

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2021

N°:

THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 05 Juillet 2021

Par SALIM, HAMOUCH

Né(e) le 28 OCTOBRE 1996 à AGADIR – MAROC

IMMUNOTHERAPIE PAR CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR)-T CELLS EN ONCO-
HEMATOLOGIE ET PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE

JURY

Président :	Professeure Caroline DELFOSSE
Assesseurs :	Docteur Laurent NAWROCKI
	Docteur Cécile OLEJNIK
	<u>Docteur Xavier COUTEL</u>
Membre invité :	Docteur David BEAUVAIS

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2021

N°:

THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 05 Juillet 2021

Par SALIM, HAMOUCH

Né(e) le 28 OCTOBRE 1996 à Agadir – Maroc

IMMUNOTHERAPIE PAR CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR)-T *CELLS* EN ONCO-
HEMATOLOGIE ET PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE

JURY

Président :

Professeure Caroline DELFOSSE

Assesseurs :

Docteur Laurent NAWROCKI

Docteur Cécile OLEJNIK

Docteur Xavier COUTEL

Membre invité :

Docteur David BEAUVAIS

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	M-D. SAVINA
Doyen	:	E. BOCQUET
Vice-Doyen	:	A. de BROUCKER
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
C. DELFOSSE	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d' Orthopédie Dento-Faciale Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
X. COUTEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDEBERT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements

Aux membres du jury...

Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Professeure des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Développement, Croissance et Prévention

Département Odontologie Pédiatrique

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Habilitation à Diriger des Recherches (Université Clermont Auvergne)

Diplôme d'Université « Sédation consciente pour les soins bucco-dentaires »

Diplôme d'Université « Gestion du stress et de l'anxiété »

Diplôme d'Université « Compétences cliniques en sédation pour les soins dentaires »

Diplôme Inter Universitaire « Pédagogie en sciences de la santé »

Formation Certifiante en Education Thérapeutique du Patient Responsable du

Département d'Odontologie Pédiatrique

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et je vous en remercie. Veuillez trouver à travers de travail, l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Chirurgie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Maîtrise en Biologie Humaine

Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie Chirurgicale

Secrétaire du Collège National des Enseignants de Chirurgie Orale et Médecine Orale

Chef du Service d'Odontologie du CHU de LILLE

Coordonnateur du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Chirurgie Orale (Odontologie)

Responsable du Département de Chirurgie Orale

Vous avez spontanément accepté de juger ce travail et je vous en remercie vivement. Votre enseignement durant ces années d'études a toujours été enrichissant pour moi et je vous en suis reconnaissant. Veuillez recevoir l'expression de mes sentiments les plus reconnaissants et respectueux.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille

Responsable du Département de Biologie Orale

Assesseur PACES

Vous m'avez fait l'honneur de siéger dans ce jury, et je vous en remercie. J'ai eu la chance de pouvoir profiter de vos enseignements aussi bien lors de mon stage de master au sein du laboratoire, que lors des enseignements universitaires et des vacations cliniques. Je tiens à travers ce travail à vous remercier pour la gentillesse et la bienveillance dont vous faites preuve au quotidien. J'espère encore tant apprendre à vos côtés lors de ces prochaines années. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire – UFR d’Odontologie de Lille

Docteur en Sciences de la Vie et de la Santé - Université de Lille

Master Recherche « Sciences, Technologies, Santé (STS), mention « Biologie Cellulaire, Physiologie et Pathologies (BCPP) », Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio-ingénierie du squelette (B3) », Université Paris Descartes

Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire des CSERD de Lille

Lauréat de l’Académie Nationale de Chirurgie Dentaire.

Vous avez spontanément accepté de diriger ce travail et je vous en suis très reconnaissant. Après avoir accepté une première fois de m’aider à la rédaction de mon mémoire de master, vous m’avez fait l’honneur de réitérer l’expérience avec cette fois-ci ce travail de thèse. J’ai eu la chance de recevoir vos enseignements durant mes études, mais également d’apprendre à vos côtés lors de nos vacances du mardi. Votre gentillesse, votre patience et votre sens clinique sont des qualités qui guident et guideront ma pratique de la chirurgie dentaire. J’espère que trouverez à travers ce travail le témoignage de la très grande estime que j’ai à votre égard.

Monsieur le Docteur David BEAUVAIS

Praticien Hospitalier, Service des Maladies Du Sang, CHU Lille

Docteur en Médecine

Ancien interne des hôpitaux

Diplôme d'Etudes Supérieures en Hématologie

Merci d'avoir spontanément accepté de siéger au sein de ce jury. Le stage d'observation au sein de l'équipe d'hématologie, m'a beaucoup apporté aussi bien sur le plan personnel que sur la conception de ce manuscrit. Soyez assuré de mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

Tables des matières

TABLE DES ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	17
1. PHYSIOPATHOLOGIE DE L’HEMATOPOÏÈSE.....	19
2. LES HEMOPATHIES LYMPHOÏDES ET MANIFESTATIONS BUCCALES.....	24
2.1 MYELOME.....	26
2.1.1. <i>Épidémiologie</i>	26
2.1.2. <i>Étiologies</i>	26
2.1.3. <i>Diagnostic</i>	26
2.1.4. <i>Traitements</i>	27
2.1.5. <i>Manifestations buccales des myélomes</i>	28
2.2 LES LEUCEMIES LYMPHOBLASTIQUES.....	29
2.2.1. <i>La leucémie lymphoblastique aiguë</i>	29
2.2.1.1. <i>Épidémiologie</i>	29
2.2.1.2. <i>Étiologies</i>	29
2.2.1.3. <i>Diagnostic</i>	29
2.2.1.4. <i>Traitements</i>	30
2.2.2 <i>La leucémie lymphoblastique chronique</i>	31
2.2.2.1. <i>Épidémiologie</i>	31
2.2.2.2. <i>Étiologies</i>	31
2.2.2.3. <i>Diagnostic</i>	31
2.2.2.4. <i>Traitements</i>	31
2.2.3 <i>Manifestations buccales des leucémies</i>	32
2.3. LES LYMPHOMES.....	33
2.3.1. <i>Les lymphomes hodgkiniens</i>	33
2.3.1.1. <i>Épidémiologie</i>	33
2.3.1.2. <i>Étiologies</i>	33
2.3.1.3. <i>Diagnostic</i>	33
2.3.1.4. <i>Traitements</i>	34
2.3.2. <i>Les lymphomes non Hodgkiniens</i>	36
2.3.2.1. <i>Épidémiologie</i>	36
2.3.2.2. <i>Étiologies</i>	36
2.3.2.3. <i>Diagnostic</i>	36
2.3.2.4. <i>Traitements</i>	36
2.3.3. <i>Manifestations buccales des lymphomes</i>	37
3. IMMUNOTHERAPIE DES HEMOPATHIES LYMPHOÏDES PAR CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELLS (CAR-T CELLS).....	39
3.1. PRINCIPES GENERAUX.....	39
3.2. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM) ET INDICATIONS EN ONCO-HEMATOLOGIE.....	40
3.2.1. <i>Axicabtagene ciloleucel</i>	40
3.2.2. <i>Tisagenlecleucel</i>	41
3.3. PROTOCOLE DES CAR-T CELLS.....	42
3.3.1. <i>Prélèvement des lymphocytes T du malade par leucaphérèse</i>	44
3.3.2. <i>Phases de temporisations clinique (Bridging Therapy) et de laboratoire (Ingénierie génétique)</i>	45
3.3.2.1. <i>Ingénierie génétique</i>	45
3.3.2.2. <i>Bridging therapy</i>	47
3.3.3. <i>Phase hospitalière : réinjection des CAR-T cells et surveillance</i>	48
3.3.3.1. <i>Chimiothérapie de conditionnement</i>	48
3.3.4. <i>Traitements symptomatiques associés</i>	49
3.3.4.1. <i>Les vomissements chimio-induits</i>	49
3.3.4.2. <i>Syndrome de lyse tumorale</i>	50
3.3.4.3. <i>Ulcère de stress</i>	50
3.3.5. <i>Prévention anti-infectieuse</i>	50
3.3.5.1. <i>Couverture antivirale</i>	50
3.3.5.2. <i>Couverture antiparasitaire</i>	51
3.3.5.3. <i>Couverture antifongique</i>	51

3.3.5.4. Couverture antibiotique	51
3.3.5.5. Les Immunoglobulines	51
3.3.6. <i>Hospitalisation</i>	52
3.4. CIBLES D’ACTION IMMUNOLOGIQUE.....	54
3.5. LES COMPLICATIONS FREQUENTES DU TRAITEMENT PAR CAR-T CELLS.....	57
3.5.1. <i>Le syndrome de relargage cytokinique (CRS)</i>	57
3.5.2. <i>Le syndrome d’encéphalopathie lié aux cellules CAR-T</i>	58
3.5.3. <i>Le syndrome d’activation macrophagique lié aux CAR-T cells</i>	59
4. PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE DES PATIENTS SOUS CAR-T CELLS	62
4.1. PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE AVANT THERAPIE CAR-T CELLS	62
4.1.1. <i>Bilan bucco-dentaire</i>	62
4.1.2. <i>Mise en état bucco-dentaire avant autogreffe de CAR-T cells</i>	64
4.1.3. <i>Prophylaxie bucco-dentaire</i>	65
4.2. PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE PENDANT THERAPIE CAR-T CELLS	65
4.2.1 <i>Pancytopénie</i>	65
4.2.1.1. Gestion du risque infectieux	66
4.2.1.2. Anémie.....	66
4.2.1.3. Gestion du risque hémorragique	67
4.2.2. <i>Autres complications</i>	68
4.2.3. <i>Précautions concernant les prescriptions en odontologie</i>	69
4.2.4. <i>Gestion de l’urgence dentaire</i>	70
4.3. PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE APRES THERAPIE CAR-T CELLS	70
4.3.1. <i>Connaitre le statut hématologique du patient</i>	70
4.3.2. <i>Fenêtres thérapeutiques de soins odontologiques</i>	71
4.3.3. <i>La xérostomie et l’hyposialie</i>	73
4.3.4. <i>La dysphagie et la dysgueusie</i>	75
CONCLUSION.....	77
TABLE DES FIGURES.....	78
TABLES DES TABLEAUX	79
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	80
ANNEXES.....	88

Table des abréviations

μL : Microlitre

ABVD : Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BCL6 : B-Cell Lymphoma 6

BCR : Récepteur des cellules B

BEACOPP : Bléomycine Toposide Adriamycine, Cyclophosphamide Vincristine

Procarbazine Prednisone

CAR: Chimeric Antigen Receptor

CARTOX : CAR T-cell-therapy-associated toxicity working group

Cas9 : Caspase

CD : Cluster de différenciation

CHOP : Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine, Vincristine et Prednisone

