécificité (%)				100	100											
P value				0,036	0,036											
OR [IC95%]				0	0											
				[0,00	[0,00											
				-0,47]	-0,47]											
AUC				1	1											
AUC P value				0,046	0,046											
PCT																
Seuil (μ g/L)	-	-	-	0,25	0,285	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sensibilité (%)				100	100											
Spécificité (%)				100	100											
P value				0,036	0,036											
OR [IC95%]				0	0											
				[0,00	[0,00											
				-0,47]	-0,47]											
AUC				1	1											
AUC P value				0,046	0,046											
Ferritine																
Seuil (μ g/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Triglycérides																
Seuil (mmol/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,775	-	-	-	-	-
Sensibilité (%)											100					
Spécificité (%)											100					
P value											0,036					
OR [IC95%]											0					
											[0,00					
											-0,47]					
AUC											1					
AUC P value											0,046					
Fibrinogène																
Seuil (g/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lactate																
Seuil (mmol/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-6																
(pg/mL)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-10																
Seuil (pg/mL)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-18																
Seuil (pg/mL)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

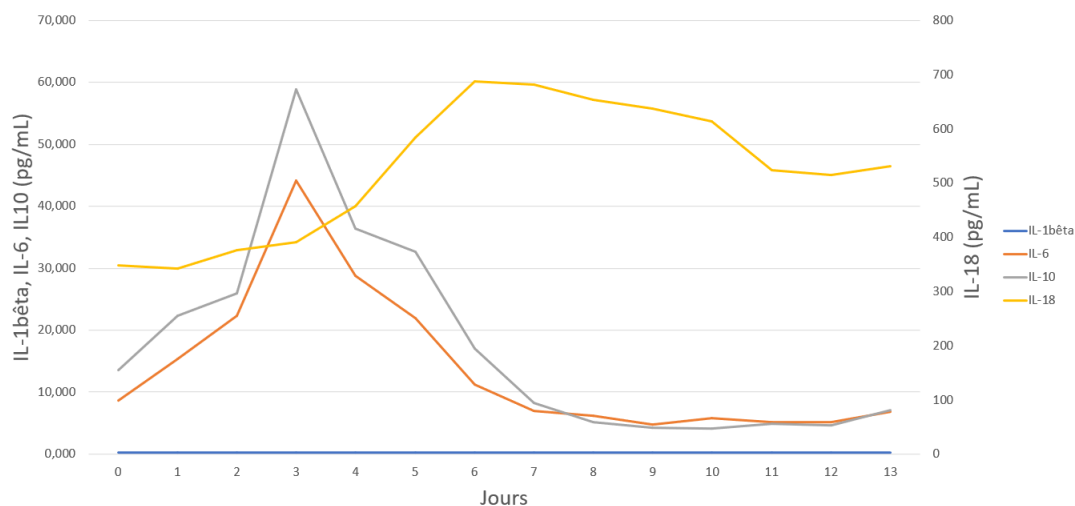
Seules les données statistiquement significatives ont été représentées. Les données non statistiquement significatives sont représentées par « - ».

OR = Odds Ratio. AUC = Area Under the Curve. NR = non réalisé. IC95% = Intervalle de confiance à 95%

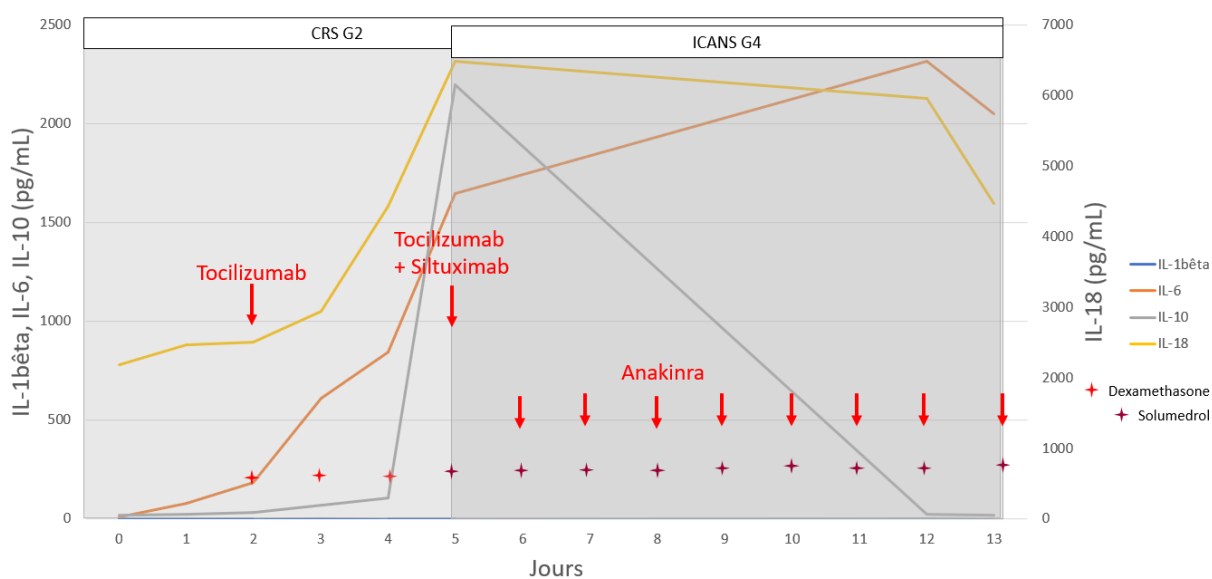
Annexe 22. Profil cytokinique du patient n°3 (WA)