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : *CytoMégaloVirus*

CRES : Syndrome d'encéphalopathie liée aux CAR-T *cells*

CRISPR : *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*

CRP : Protéine C Réactive

CRS : Syndrome de Relargage Cytokinique

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

dL : Décilitre

EMA : Agence Européenne des Médicaments

FDA : *Food and Drugs Administration*

FIBD : Foyers Infectieux Bucco-Dentaire

g : Gramme

GM-CSF : *Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor*

Gy : Gray

HAS : Haute Autorité de Santé

HSV : *Herpes Simplex Virus*

IFRT : *Involveld Field Radiation Therapy*

Kb : Kilobase

LAL-B : Leucémie aiguë lymphoblastique B

LDGCB : Lymphome diffus à grandes cellules B

LMPGCB : Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B

NK : *Natural Killer*

OMS : Organisation mondiale de la Santé

SAM : syndrome d'activation macrophagique

scFv : Single-chain variable fragment

SRIP : Situation à risque infectieux potentielle

TCR : Récepteur des cellules T

TNM : *Tumeur Node Métastase*

Introduction

Les Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T *cells* sont une immunothérapie autologue à visée anti-cancéreuse qui bénéficie de la thérapie génique afin d'utiliser les lymphocytes T du malade comme arme thérapeutique dans le traitement des cancers en hématologie. Ce nouveau traitement a pu être autorisé pour la première fois en 2017 par la FDA (Food and Drug Administration), en revanche il a fallu attendre 2018 pour que ce soit le cas pour l'EMA (Agence Européenne des Médicament). Cette autorisation de mise sur le marché (AMM) a été précédée d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) concerne deux médicaments de synthèse issus de la thérapie cellulaire et génique (1–3):

- Yescarta[®] : Axicabtagene ciloleucel (laboratoire Gilead) pour les indications suivantes : traitements des patients adultes atteints de lymphome à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique (2).
- Kymriah[®] : Tisagenlecleucel (laboratoire Novartis) pour les indications suivantes : traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, non éligibles à une greffe, à partir de la 3^{ème} ligne de traitement. En parallèle, une demande de remboursement pour le traitement des patients pédiatriques et jeunes adultes (jusqu'à 25 ans) présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B (LAL-B) réfractaire ou en rechute (4).

Les AMM pour les CAR-T *cells* ont été autorisées pour des pathologies issues d'hémopathies lymphoïdes malignes. Ce sont des cancers du sang caractérisés par une multiplication accrue ainsi que des troubles de la différenciation cellulaire de la lignée lymphoïde (5).

En raison d'une plus grande susceptibilité au risque infectieux (terrain immunodéprimé), la prise en charge globale odontologique de ces patients est nécessaire au sein d'une équipe pluridisciplinaire afin de prévenir les risques et mieux accompagner le patient dans son parcours de soins (6,7).

Ce travail de thèse a pour objectif de présenter le parcours de soins du patient traité par immunothérapie par CAR-T *cells* et de sensibiliser les chirurgiens-dentistes omnipraticiens à la prise en charge odontologique tout au long de celui-ci.

Nous verrons alors dans une première partie des rappels concernant le processus physiologique de l'hématopoïèse, puis dans une seconde partie nous nous focaliserons sur les hémopathies lymphoïdes ainsi que leurs traitements et les médicaments bénéficiant d'une AMM. Dans un troisième temps, nous aborderons l'immunothérapie par CAR-T *cells*, puis nous listerons les éléments pertinents à prendre en considération pour la prise en charge odontologique de ces patients.

1. Physiopathologie de l'hématopoïèse

La moelle osseuse est située au sein de la partie creuse des os de l'organisme. Il s'agit d'un tissu conjonctif spécialisé que l'on appelle également spongieux. On distingue deux formes de moelle osseuse (8):

- La moelle rouge (hématopoïétique), qui a pour fonction un renouvellement des cellules du sang hématopoïèse).
- La moelle jaune (adipeuse), qui a quant à elle une fonction métabolique (régulation de l'hématopoïèse, du remodelage osseux, métabolisme énergétique...)

L'ensemble des mécanismes permettant la production de cellules sanguines est appelé hématopoïèse. Elle prend donc son origine au sein de la moelle rouge chez l'adulte, où se dérouleront la prolifération, la croissance, la différenciation et la maturation des cellules sanguines avec comme origine les cellules progénitrices hématopoïétiques. En revanche, l'hématopoïèse durant le développement embryonnaire a lieu au sein de plusieurs organes en fonction du mois de gestation : le sac vitellin, le foie, la rate puis la moelle osseuse (8,9)(Figure 1).

Ce sont des cellules possédant une faible durée de vie (pouvant aller d'un jour à quelques mois), elles font donc l'objet d'un renouvellement cellulaire très important. Celui-ci s'effectue de façon contrôlée par l'organisme, afin de garder la proportion cellulaire nécessaire à l'homéostasie. La localisation de celle-ci est la moelle osseuse, où sont retrouvées les cellules indifférenciées communes à l'origine de toutes les cellules sanguines : les cellules souches hématopoïétiques (10).

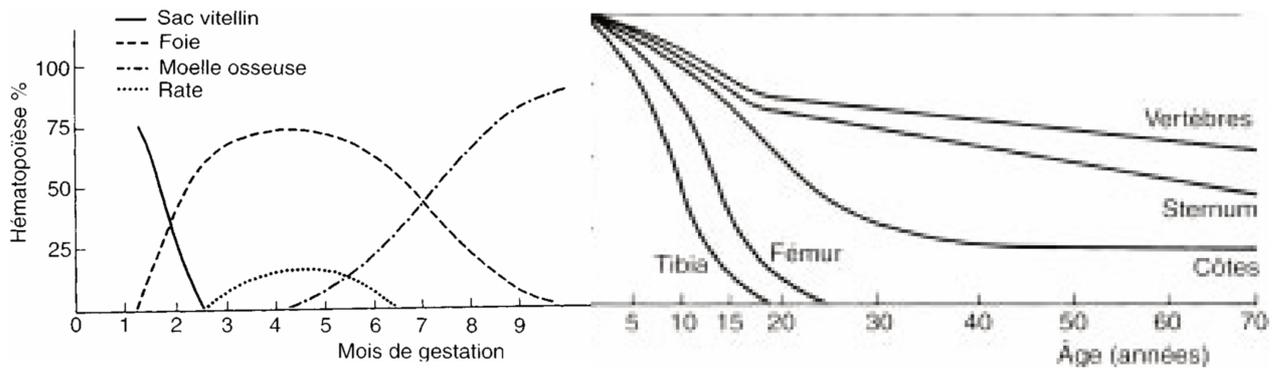


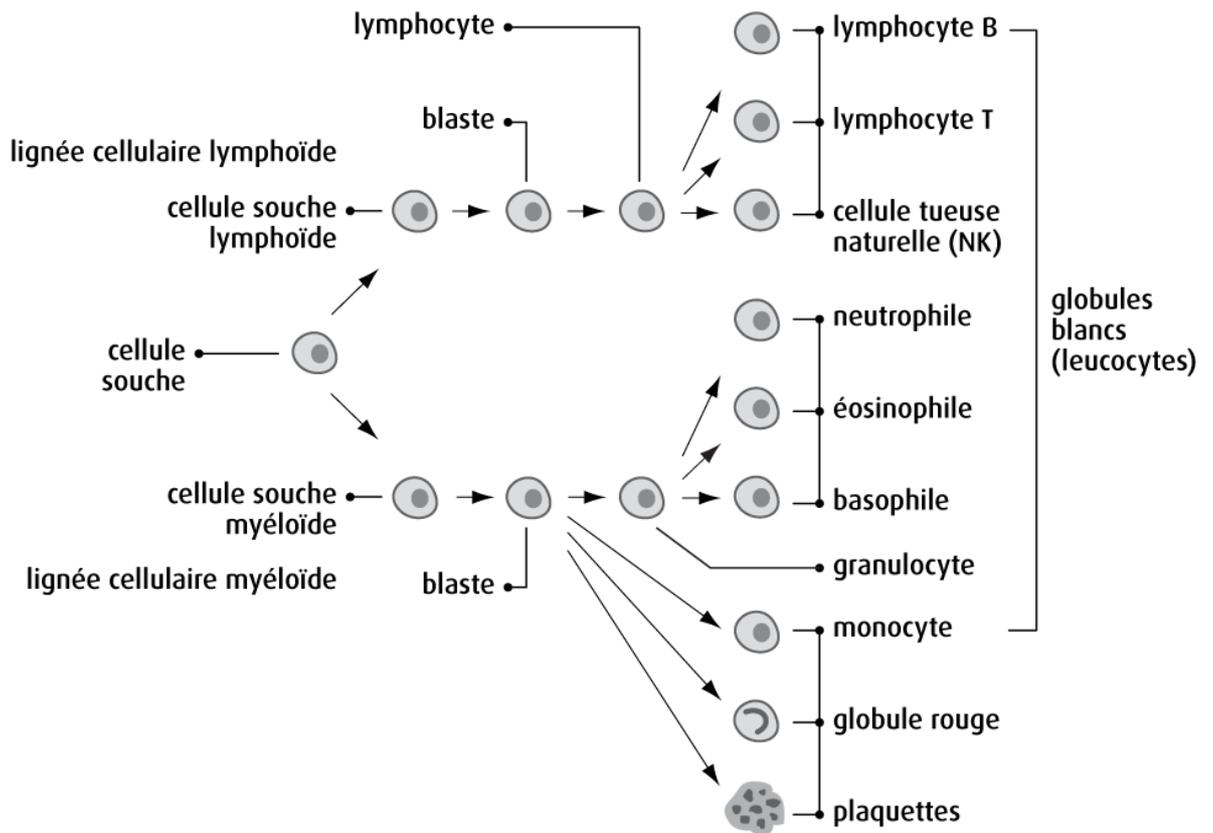
Figure 1 : Principaux stades d'hématopoïèse au cours du développement embryonnaire (A) et en post-natal (B) (9).

Les cellules souches hématopoïétiques se différencient en deux types de cellules progénitrices distinctes (Figure 2) (11):

- les lymphoïdes qui seront à l'origine des lymphocytes
- les myéloïdes à l'origine des leucocytes, mégacaryocytes et des érythrocytes.

Parmi les différents lymphocytes, sont retrouvés les lymphocytes T, acteurs principaux du système immunitaire. Ils possèdent un rôle protecteur, et permettent au corps de lutter contre les infections et les tumeurs. Cette protection est possible grâce de nombreuses fonctions, ce peut être la reconnaissance et la présentation d'antigènes spécifiques, la sécrétion de cytokines, détruisant de façon directe les cellules cibles, ou encore en favorisant ou inhibant la production d'anticorps par les cellules B (12). Les lymphocytes T naïfs peuvent se différencier en lymphocytes T mémoires, en lymphocytes T à mémoire centrale et en lymphocytes T effecteurs, leur longévité se raccourcissant progressivement et leur capacité d'auto-renouvellement cellulaire diminuant (13).

Développement des cellules sanguines



© Société canadienne du cancer

Figure 2 : Schéma illustrant les différentes voies de l'hématopoïèse physiologique simplifiée (14).

Lorsque l'homéostasie est rompue, des pathologies (hémopathies) peuvent survenir. Les hémopathies bénignes et malignes présentent des caractéristiques différentes, avec notamment une prise en charge plus complexe associée à un pronostic plus incertain, des incidences et des étiologies diverses. Ces dernières ont comme propriétés une prolifération cellulaire anarchique et accrue, en opposition aux hémopathies bénignes. Elles sont le résultat d'erreurs génétiques survenant à tous les stades de la différenciation cellulaire (15,16).. Plusieurs marqueurs moléculaires ont été identifiés et caractérisés et font l'objet d'une révision régulière des classifications de ces hémopathies (11,17) . On distingue (Annexes 1 et 2) :

- Les hémopathies malignes du tissu myéloïde :
 - Les syndromes myéloprolifératifs chroniques
 - Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs
 - Les leucémies aiguës myéloïdes

- Les hémopathies malignes du tissu lymphoïde :
 - Les leucémies aiguës lymphoblastiques/lymphomes lymphoblastiques
 - Les hémopathies B matures
 - Les hémopathies T/Natural Killer (NK) matures
 - Les lymphomes de Hodgkin

Ce qu'il faut retenir

2 types de lignées cellulaires sont retrouvées :

- **La lignée myéloïde**
- **La lignée lymphoïde.**

Parmi les cellules de la lignée lymphoïde, les **lymphocytes** représentent **entre 20 et 40% des cellules du sang**, et au sein de ces lymphocytes le marqueur **CD (cluster de différenciation) 19+** est exprimé par les **lymphocytes B, cible des CAR-T cells.**

2. Les hémopathies lymphoïdes et manifestations buccales

L'arsenal thérapeutique dont dispose aujourd'hui les hématologues est vaste. (chimiothérapie, radiothérapie, greffe de cellules souches hématopoïétiques, anticorps monoclonaux...)(18–20), en revanche il possède de nombreuses limites, et c'est pour palier à certaines d'entre elles que les CAR-T *cells* ont été développées, avec aujourd'hui une AMM pour certaines hémopathies malignes lymphoïdes (21). Ce travail de thèse s'intéresse exclusivement aux hémopathies du tissu lymphoïde, lesquelles représentent les indications principales des CAR-T *cells*.

Les hémopathies malignes lymphoïdes résultent de mutations génétiques (altération de marqueurs moléculaires au sein des lymphocytes) dont les plus connus sont :

- PAX5 : Il s'agit d'un facteur de transcription codant pour une protéine spécifique des lymphocytes B exprimée lors de leur stade précoce. Ce gène est localisé en 9p13, qui est impliqué dans les translocations t(9;14)(p13;q32) récurrentes au sein des lymphomes lymphocytaires. Cette translocation entraîne un rapprochement de l'amplificateur E-mu du gène IgH, qui est promoteur de PAX5. La dérégulation de la transcription de celui-ci favorise la pathogenèse des lymphomes lymphocytaires (22).
- CD20 : La fonction moléculaire du CD20 est reliée à la signalisation du récepteur des cellules B (BCR). Le rôle du CD20 dans la physiopathologie des hémopathies malignes n'est pas encore bien identifié, en revanche, il est admis qu'une mutation entraînant une phosphorylation de CD20 est retrouvée de façon plus élevée dans les cellules B malignes en opposition aux cellules B saines, bien que les conséquences de celle-ci ne soient pas encore établies. (23,24).
- CD79a : Il s'agit d'un gène codant pour la protéine CD79a, protéine associée au complexe de récepteur d'antigène des cellules B. Il joue également un rôle dans les voies de différenciation des cellules souches hématopoïétiques et les marqueurs spécifiques de la lignée jusqu'aux plasmocytes. Le CD79a est co-exprimé avec le CD3 au sein de certains lymphomes ou leucémies lymphoblastiques (25).

- OCT-2 : Il s'agit d'un facteur de transcription du gène de l'immunoglobuline, régulant alors l'expression et de la transcription de gènes qui sont spécifiques aux lymphocytes B (comme CD20), il est utilisé pour détecter de nombreux lymphomes (26).
- BCL6 (B-cell Lymphoma 6) : Il s'agit d'un gène codant pour une protéine qui est un répresseur de la transcription des réponses interleukine-4 dépendantes des cellules B. Les hémopathies intéressées par la mutation de ce gène sont le lymphome médiastin primitif à grandes cellules B et le lymphome intravasculaire à grandes cellules B (27).
- CD45 : Il s'agit d'une glycoprotéine antigène faisant partie de la famille des protéines tyrosine phosphatase, ayant un rôle de régulation de la croissance cellulaire (à travers le GM-CSF : granulocyte/macrophage-colony stimulating factor), la différenciation, le cycle mitotique ou encore la transformation oncogène. Elle est exprimée par l'ensemble des cellules hématopoïétiques nucléées. Le CD45 déphosphoryle le site inhibiteur de la protéine kinase Lyn, qui lorsqu'il est phosphorylé inhibe la cascade de signalisation du récepteur GM-CSF. Au sein des blastes, le CD45 est localisé au sein des radeaux lipidiques (et en dehors de ceux-ci chez les cellules saines), ce qui va alors entraîner à l'activation de la voie du GM-CSF et donc à l'expansion et la survie des blastes leucémiques (28)

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les hémopathies lymphoïdes sont regroupées en différentes catégories (29) :

- Lymphome Hodgkinien ou non Hodgkinien ;
- Caractère aigu ou chronique ;
- Lymphatique ou Leucémie myéloïde.

En France, l'incidence des hémopathies malignes était estimée à 45 000 en 2018 (25 000 hommes et 20 000 femmes), ce qui représente 12% des cancers (deux tiers étant des hémopathies lymphoïdes ; Lymphomes de Hodgkin et Lymphomes non Hodgkinien). Le lymphome diffus à grandes cellules B représentait 5 071 cas (30).

Les principales catégories d'hémopathies malignes lymphoïdes vont être brièvement décrites ci-après.

2.1 Myélome

2.1.1. Épidémiologie

L'incidence mondiale du myélome est de 6 à 7 cas pour 100 000 personnes par an. Le myélome représente environ 1% de tous les cancers à l'échelle mondiale et environ 10 à 15% des hémopathies malignes. Il s'agit de la 3^e hémopathie maligne après la leucémie et le lymphome. L'âge médian de survenue du myélome est de 70 ans avec une légère prédominance pour les hommes (18).

2.1.2. Étiologies

Le myélome est une hémopathie maligne des plasmocytes. L'OMS classe le myélome comme étant une maladie lymphoproliférative des cellules B. Les clones de plasmocytes produits de façon anarchique produisent une immunoglobuline anormale. (A, E, D, G, M). Le myélome provoque une anémie, une diminution du système immunitaire, une ostéolyse généralisée associée à une insuffisance rénale (18,31).

2.1.3. Diagnostic

Le diagnostic repose sur différents examens cliniques et radiologiques (18) :

- Une électrophorèse des protéines sériques mettant en évidence la présence d'un pic monoclonal
- Une radiographie du squelette afin de visualiser des sites d'ostéolyses
- Une électrophorèse des urines afin de rechercher une protéinurie
- Un myélogramme qui permettra de confirmer le diagnostic du myélome en observant si le taux de plasmocyte est supérieur à 10% et de réaliser des analyses génétiques sur ces cellules

Concernant l'ostéolyse, elle est fréquemment retrouvée (rachis), mais peut également atteindre la mandibule dans de rares cas. La partie alvéolaire n'est pas touchée par la

destruction osseuse dans un premier temps car les sites les plus touchés sont ceux qui possèdent une plus grande fonction dans l'hématopoïèse (32). L'odontologiste devra être vigilant lors de l'examen clinique bucco-dentaire avant instauration d'une immunothérapie par CAR-T *cells*.

2.1.4. Traitements

Le traitement de première intention est composé d'une chimiothérapie d'induction (Mephalan) suivie d'une autogreffe de cellules souches avec une association de cortisone. Les patients âgés de moins de 65 ans sont éligibles à ce traitement (31). Lors du diagnostic de myélome multiple, les patients se verront prescrire un traitement par biphosphonate (ex : Acide Zolédronique) ainsi qu'un traitement à base d'anticorps monoclonal (Denosumab) afin de prévenir les ostéolyses et les fractures osseuses (31). Le risque d'ostéochimionécrose chez les patients traités pour un myélome est à évaluer par le chirurgien-dentiste et le médecin prescripteur de par la prise de biphosphonate et de denosumab (33).

Pour les patients non éligibles à l'autogreffe de cellules souches (patients âgés de plus de 65 ans), un traitement par chimiothérapie au long court est alors instauré. Le myélome est une pathologie difficilement curable, et ces traitements même s'ils permettent d'augmenter l'espérance de vie, ne suffisent généralement pas à la rémission totale. La radiothérapie ne fait pas partie de l'arsenal thérapeutique des myélomes, celle-ci étant une maladie systémique. Cependant elle peut être utile de façon localisée à visée antalgique (31).

Actuellement à l'essai pour cette indication, les thérapeutiques par CAR-T *cells* offrent aujourd'hui un réel espoir de guérison des myélomes, il s'agit d'une option potentiellement curative pour les patients réfractaires aux traitements de premières intentions (34).

2.1.5. Manifestations buccales des myélomes

Les manifestations buccales du myélome sont majoritairement des lésions osseuses. Leur présence est objectivée par radiographies sous formes de lacunes ostéolytiques pouvant causer des résorptions radiculaires. Il peut également être observé une tuméfaction gingivale ou encore des paresthésies. En cas de thrombocytopénie, des saignements gingivaux et des pétéchies sont retrouvés (35).

De plus, des manifestations orales d'amylose (Figure 3) peuvent survenir dans environ 20% des patients souffrant de myélome (36).



Figure 3 : Amylose de la langue caractérisée par des nodules multiples chez un patient atteint d'un myélome multiple (37).

2.2 Les leucémies lymphoblastiques

2.2.1. La leucémie lymphoblastique aiguë

2.2.1.1. Épidémiologie

Il s'agit de la seconde leucémie la plus répandue chez l'adulte avec une incidence de 6500 cas aux États-Unis. 80% des leucémies aiguës lymphoblastiques surviennent chez les enfants. Chez l'adulte, une prédisposition chez l'homme est mise en avant. C'est une hémopathie qui touche majoritairement les enfants, et un second pic est présent chez les adultes après 60 ans (38,39).

2.2.1.2. Étiologies

Il s'agit d'anomalies chromosomiques et d'altérations génétiques qui sont impliquées dans la prolifération et la différenciation des cellules précurseurs lymphoïdes situées dans la moelle osseuse, le sang et les sites extra médullaires. Ces cellules précurseurs immatures (blastes), produites de façon anarchique, restent alors immatures et sont incapables de se différencier et ainsi, incapables de jouer leur rôle immunitaire. Cette leucémie est caractérisée d'aiguë de par son potentiel évolutif rapide des symptômes et des différents marqueurs biologiques en l'absence de thérapeutique instaurée (38).