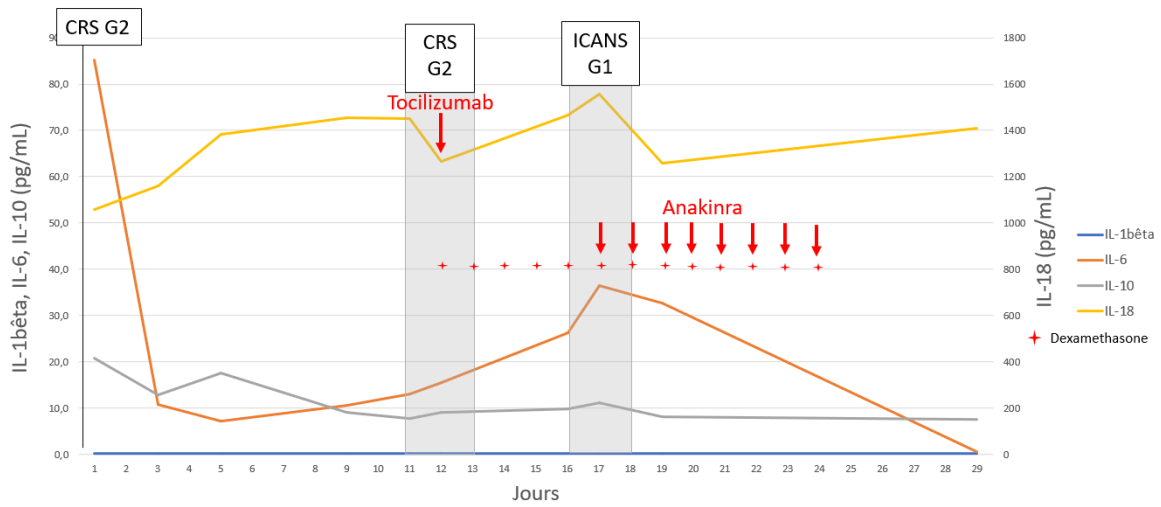
Annexe 23. Profil cytokinique du patient n°4 (CF)



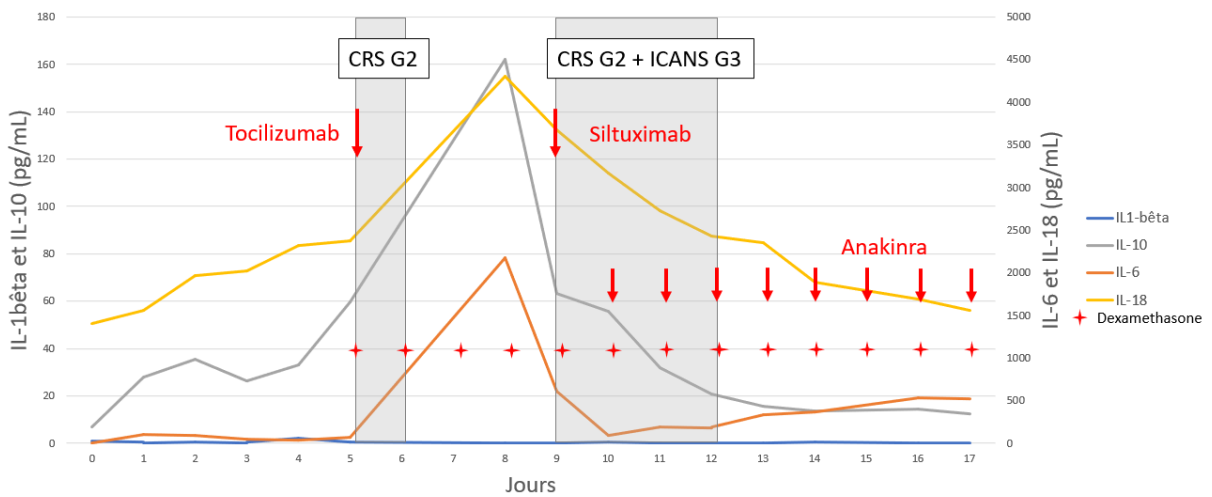
Annexe 24. Profil cytokinique du patient n°5 (MP)



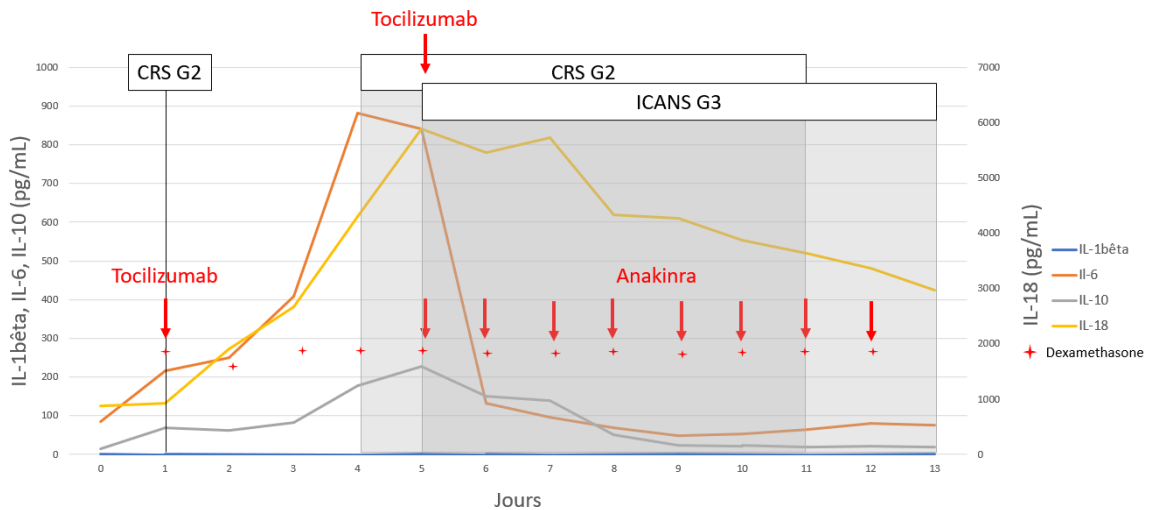
Annexe 25. Profil cytokinique du patient n°6 (BJ)



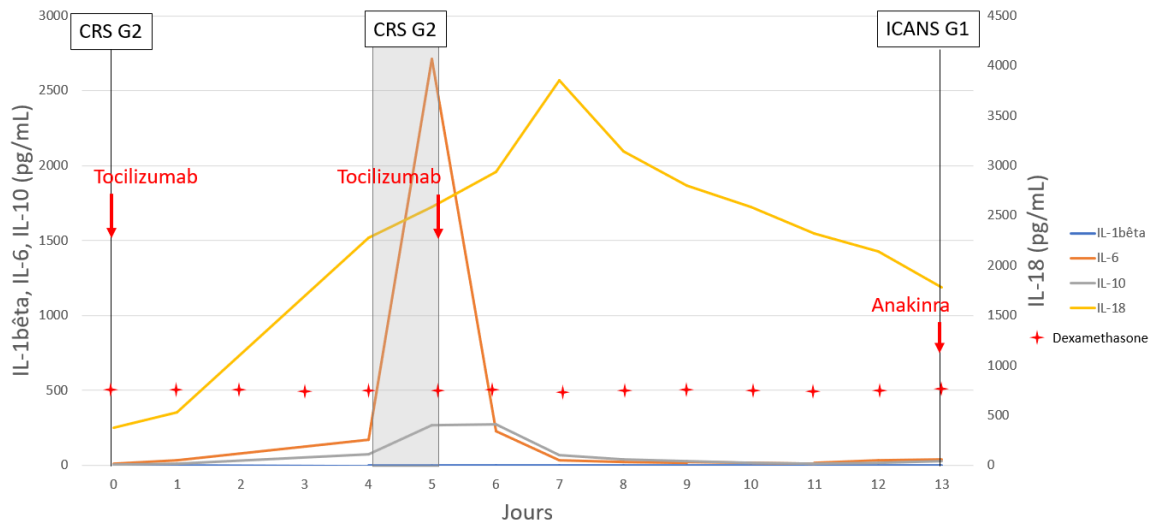
Annexe 26. Profil cytokinique du patient n°7 (MD)