2.2.1.3. Diagnostic

Le diagnostic repose sur (40) :

- Un bilan biologique sanguin (numération de la formule sanguine) afin d'objectiver une baisse du nombre de globules rouges, de plaquettes et de polynucléaires
- Un myélogramme afin rechercher si le taux de lymphoblastes est supérieur à 20%
- Une ponction lombaire afin d'évaluer une atteinte du système nerveux central

2.2.1.4. Traitements

Le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique est dépendant de plusieurs facteurs dont l'âge du patient, les antécédents médicaux et les caractéristiques de la maladie. On distingue 5 phases (20,38,41) :

1. La pré-phase :

Il s'agit de la phase précédant toute thérapeutique oncologique. Durant celle-ci vont s'établir plusieurs examens médicaux : pulmonaires, cardiaques, nutritionnels mais également bucco-dentaires. Des foyers infectieux seront alors recherchés et éliminés si possible avant établissement de la thérapeutique oncologique. La pose de la chambre implantable (pour la préservation des vaisseaux sanguins lors de l'injection de la chimiothérapie) sera réalisée durant cette pré-phase.

2. La phase d'induction

Durant cette phase, une hospitalisation au long court est instaurée, afin de pouvoir procéder à une chimiothérapie à visée thérapeutique et une surveillance de la régression des signes cliniques/biologiques ou d'une éventuelle rémission de la maladie (à l'aide de myélogramme). En revanche, cette phase n'élimine pas totalement les cellules tumorales, en effet une petite partie de celles-ci restent présentes et justifieront l'utilisation des phases suivantes.

3. La phase de consolidation

L'objectif de cette phase est d'éviter la rechute de la maladie. Pour cela une succession de chimiothérapie est administrée sur plusieurs jours. C'est au cours de cette phase qu'est décidée ou non l'instauration d'une thérapie par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en fonction de la clinique et de l'anamnèse du patient.

4. La phase d'entretien

Elle n'est pas systématique. Celle-ci a lieu seulement s'il n'y a pas eu de recours à un protocole d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette phase d'entretien consiste en une chimiothérapie per os durant une durée d'environ deux ans afin de stabiliser la maladie et de viser une rémission complète.

5. La phase de surveillance

Il s'agit de la dernière phase. Elle consiste en une surveillance régulière chez l'hématologue afin de s'assurer de la normalité des différentes numérations de la formule sanguine et des myélogrammes et ainsi prévenir et anticiper une éventuelle rechute de l'hémopathie maligne.

2.2.2 La leucémie lymphoblastique chronique

2.2.2.1. Épidémiologie

La leucémie lymphoïde chronique touche plus les personnes âgées. Il s'agit de la leucémie la plus prédominante au sein de l'ouest du globe. Aux États-Unis, l'incidence est de 4,5 cas pour 100 000 personnes avec un âge médian de diagnostic évalué à 71 ans (42).

2.2.2.2. Étiologies

C'est une hémopathie maligne résultant de la prolifération anarchique de lymphocytes au sein de la moelle, des ganglions et de système sanguin. Les cellules mises en cause sont plus précisément les lymphocytes B matures ayant une morphologie normale et de phénotype B (42).

2.2.2.3. Diagnostic

Le diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique repose sur plusieurs examens cliniques et biologiques (42):

- Un immunophénotypage ayant pour objectif de confirmer le phénotype B des lymphocytes.
- Une numération de la formule sanguine, c'est l'examen de référence au diagnostic. Il servira à rechercher une hyperlymphocytose B ($<5000/\text{mm}^3$).

2.2.2.4. Traitements

La thérapeutique dépendra de la classification de Binet et/ou de RAI (Tableau 1) et de la présence ou non de symptômes. Pour les patients présentant peu de symptômes ou très peu de symptômes, une surveillance biologique et clinique sera instaurée. En revanche, pour les patients symptomatiques, une chimiothérapie associée ou non à des anticorps monoclonaux sera envisagée (42).

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DE BINET POUR LA LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE CHRONIQUE (43).

STADE	Aires lymphoïdes palpables*	Hémoglobine < 10 g/100 ml ou plaquettes < 100 000/mm³
A	< 3	Non
B	≥ 3	Non
C	Quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes palpables	Oui

2.2.3 Manifestations buccales des leucémies

Les manifestations orales des leucémies sont le reflet de l'expression symptomatique locale de syndromes tumoraux (prolifération de blastes) et d'insuffisance médullaire (pancytopénie).

Elles se caractérisent de manière inconstante par des formes cliniques variées (44–46):

- L'hypertrophie/hyperplasie gingivale (fibromuqueuse gingivale ferme, pâle, peu algique, une couleur physiologique des muqueuses et la possible présence de gingivorragies),
- Des adénopathies,
- Des lésions : - cutanéomuqueuses érythémateuses
- ulcéreuses (aphtoses)
- dyskératosiques (manifestations lichénoïdes),
- Des infections opportunistes de la sphère ORL,
- Une glossite atrophique

2.3. Les lymphomes

Les lymphomes sont des tumeurs malignes ayant comme caractéristique de toucher les cellules du système lymphatique, les lymphocytes, cellules de l'immunité. Leur incidence est de 13 cas pour 100 000 habitants (7^e rang de cancers) (5).

2.3.1. Les lymphomes hodgkiniens

2.3.1.1. Épidémiologie

Ce sont des pathologies qui touchent préférentiellement les grands enfants, les adolescents et les jeunes adultes avec une prédominance pour les hommes (47).

2.3.1.2. Étiologies

Le lymphome hodgkinien est une hémopathie maligne plus spécifiquement un lymphome. Cette dénomination regroupe plusieurs sous-types de lymphomes hodgkiniens. Il est caractérisé par la présence de cellules Reed Sternberg (Figure 4) dans un tissu lymphoïde caractéristique (16).

2.3.1.3. Diagnostic

Le diagnostic du lymphome hodgkinien repose sur plusieurs examens cliniques, biologiques et imagerie (16) :

- Une numération de la formule sanguine mettant en évidence une augmentation des paramètres de la vitesse de sédimentation et de la Protéine C Réactive (CRP).
- Une biopsie ganglionnaire ou une ponction ganglionnaire afin de mettre en évidence la présence de cellules de Reed Sternberg (Figure 4)
- Un myélogramme permettant de juger l'atteinte médullaire éventuelle
- Différentes techniques d'imagerie afin d'explorer les adénopathies profondes
- Un immunophénotypage afin de caractériser la lignée cellulaire touchée

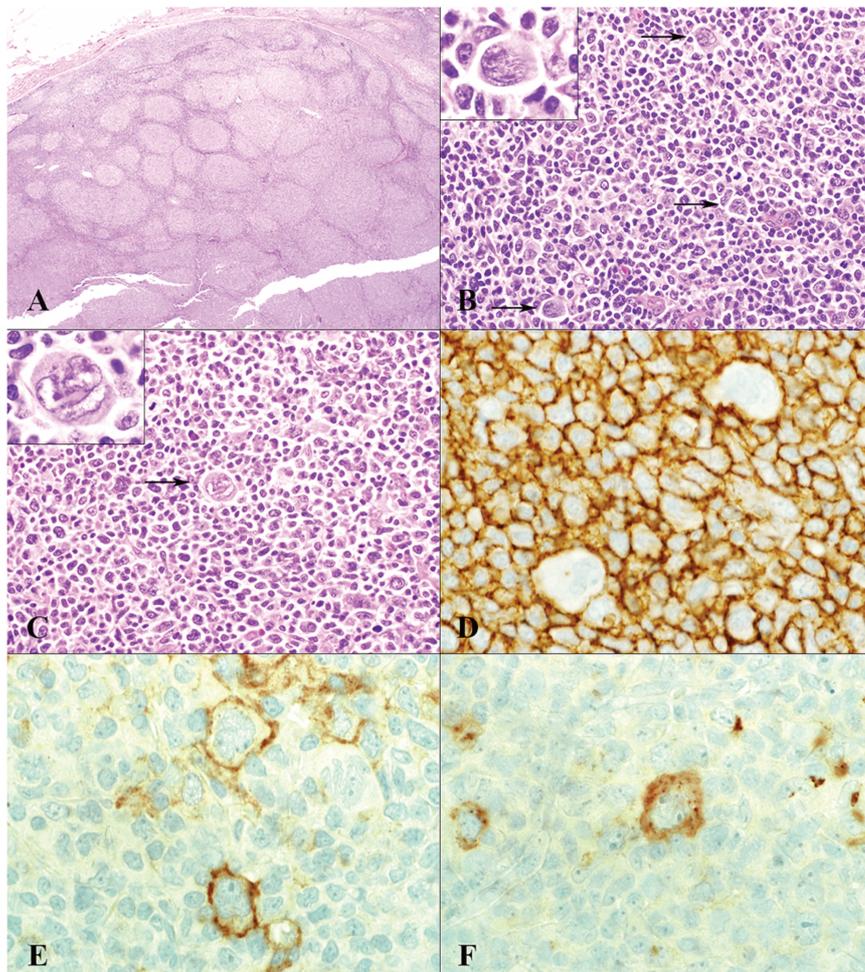


Figure 4 : Analyse après biopsie d'un lymphome folliculaire avec présence de cellules de Reed-Sternberg. (A) Architecture nodale effacée par des follicules néoplasiques (grossissement x20). (B) (C) Après grossissement plus élevé (x400 pour B et C et x1000 pour E et F), présence de cellules de Reed-Sternberg dispersées (flèches noires) positives pour CD20 (D), CD30 (E), et CD15 (F) (hématoxyline-éosine) (48).

2.3.1.4. Traitements

Les thérapeutiques utilisées pour cette pathologie sont principalement une chimiothérapie multi-agents composée de plusieurs drogues cytotoxiques en association ou non à une radiothérapie. Cette dernière est utilisée selon la technique de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité afin de protéger les organes nobles à proximité de la zone d'intérêt (47).

Les patients sont généralement divisés en trois groupes : précoce favorable, précoce défavorable et avancé. Les thérapeutiques seront différentes selon ces trois groupes (49) :

Groupe précoce favorable (49):

Le traitement standard est constitué de :

- Deux cycles de chimiothérapie ABVD (Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine),
- Suivis par une radiothérapie IFRT (Involveld Field Radiation Therapy) de 20 Gray (Gy).

Groupe précoce défavorable (50):

Le traitement standard est constitué de :

- Quatre cycles de chimiothérapie ABVD,
- Suivis par une radiothérapie IFRT de 30 Gy.

Groupe avancé (47,51):

- Six cycles de chimiothérapie BEACOPP avancé (Bléomycine Toposide Adriamycine, Cyclophosphamide Vincristine Procarbazine Prednisone)
- L'injection d'anticorps monoclonaux anti CD-20 en cas de rechute

Le pronostic des patients atteints de LH s'est considérablement amélioré. En fonction du stade et de l'état clinique, 65% à 90% des patients sont en rémission de la maladie après cinq ans (19).

2.3.2. Les lymphomes non Hodgkiniens

2.3.2.1. Épidémiologie

Le lymphome non Hodgkinien est l'hémopathie maligne la plus répandue avec une incidence annuelle de 93 000 cas en Europe et plus de 385 000 cas à travers le monde (52).

2.3.2.2. Étiologies

Les lymphomes non Hodgkiniens regroupent plusieurs pathologies différentes. Ce sont des proliférations malignes des cellules lymphoïdes possédant divers stades de maturation. Les localisations concernent tout le système lymphoïde (53).

Deux sous catégories ressortent, faisant la distinction entre les lymphomes de bas grade, caractérisés par des divisions cellulaires tumorales lentes, des lymphomes de haut grade, caractérisés cette fois par des divisions cellulaires tumorales rapides et donc sont plus agressifs que les premiers (53).

2.3.2.3. Diagnostic

La nécessité de présence de symptômes est primordiale au diagnostic des lymphomes non hodgkinien. Une biopsie ganglionnaire sera alors réalisée et envoyé en analyse anatomopathologique afin de confirmer le diagnostic et de préciser la classification du lymphome non hodgkinien dont souffre le patient (53,54).

2.3.2.4. Traitements

Les traitements envisagés dépendront du type de lymphome non Hodgkinien qui sera revenu d'analyse lors de la biopsie (52,55,56).

Concernant les lymphomes de bas grade :

- Une surveillance thérapeutique est retenue lorsqu'il y a une absence de symptomatologie
- L'utilisation de radiothérapie lors de stade 1 ou 2 de la classification Tumeur Node Métastase (TNM)
- Une monochimiothérapie lors de légère extension
- Une polychimiothérapie (protocole CHOP : Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine, Vincristine et Prednisone)
- L'injection d'anticorps monoclonaux anti CD-20 (Rituximab[®])

Concernant les lymphomes de haut grade :

- L'utilisation de radiothérapie lors de stade 1 ou 2 de la classification TNM
- Une monochimiothérapie lors de légère extension
- Une polychimiothérapie
- L'injection d'anticorps monoclonaux anti CD-20 (Rituximab[®])
- L'utilisation de CAR-T *cells*

2.3.3. Manifestations buccales des lymphomes

Il est nécessaire de relier les manifestations orales des lymphomes avec l'infiltration tumorale. Celles-ci sont variées et sont retrouvées par ordre de fréquence : des tuméfactions, des douleurs, des ulcérations, des paresthésies, des déplacements dentaires ou encore des fractures mandibulaires (57).

Ce qu'il faut retenir

Les **hémopathies du tissu lymphoïde** représentent **environ 2/3 de l'ensemble des hémopathies** (68,1% selon les données du réseau Francim).

Selon l'**OMS**, les hémopathies du tissu lymphoïde sont caractérisées par ordre de fréquence en **5 catégories** :

1. Les hémopathies B matures (56,6%) :
 - a. Leucémies Lymphoblastiques chroniques (~16,6%)
 - b. Myélomes Multiples et variants (~12%)
 - c. **Lymphomes Diffus à grandes cellules B** (~9,3%) ...
2. Les lymphomes de Hodgkin (6%)
3. Les hémopathies T/Natural Killer (NK) matures (4%)
4. **Les leucémies aiguës lymphoblastiques/lymphomes lymphoblastiques** (1,5%)
5. Les hémopathies lymphoïdes idiopathiques (<1%)

L'**arsenal thérapeutique** à disposition aujourd'hui se compose de :

- La chimiothérapie
- La greffe de cellules souches hématopoïétiques
- La radiothérapie
- Les **thérapies cellulaires** (anticorps monoclonaux, **CAR-T cells**...)

Les **manifestations buccales** des hémopathies du tissu lymphoïde, reflets des troubles de la formule sanguine (tels que la leucopénie), se traduisent par une **plus grande susceptibilité** aux **agents infectieux** (ex : candidoses, primo-infections virales...). Certaines manifestations buccales sont spécifiques d'une hémopathie (ex : Amylose et myélome multiple)

3. Immunothérapie des hémopathies lymphoïdes par Chimeric Antigen Receptor T Cells (CAR-T cells)

3.1. Principes généraux

Le développement des CAR-T *cells* est fondé sur les outils d'ingénierie génétique et moléculaire utilisant les propriétés lytiques des lymphocytes T. Leur utilisation en thérapie génique (visant à lyser les cellules tumorales) est prometteuse. La première utilisation des CAR-T *cells* en immunothérapie fût pour les mélanomes métastatiques. Il s'agit d'une thérapie cellulaire adoptive, qui est une thérapie utilisant le transfert de cellules immunocompétentes actives ou non contre les cellules cancéreuses, il s'agit d'une thérapie personnalisée pour le patient (58). Les outils d'ingénierie génétique permettant le codage pour un fragment d'anticorps qui sont spécifiques de la molécule CD19 des lymphocytes T a permis une avancée technologique importante dans la prise en charge des formes avancées de lymphomes. Il s'agit de munir les lymphocytes T d'un récepteur qui reconnaît les cellules cancéreuses et procède à leur lyse. L'objectif majeur de l'utilisation de l'immunothérapie en oncologie est de détruire les cellules tumorales sans conséquences pour les cellules saines. La thérapie par CAR-T *cells* est envisagée après un échec thérapeutique, et non pas pour des cas de rémission où l'on préférera une greffe de cellules souches hématopoïétiques car il s'agit de la meilleure thérapie pour ces cas-là (1,59).

Les premiers essais cliniques impliquant le traitement par lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T *cells*) sont prometteurs. Il s'agit d'une vraie révolution dans l'arsenal thérapeutique anti-cancéreux. Parmi ces études sont retrouvés 3 principaux essais cliniques : ZUMA-1 (YESCARTA®), JULIET (KYMRIAH®), TRANSCEND-NHL-001 (Lisocabtagène maraleucel). Aujourd'hui, deux molécules ont obtenu leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), il s'agit de Axicabtagene ciloleucel (YESCARTA®) et Tisagenlecleucel (KYMRIAH®) (1). L'équipe d'hématologie de Lille est au cœur de nombreuses études concernant les CAR-T *cells*, afin d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans certaines hémopathies ne bénéficiant pas encore d'AMM pour l'utilisation de cette immunothérapie (ex : myélomes.)

Les CAR-T *cells* représentent une thérapeutique de choix pour les patients réfractaires aux traitements usuels. Ce sont les premières thérapeutiques géniques à avoir été approuvées par la FDA. Cette immunothérapie entre dans les thérapies anti-CD19. Les premières générations de CAR-T présentaient comme principale limite une moindre résistance structurale (durée de vie). Axicabtagène ciloleucel et Tisagenlecleucel, ont montré un taux de réponse partiel (évolution bénéfique du tableau clinique) qui est retrouvé respectivement à 82% et 52%. Les taux de rémission complète sont de 58% et 40% suggérant que ces thérapeutiques peuvent également être curatives et durables (60–62).

YESCARTA® (Axicabtagene ciloleucel) et KYMRIAH® (Tisagenlecleucel) sont des médicaments de thérapie innovante produit à partir des cellules T du patient après prélèvement par leucaphérèse. Les lymphocytes T prélevés sont génétiquement modifiés ex vivo par transduction rétrovirale, afin d'exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (CAR) ciblant la protéine CD19 présente sur les cellules de la lignée B. La réinjection de ces cellules modifiées est réalisée après que le patient ait reçu une chimiothérapie lymphodéplétive qui a pour objectif de favoriser l'expansion du médicament au sein de l'organisme du patient (63).

L'utilisation des CAR-T *cells* anti CD-19 pour les hémopathies B est croissante. Afin d'optimiser l'utilisation de celle-ci, il est primordial de connaître les indications, contre-indications tout comme les critères d'éligibilité. Le patient nécessite une bridging therapy entre l'inclusion de celui-ci dans le protocole et la réinjection des CAR-T (64).

3.2. Autorisation de mise sur le marché (AMM) et indications en oncologie

3.2.1. Axicabtagene ciloleucel

Axicabtagene ciloleucel, (YESCARTA®) est composé de CAR-T *cells* autologues modifiées génétiquement ex vivo grâce à l'utilisation d'un vecteur rétro-viral codant pour un fragment d'anticorps ciblant CD19 et un domaine intracellulaire comprenant le CD28 molécule costimulante (65) .

Les AMM obtenues ce jour pour Axicabtagene ciloleucel (YESCARTA®) sont pour le lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute et le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute.

- Lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute

Les lymphomes diffus à grandes cellules B sont les lymphomes Hodgkinien les plus répandus dans le monde, leur proportion étant estimée à 30-40% selon les régions du monde. Ce type de cancer possède des caractéristiques cliniques, génétiques, de réponse aux traitements et de pronostic hétérogène. Les CAR-T *cells* sont utilisées en deuxième ligne thérapeutique pour le traitement de ce type d'hémopathie maligne.

C'est une pathologie qui touche préférentiellement les jeunes adultes avec une tendance pour le sexe masculin. Sur le plan clinique, elle se caractérise par une croissance tumorale rapide associée à une invasion d'un ou plusieurs systèmes lymphatiques (66).

- Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute

Les lymphomes médiastinaux primitifs à grandes cellules B sont des lymphomes qui ont leur localisation au niveau du médiastin antérieur. La zone intéressée par cette pathologie est la médullaire thymique, dont le point de départ sont les cellules B. Elle représente moins de 3% des lymphomes non hodgkiniens et 5% des lymphomes caractérisés agressifs pour l'adulte.

Ce sont des lymphomes agressifs qui touchent préférentiellement les sujets jeunes. Ils se distinguent des autres lymphomes B diffus à grandes cellules, aussi bien sur le plan clinique, évolutif, épidémiologique, anatomo-pathologique mais également immuno-histochimique (67).

3.2.2. Tisagenlecleucel

Tisagenlecleucel (Kymriah®) est composé de CAR-T *cells* autologues génétiquement modifiées ex vivo grâce à un vecteur lentiviral codant pour un CAR anti-CD19 qui possède en son sein un domaine de la molécule costimulatrice 4-1BB (3).

Les AMM obtenues ce jour pour Tisagenlecleucel (Kymriah®) sont pour le lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute (indication similaire à Yescarta®) et la leucémie aiguë lymphoblastique.

- Leucémie aiguë lymphoblastique

Les leucémies aiguës lymphoblastiques dérivent des cellules précurseurs des lymphocytes B et T. Le diagnostic repose sur la morphologie cellulaire, le phénotype immunitaire ainsi que la génétique. Les leucémies aiguës lymphoblastiques représentent 75% des leucémies (elles-mêmes représentatives de 34% des cancers tout confondus chez les enfants (41).

C'est une hémopathie maligne qui touche en grande majorité les sujets jeunes patients caucasiens. Leur diagnostic se fait habituellement entre 2 et 5 ans. Une prévalence élevée est observée chez les jeunes garçons. Le pronostic de la maladie est bon pour les sujets jeunes, mais plutôt réservé chez les adultes atteints. L'étiologie serait due à une mutation dans le génome (20).

3.3. Protocole des CAR-T *cells*

Un prélèvement par leucaphérèse des lymphocytes T du patient est tout d'abord réalisé. S'ensuit alors l'envoi de celui-ci dans un laboratoire spécialisé qui aura pour rôle de réaliser la modification génétique nécessaire à la reconnaissance cellulaire tumorale puis la réinjection des CAR-T *cells* au patient (Figure 5) (65).