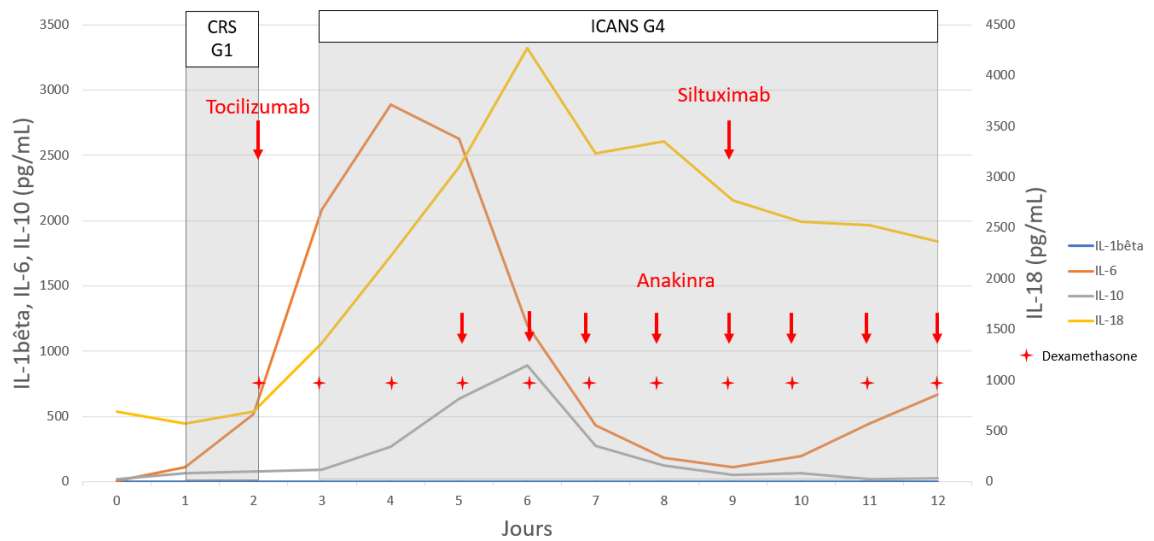
Annexe 27. Profil cytokinique du patient n°8 (LP)



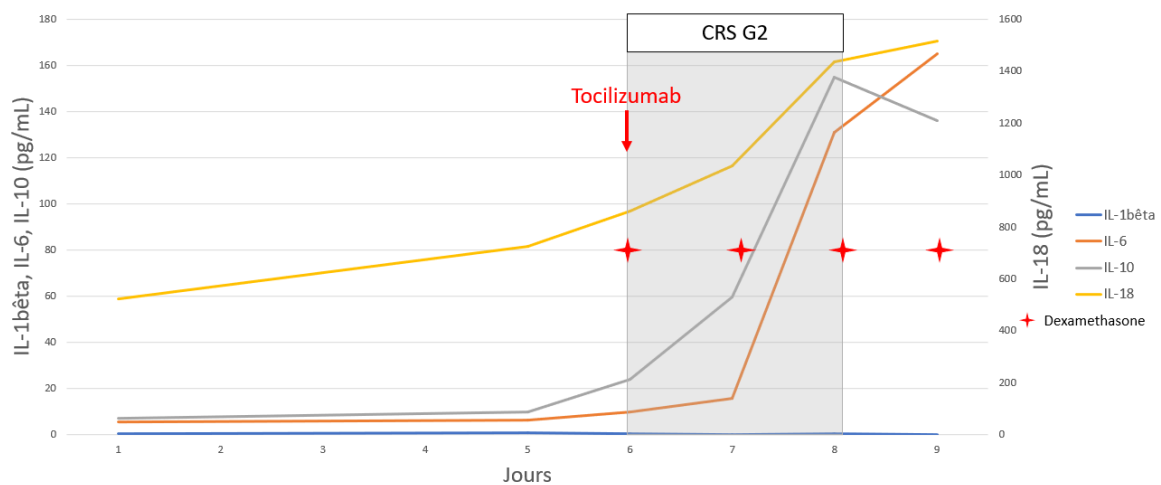
Annexe 28. Profil cytokinique du patient n°9 (BH)



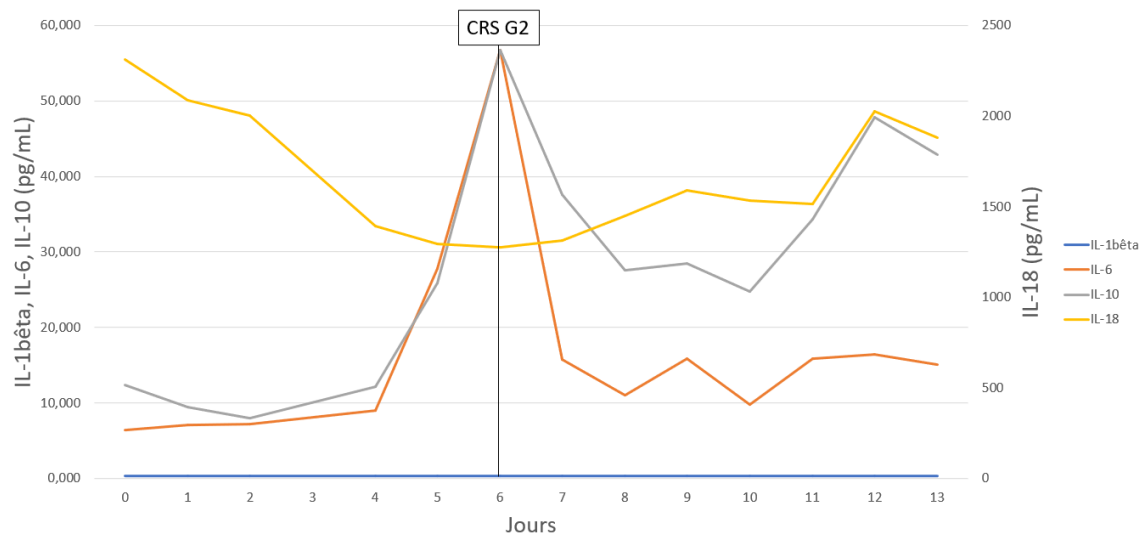
Annexe 29. Profil cytokinique du patient n° 11 (AE)