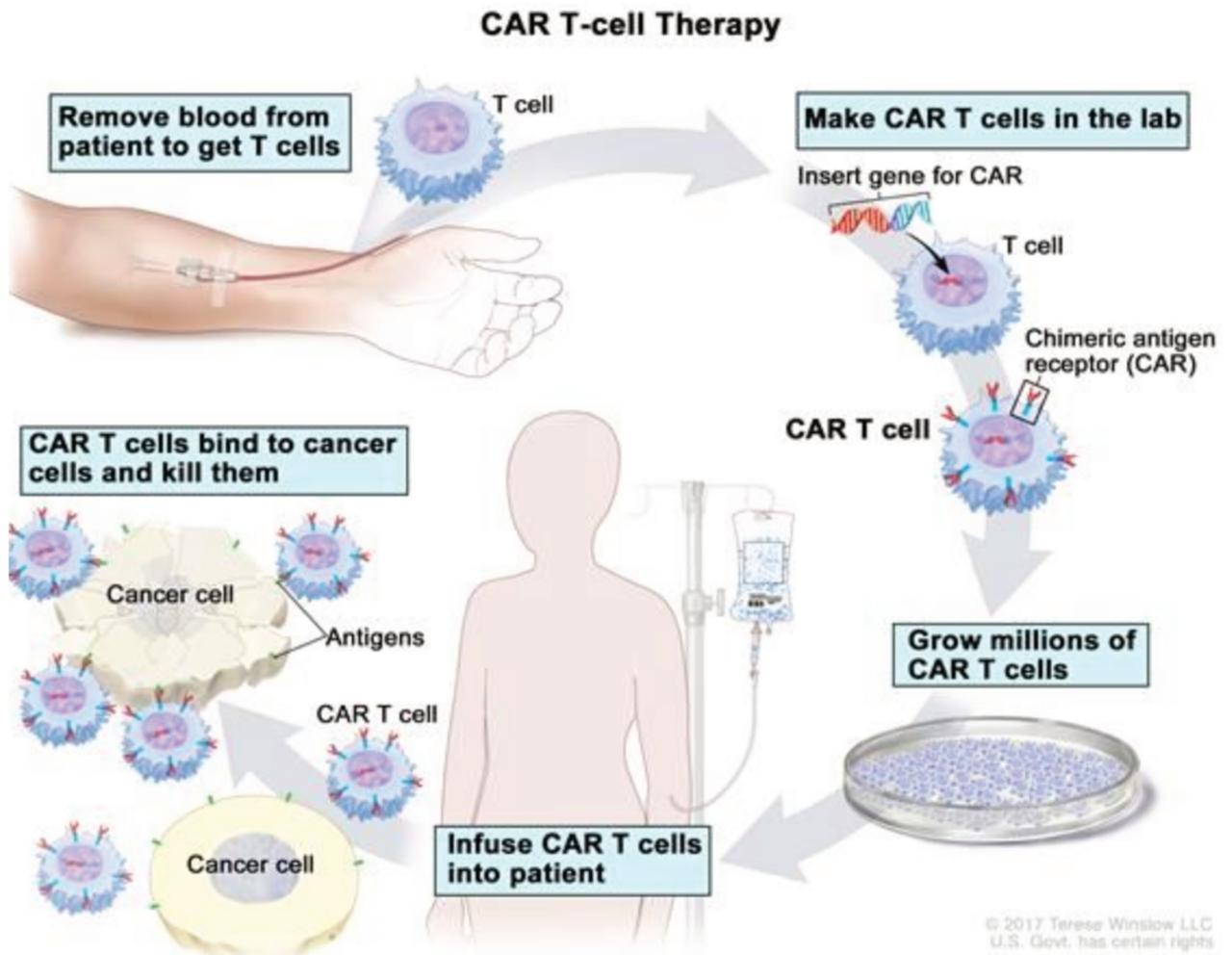


Figure 5 : Les différentes étapes nécessaires à la production de CAR-T cells (68) : Prélèvement des lymphocytes T du patient, ingénierie génétique aboutissant à la création des CAR-T cells, amplification de la production, réinjection des cellules modifiées au patient puis ciblage et lyse des cellules tumorales par les CAR-T cells.

Ces lymphocytes T modifiés exprimeront alors le récepteur CAR et entameront leur prolifération cellulaire. Une fois la multiplication entamée, les cellules immunitaires seront alors réinjectées au patient au cours d'une perfusion unique (59) (Figure 5).

3.3.1. Prélèvement des lymphocytes T du malade par leucaphérèse

Un examen du patient à son entrée devra rechercher tout syndrome infectieux débutant et/ou tout signe de maladie évolutive (69).

L'inclusion d'un patient dans un protocole CAR-T *cells* nécessite la réalisation de bilans d'entrée qui comprennent de façon systématique (65) :

- Un électrocardiogramme
- Une radiographie du thorax
- Une numération de la formule sanguine
- Le taux de prothrombine, le temps de céphaline activée ainsi que fibrinogène
- Un ionogramme sanguin, des bilans hépatiques et rénaux
- Un bilan de dénutrition (albumine, pré-albumine)

Il est important de récupérer et/ou de réaliser l'ensemble des bilans qui sont nécessaires afin d'inclure le patient dans le protocole. Une vérification des critères d'inclusion et non inclusion est effectuée à l'aide d'un formulaire prévu à cet effet (Annexe 3). Le cahier de prescription doit être rempli intégralement jusqu'à J1 (jour de la réinjection des lymphocytes) puis ajouter les traitements débutant après J1. Des bilans sanguins seront prescrits et réalisés jusqu'à J1 inclus (65,70).

La leucaphérèse est une des techniques de prélèvement (par centrifugation) de certains composants sanguins d'intérêt (les lymphocytes) via mise en place d'une circulation extracorporelle du sang et réinjection des composants non prélevés. La leucaphérèse est souvent réalisée pour les soins oncologiques, afin de récolter les cellules souches et de pouvoir les utiliser dans les traitements d'immunothérapie autologue, pour la conception de vaccins ou pour le suivi immunologique du traitement. Le nombre de lymphocytes circulants dans le sang est estimé à 2% représentant une infime partie de l'ensemble des lymphocytes composant le corps humain. Celle-ci permettra de prélever les globules blancs, à savoir les lymphocytes T du patient présents dans le sang. Le volume prélevé est compris entre 1 et 1,75 litre, ce qui permet de récolter environ 7.10^9 lymphocytes, nombre insuffisant pour causer une lymphodéplétion. C'est un acte indolore pouvant durer jusque 5h (71).

Une fois le prélèvement réalisé, un contrôle de qualité est effectué avant d'envoyer le prélèvement dans un laboratoire habilité à la manipulation génétique afin d'obtenir les CAR-T *cells*.

3.3.2. Phases de temporisations clinique (Bridging Therapy) et de laboratoire (Ingénierie génétique)

3.3.2.1. Ingénierie génétique

Les lymphocytes prélevés sont ensuite modifiés par manipulation génétique (transfection de vecteurs viraux) nécessaire à l'élaboration des CAR-T *cells*. L'objectif de cette étape est d'introduire dans le génome des lymphocytes T prélevés, un gène nouveau qui conduira à l'expression d'une protéine chimérique dirigée contre les lymphocytes tumoraux (cellules CD19+). Cette manipulation ex-vivo est réalisée sur les lymphocytes T du patient après l'étape de leucaphérèse (72) et peut s'effectuer selon différentes techniques de modulation de l'expression du génome :

- L'administration de vecteurs gamma-rétroviraux ou lentiviraux permet d'augmenter l'expression et la transduction de l'ADN (acide désoxyribonucléique). En revanche, ils ne peuvent produire qu'environ 8 kilobase (kb) et il existe un risque de mutagenèse insertionnelle (73). La méthode retenue pour la transposition des gènes est l'utilisation de transposons. Les transposons permettent de produire 100 kb, ils sont plus rentables et potentiellement moins immunogènes que les vecteurs viraux. Les cellules viables positives pour le CAR-T anti-CD19 sont amplifiées avant d'être perfusées à nouveau au patient (74) (Figure 6).

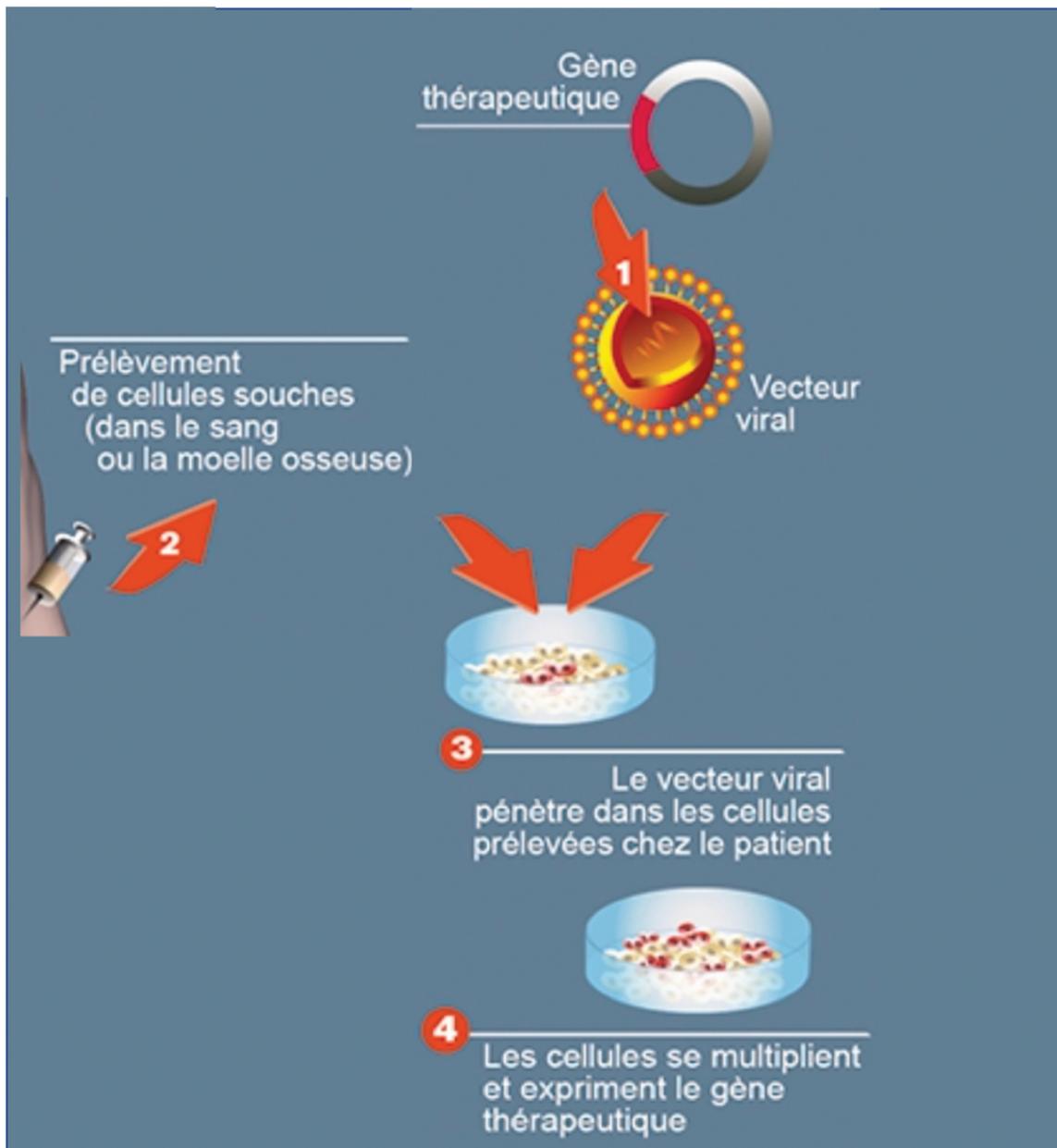


Figure 6 : Représentation schématique des différentes étapes de la modulation du génome par l'administration de vecteurs gamma-rétroviraux (avant étape de réinjection des cellules) (75).