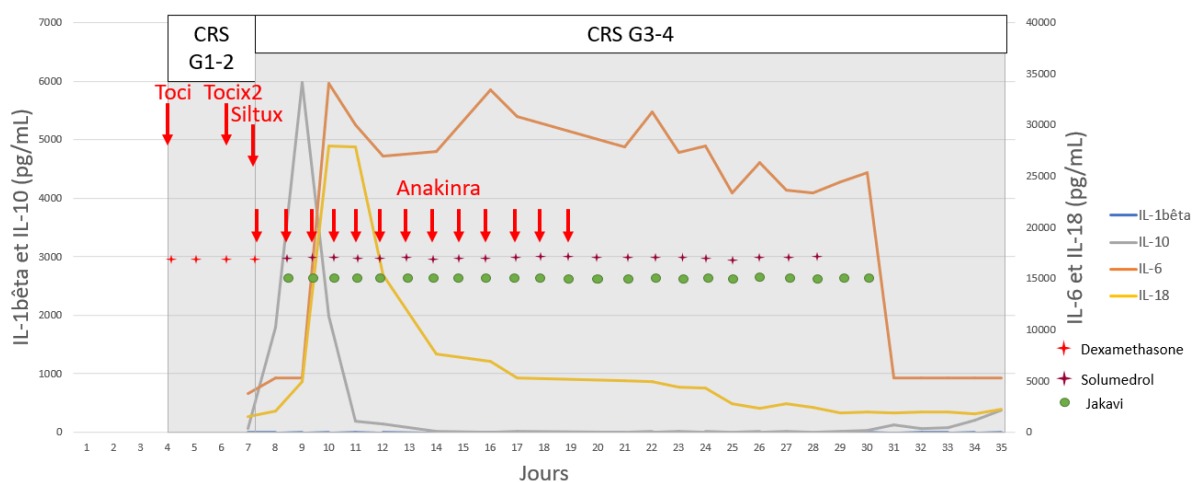
Annexe 30. Profil cytokinique du patient n°12 (JG)



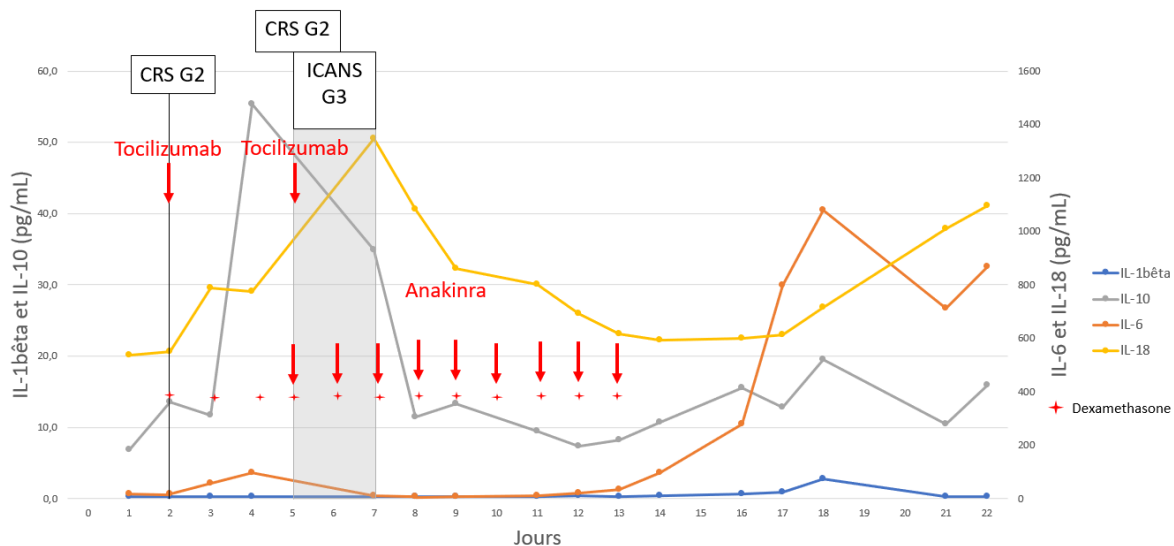
Annexe 31. Profil cytokinique du patient n°13 (AV)



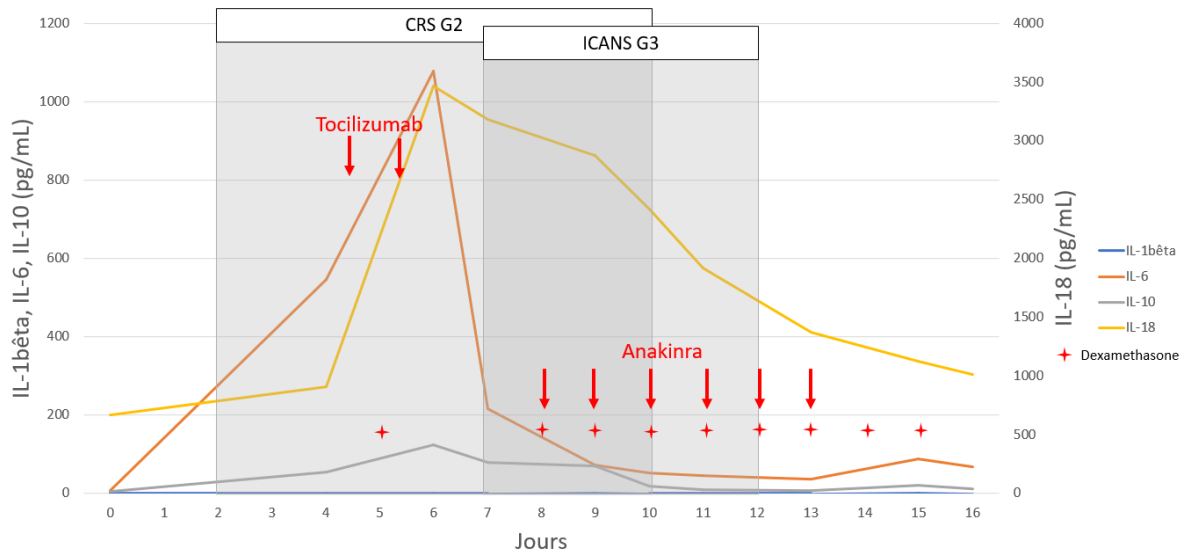
Annexe 32. Profil cytokinique du patient n°14 (PR)



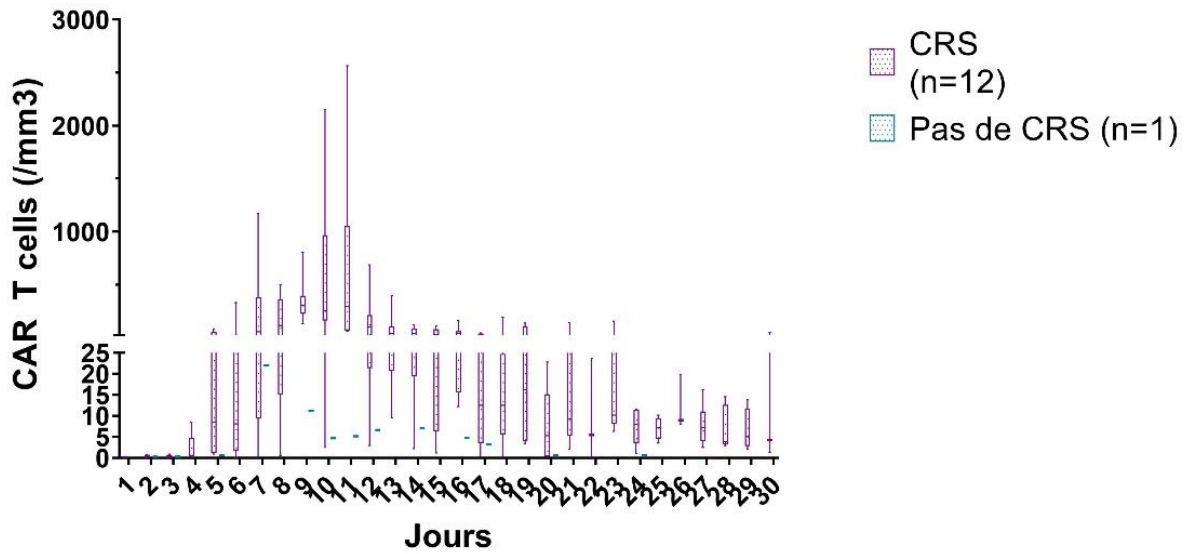
Annexe 33. Profil cytokinique du patient n°15 (MR)