- l'utilisation de CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) Cas9 (Caspase 9). Il s'agit d'un outil d'ingénierie moléculaire permettant de sectionner l'ADN aux endroits voulus puis par la suite d'y insérer les gènes nécessaires au développement des protéines chimériques. Une multiplication cellulaire ex-vivo est alors mise en route (Figure 7) (76).

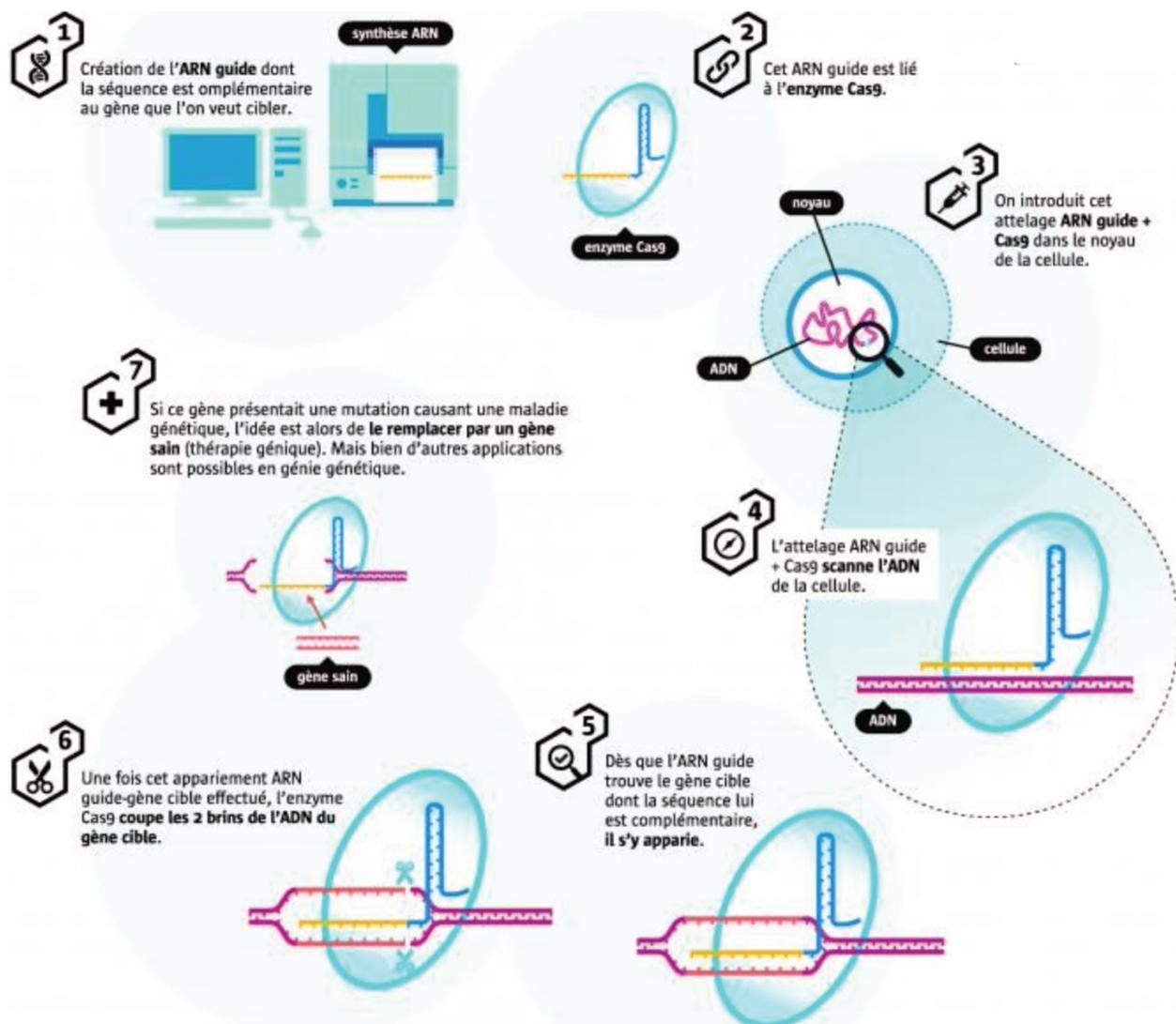


Figure 7 : Représentation schématique des différentes étapes de la modulation du génome par le système CRISPR-Cas9 (77).

En France, le délai entre la collecte et la réinjection des cellules est d'environ 45 jours. Aux États-Unis ce délai moyen est de 17 jours réduisant le temps de bridging therapy (78).

3.3.2.2. Bridging therapy

Durant cette phase d'ingénierie génétique, une thérapie de transition (bridging therapy) est mise en place pour contrôler l'évolution de la maladie ou toute autre complication qui empêcherait ou retarderait le conditionnement lymphodépétif avant

transfusion des CAR-T *cells*. Un autre objectif de cette thérapie de transition est de permettre une immunothérapie plus efficace des CAR-T. Il faut également garder à l'esprit le rapport bénéfice risque. Certaines molécules utilisées en chimiothérapie présentent des demi-vies longues ou encore des effets secondaires indésirables pouvant interférer avec la survie, la prolifération et la croissance des CAR-T *cells* et/ou provoquer des complications telles que le syndrome de relargage cytokinique (CRS), le syndrome d'encéphalopathie et le syndrome de lyse tumorale (60,65).

3.3.3. Phase hospitalière : réinjection des CAR-T *cells* et surveillance

3.3.3.1. Chimiothérapie de conditionnement

La prescription du conditionnement résulte d'un calcul du poids idéal, de la surface corporelle et de l'adaptation des doses en fonction des comorbidités. Il est possible, à l'aide d'un tableur, une fois les données du patient saisies, de calculer de façon automatique la dose de la chimiothérapie de conditionnement (65).

Le conditionnement lymphodéplétif comprend diverses molécules de chimiothérapie parmi lesquelles :

- La cyclophosphamide (Endoxan®)
- La fludarabine

Un protocole d'hyperdiurèse est entamé la veille de l'injection de l'Endoxan® (cyclophosphamide). Celui-ci est poursuivi jusqu'à 48h après la fin de l'Endoxan®. En parallèle, le patient est quotidiennement suivi. Une quantification des apports hydriques est effectuée, ainsi qu'une évaluation de la fonction rénale associée à un dosage d'ions (ionogramme), peptides et protéines (urée et créatinine), la quantification de l'urée et de la créatinine (70).

Afin de prévenir les effets associés des molécules de chimiothérapie, la prise en charge inclue (70):

- L'administration d'un adjuvant cytoprotecteur (Mesna[®] à une dose équivalente à 120-130% de la posologie de l'Endoxan[®]) pour la prévention de la toxicité urinaire associée à l'Endoxan[®],
- L'administration d'antibiotique (Alkonatrem[®] : Chlorhydrate de déméclocycline, initié la veille de l'Endoxan[®] et poursuivie jusqu'à deux jours après son arrêt) pour la prévention de l'hyponatrémie,
- La recherche d'hématurie systématique (bandelette urinaire quotidienne durant l'aplasie, puis deux fois par semaine ensuite jusqu'à normalisation de l'hémogramme) pour la surveillance du syndrome de fuite capillaire.

La chimiothérapie de conditionnement dure 3 jours. L'objectif de la chimiothérapie de conditionnement est d'obtenir une lymphodéplétion, c'est à dire la création d'un environnement favorable aux développements des CAR-T *cells* dans l'organisme du patient. Toutefois, la quantité exacte de CAR-T *cells* à transférer au patient reste encore à définir précisément (79). Suite au conditionnement, les patients peuvent développer des effets secondaires classiques de la chimiothérapie, à savoir des mucites chimio-induites, des alopecies, de la fièvre neutropénique (80).

Une fois la lymphodéplétion obtenue, le transfert des lymphocytes T autologues non sélectionnés mais modifiés génétiquement pour exprimer le récepteur d'antigène chimérique spécifique de la protéine CD19 est réalisé dans les 48 à 96 heures (81).

3.3.4. Traitements symptomatiques associés

3.3.4.1. *Les vomissements chimio-induits*

Ils peuvent être contrés par l'administration d'antiémétiques (anti-D2, anti-5-HT3, corticoïdes, anti NK-1, benzodiazépines). Il est primordial de maîtriser ces effets secondaires liés aux traitements anticancéreux car ceux-ci entravent la qualité de vie du patient, en plus de pouvoir engendrer des conséquences métaboliques graves : dénutrition (dysphagie), perte de poids, troubles ioniques...(82)

Les nausées et vomissements chimio-induits peuvent être (82):

- Anticipés : ils surviennent alors avant la chimiothérapie ;

- Aigus : ils surviennent au cours des 24 premières heures de la chimiothérapie ;
- Retardés : ils surviennent après la 24^e heure de la chimiothérapie sans limite de fin ;
- Réfractaires : ce sont les nausées et vomissements chimio-induits malgré un traitement à priori bien mené.

Pour lutter contre les vomissements, qui peuvent être secondaires à la chimiothérapie, la prescription de Zophren[®] (odansétron : ampoule de 8 mg, 3x/j) peut être initiée à partir de la veille et poursuivie jusqu'au lendemain de la chimiothérapie.

S'ils sont persistants, une prescription de Tranxène[®] (clorazépate) ou de Primpéran[®] (métoclopramide) pourra être discutée.

3.3.4.2. Syndrome de lyse tumorale

Plusieurs paramètres seront surveillés, notamment la kaliémie, la calcémie, la phosphorémie, la créatinémie, l'uricémie et la lactico-déshydrogénase (LDH). Une mise en place d'une hyperhydratation associée à une adaptation du potassium dans la perfusion est nécessaire. Une prescription de Fasturtec[®] (urate oxydase) en vue de prévenir l'insuffisance rénale aiguë est également réalisée (70).

3.3.4.3. Ulcère de stress

Une prescription d'Inexium[®] (ésoméprazole) 20mg/j, per os, ou 40 mg/j en intraveineuse pourra être mise en place en cas d'ulcères gastrique.

3.3.5. Prévention anti-infectieuse

3.3.5.1. Couverture antivirale

La prévention des infections virales (*Herpès Simplex Virus HSV, CytoMégaloVirus CMV*) se fait par la prescription de Zelitrex[®] (Valaciclovir) à une posologie de 500 mg 2x/jour par voie orale. Elle est débutée dès le premier jour d'hospitalisation et poursuivie jusqu'à un minimum de six mois. Son arrêt se fera sur décision médicale (65).