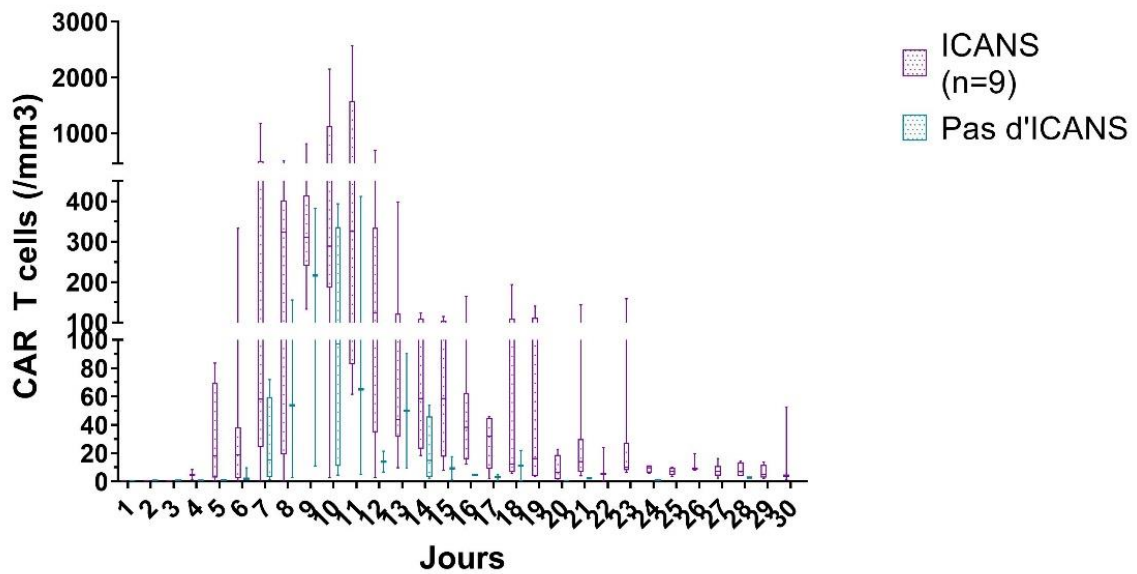
Annexe 34. Profil cytokinique du patient n°16 (FN)



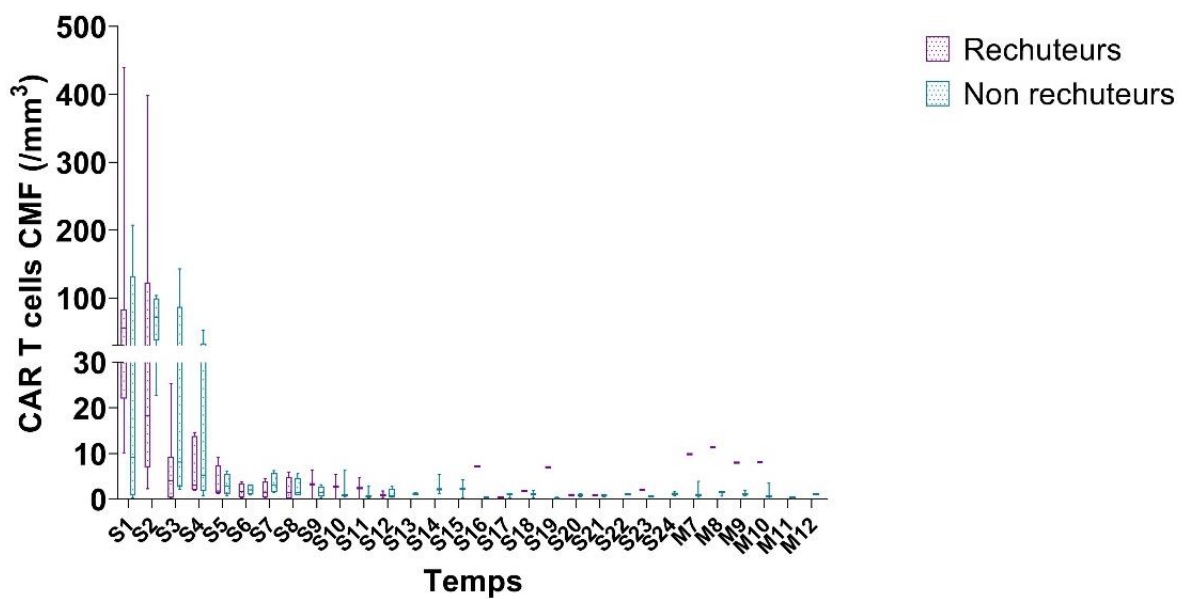
Annexe 35. Evolution du taux de CAR T-cells sanguins en CMF selon la survenue d'un CRS



Annexe 36. Evolution du taux de CAR T-cells sanguins en CMF selon la survenue d'une toxicité neurologique



Annexe 37. Evolution du taux de CAR T-cells en CMF selon le statut rechuteur ou non rechuteur



TITRE DE LA THESE : RECHERCHE DE FACTEURS PREDICTIFS DE TOXICITE SPECIFIQUE ET DE RECHUTE CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR CAR T-CELLS POUR UN LYMPHOME B AGRESSIF AU CHU DE DIJON

AUTEUR : Amandine Durand

RESUME :

INTRODUCTION : L'avènement des CAR T-cells depuis quelques années dans le lymphome B diffus à grandes cellules et le lymphome à cellules du manteau semble très prometteur pour le traitement de ces hémopathies de pronostic sombre lorsqu'elles sont chimio-réfractaires. Après injection, des complications graves secondaires à une toxicité spécifique, telles que le CRS ou l'ICANS, peuvent survenir et être responsable d'une prise en charge en réanimation voire entraîner le décès. Le dépistage de ces complications repose aujourd'hui sur des paramètres cliniques et il apparaît nécessaire de déterminer des biomarqueurs permettant de dépister précocement ces complications. À distance, l'enjeu de la prédiction des rechutes est essentiel. Celle-ci repose sur le TEP scanner, qui peut parfois être mis en défaut. Il apparaît également nécessaire de mettre en place de nouveaux outils afin de dépister le plus précocement possible, les rechutes après injection de CAR T-cells.

METHODE : Nous avons conduit une étude rétro-prospective s'intéressant à la place des biomarqueurs sanguins (CRP, PCT, Ferritine, Triglycérides, Lactate et Fibrinogène) et plasmatiques (IL-1bêta, IL-6, IL-10, IL-18) pour la prédiction de survenue d'un CRS ou d'un ICANS, ainsi qu'à la place du calcul du TMTV41%, de l'ADN plasmatique libre circulant et du dosage de PD-L1 et d'Hsp70 via les exosomes pour la prédiction du risque de rechute après traitement par CAR T-cells chez les patients suivis pour un lymphome B agressif au CHU de Dijon entre octobre 2018 et avril 2021.

RESULTATS : Au total 16 patients ont été inclus (13 lymphomes B diffus à grandes cellules, 1 lymphome folliculaire transformé, 2 lymphomes à cellules du manteau). 1 patient est décédé avant injection. Le suivi médian entre l'injection et la date des dernières nouvelles était de 10 mois (0,9 à 26,4 mois). Les meilleurs taux de réponses globale et complète étaient de 71%. À la fin du suivi, 33% des patients étaient toujours en rémission complète. La survie sans progression médiane (SSP) était de 3,11 mois, la survie globale (SG) médiane était non atteinte. 87% des patients ont présenté un CRS, dont 7% de grade ≥ 3 . 60% des patients ont présenté un ICANS dont 40% de grade ≥ 3 . 1 seul patient est décédé secondairement à un CRS de grade 4. Le dosage dans la première semaine après injection de CRP, PCT, ferritine, IL-6, IL-10, IL-18 a montré un intérêt pour la prédiction de survenue de toxicité neurologique, avec des valeurs seuils permettant parfois de prédire cette complication avec une sensibilité et une spécificité de 100%. Le calcul du TMTV41% à l'inclusion permet de prédire le risque de décès après injection ($p < 0,05$), une valeur ≥ 188 mL étant associée à un décès avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 90%. Ce travail confirme l'intérêt du TMTV41% avant lymphodéplétion pour la prédiction de la rechute précoce ($p < 0,05$) et du décès après injection ($p < 0,05$) lorsqu'il est ≥ 80 mL. Ces valeurs seuils permettent d'identifier 3 groupes pronostiques en termes de SSP et SG selon la présence de 0, 1 ou 2 facteurs ($p < 0,001$). Une tendance à des taux plus élevés d'ADN plasmatique libre circulant est observée à J0 et à la première semaine après injection chez les patients rechuteurs.

CONCLUSION : Dans ce travail original, le premier du genre réalisé au CHU de Dijon, nous avons montré l'intérêt de certains biomarqueurs sanguins et plasmatiques pour la prédiction de la survenue d'un ICANS, ainsi que l'intérêt du calcul du TMTV41% pour la prédiction de rechute après traitement par CAR T-cells pour un lymphome B agressif. La poursuite de ce travail sur de plus gros effectifs est nécessaire afin de valider ces résultats et de préciser la place de l'ADN plasmatique libre circulant ainsi que du dosage de PD-L1 et Hsp70 via les exosomes.

MOTS-CLES : CAR T-cells, Lymphome malin non-Hodgkinien, CRS, ICANS, biomarqueurs, cytokines, TMTV41%, ADN libre plasmatique circulant, exosomes