3.3.5.2. Couverture antiparasitaire

La prévention de ces infections antiparasitaires (pneumocystose, toxoplasmose) se fait par la prescription de Bactrim Forte® (sulfaméthoxazole + triméthoprime) à une posologie de 1 à 2 comprimés 3x/semaine, par voie orale. Elle a lieu dès le premier jour d'hospitalisation jusqu'à un minimum de six mois. Son arrêt se fera sur décision médicale.

Pour les cas d'allergie ou d'intolérance de la part du patient au Bactrim Forte®, la prescription de Wellvone® (Atovaquone) à une posologie de 750 mg 2x/j, par voie orale, pourra être prescrite. Pour la prévention de la pneumocystose elle peut être poursuivie durant la période d'aplasie, en revanche, elle est inefficace face à la toxoplasmose (65).

3.3.5.3. Couverture antifongique

La prophylaxie primaire n'est pas nécessaire. En revanche, dès l'entrée du patient une prophylaxie secondaire est instaurée et ce sur décision médicale. Elle se compose de Noxafil® (Posaconazole) avec une posologie à adapter selon le taux sérique ou de Vfend® (Voriconazole) (et si allergies/contre-indications aux azolés, Mycamine® (Micafungine)) (65).

La précaution est de rigueur lors de la prescription d'antifongiques car ce sont des médicaments présentant de nombreuses interactions médicamenteuses (3).

3.3.5.4. Couverture antibiotique

Il n'y a pas de prescription médicamenteuse particulière recommandée pour la prévention des infections bactériennes (65).

3.3.5.5. Les Immunoglobulines

Les préparations immunoglobulines (anticorps) sont des thérapies dérivées du sang qui sont utilisées comme traitement de remplacement des immunodéficiences ou comme immunomodulateurs (83).

Ce traitement est administré de façon systématique dans le cas de CAR-T *cells* anti-CD19 comme dans la lymphopénie B profonde, à une posologie de 100 à 150 mg/kg/semaine

lors de l'hospitalisation initiale. Pour les autres situations, le traitement se fait à la demande, dans le cas où les gammaglobulines sont inférieures à 4g/L. La posologie est identique à celle de la lymphopénie B profonde. Une électrophorèse des protéines sériques par semaine sera effectuée durant la période d'aplasie, puis elle passera à 4 fois par semaine par la suite.

3.3.6. Hospitalisation

Une fois la phase d'ingénierie génétique effectuée, les CAR-T *cells* sont congelées et transportées vers la pharmacie centrale du centre hospitalier où le patient sera hospitalisé. Le jour de la réinjection des CAR-T *cells*, la poche sera décongelée et sera connectée au port d'un cathéter veineux central. Aucun médicament ne doit être administré lors de la perfusion des CAR-T *cells*, cette dernière doit commencer le plus rapidement possible après l'injection. Il s'agit d'un acte indolore et se déroulant généralement sans incident (3).

Une hospitalisation de quatorze jours est mise en place afin de surveiller le patient après l'injection des cellules autologues modifiées génétiquement car les effets secondaires classiquement observés surviennent dans ce délai (notamment le syndrome de relargage cytokinique) (80). L'équipe soignante se doit de connaître les effets secondaires liés aux CAR-T *cells* et d'accompagner le patient du mieux possible (Annexe 4).

Une surveillance de l'état du malade est réalisée cliniquement au moins deux fois par jour à l'aide de questionnaire d'évaluation (Tableau 2) (Annexe 5). Une collaboration inter-service avec l'équipe médicale pluridisciplinaire (médecin réanimateur, neurologue référent, infectiologue...) permet une prise en charge globale et réactive devant la survenue de toute complication (65). Si l'état du patient se complique (CRS : Syndrome de Relargage Cytokinique), un transfert en réanimation est effectué. Si la complication est due à une neutropénie profonde, un transfert vers une unité protégée sera discuté (3).

Tableau 2 : Calcul du Score Immune effector cell-associated encephalopathy, d'après Lee et al. (84).

Paramètres	Description	Points
S'orienter	Donner l'année, le mois, la ville, l'hôpital	4
Nommer	Nommer 3 objets	3
Suivre un ordre	Suivre des ordres simples (« montrez 2 doigts » ou « fermer les yeux »)	1
Écrire	Écrire une phrase standard (« j'aime les pommes. »)	1
Attention	Décompter de 10 en 10 à partir de 100 (100, 90, 80 ...)	1
Total		/10

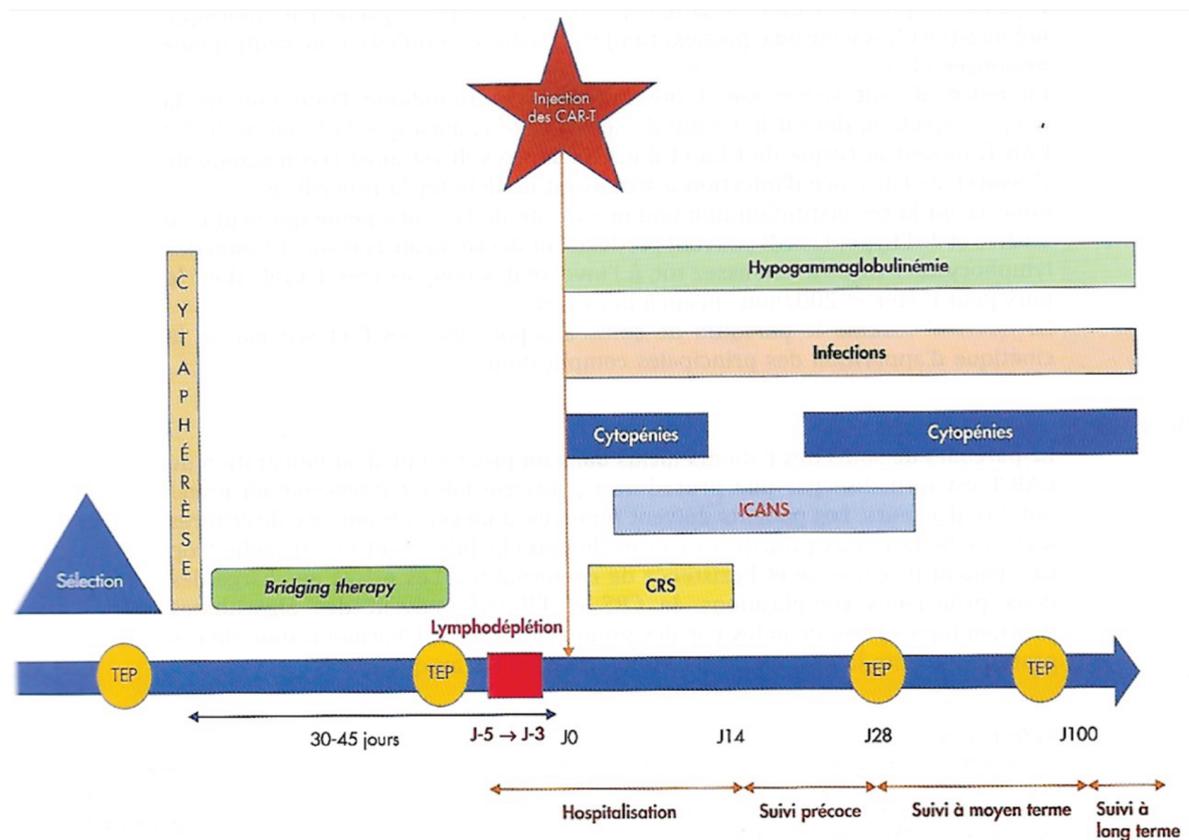


Figure 8 : Parcours de soins du patient soigné par CAR-T cells (TEP : Tomographie par Emission de Positons) (ICANS : Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome) (CRS : Syndrome de Relargage cytokinique) (64).

3.4. Cibles d'action immunologique

Le récepteur des cellules T (TCR) est un complexe moléculaire retrouvé à la surface de la membrane des lymphocytes T. C'est ce récepteur qui permet la reconnaissance des complexes CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) -peptide du non soi. Le TCR est un hétérodimère formé de quatre chaînes polypeptidiques : α , β , γ et δ . 95% des lymphocytes T circulants sont composés de cellules présentant le $\alpha\beta$ TCR, le reste étant représentées par les cellules présentant le $\gamma\delta$ TCR. Cette dernière catégorie possède un large panel d'action biologique (12) :

- Reconnaissance et la liaison aux antigènes sans la présence de Cellules Présentatrices de l'Antigène (CPA)
- Pouvant agir comme CPA et ainsi initier la réponse immunitaire spécifique
- Régulation immunitaire de par la sécrétion de cytokines et de chimiokines
- Lyse des cellules cibles par cytotoxicité
- Activation et promotion de la maturation des cellules dendritiques

à ce jour, les différents sous-ensemble de lymphocytes T utilisés pour la conception des CAR-T *cells* ne sont pas strictement déterminés, ces dernières sont composées de lymphocytes T CD4+ et CD8+ ainsi qu'un phénotype de lymphocyte effecteur activé (lymphocyte naïf ayant effectué sa différenciation) (13).

Les lymphocytes seront modifiés génétiquement par ingénierie cellulaire afin de pouvoir être utilisés en immunothérapie. Cette modification aura pour objectif d'ordonner aux cellules modifiées de reconnaître l'antigène d'intérêt, qui est ici tumoral. Le ciblage de l'antigène peut être réalisé grâce à un transfert de TCR ou de façon artificielle, qui sera une fusion de divers récepteurs regroupés sous le nom de CAR (Chimeric Antigen Receptor). En reproduisant le TCR, ce fut la création des premiers récepteurs chimériques. Leur fonction était d'imiter l'activation des lymphocytes T, ce qui est suffisant pour la cytolyse mais pas assez pour diriger une réponse spécifique des lymphocytes. Ce fut le début des CAR de première génération (85).

Afin de permettre aux lymphocytes T d'autres fonctions et de prolonger leur durée de vie, la conception d'un autre type de récepteur a vu le jour. Celui-ci fournit à la fois des signaux d'activation et de costimulation afin d'augmenter la fonction des lymphocytes T et de rediriger la spécificité de ceux-ci. Il s'agit des CAR de seconde génération (12).

La signalisation du TCR est amplifiée et modulée par une série de récepteurs appelés récepteurs costimulateurs, comme le CD28. En l'absence de costimulation, la stimulation primaire du TCR peut ne pas conduire la prolifération des lymphocytes T. Les CAR-T *cells* avec la protéine ligand 4-1BB comme domaine costimulateur (CD19-BB ζ) possèdent une meilleure longévité que celles avec le CD28 comme domaine costimulateur (CD19-28 ζ). Ce sont les CAR-T *cells* de troisième génération (Figure 9). De plus, Les cellules T CD19-28 ζ sont également capables d'induire une réponse antitumorale augmentée et une prolifération accrue via une activation renforcée du facteur de transcription NF- κ B, qui aide à promouvoir la transcription et la sécrétion du gène de cytokines. Les patients perfusés avec ce type de cellules sont à risque de développer un CRS sévère de par l'activation renforcée du facteur de transcription NF- κ B et ont besoin d'un traitement stéroïdien si la situation clinique l'exige. Cependant, des doses élevées de stéroïdes lymphotoxiques limitent la prolifération et la persistance des lymphocytes CD19-28 ζ CAR-T et peuvent conduire à une récurrence (59,72,86).

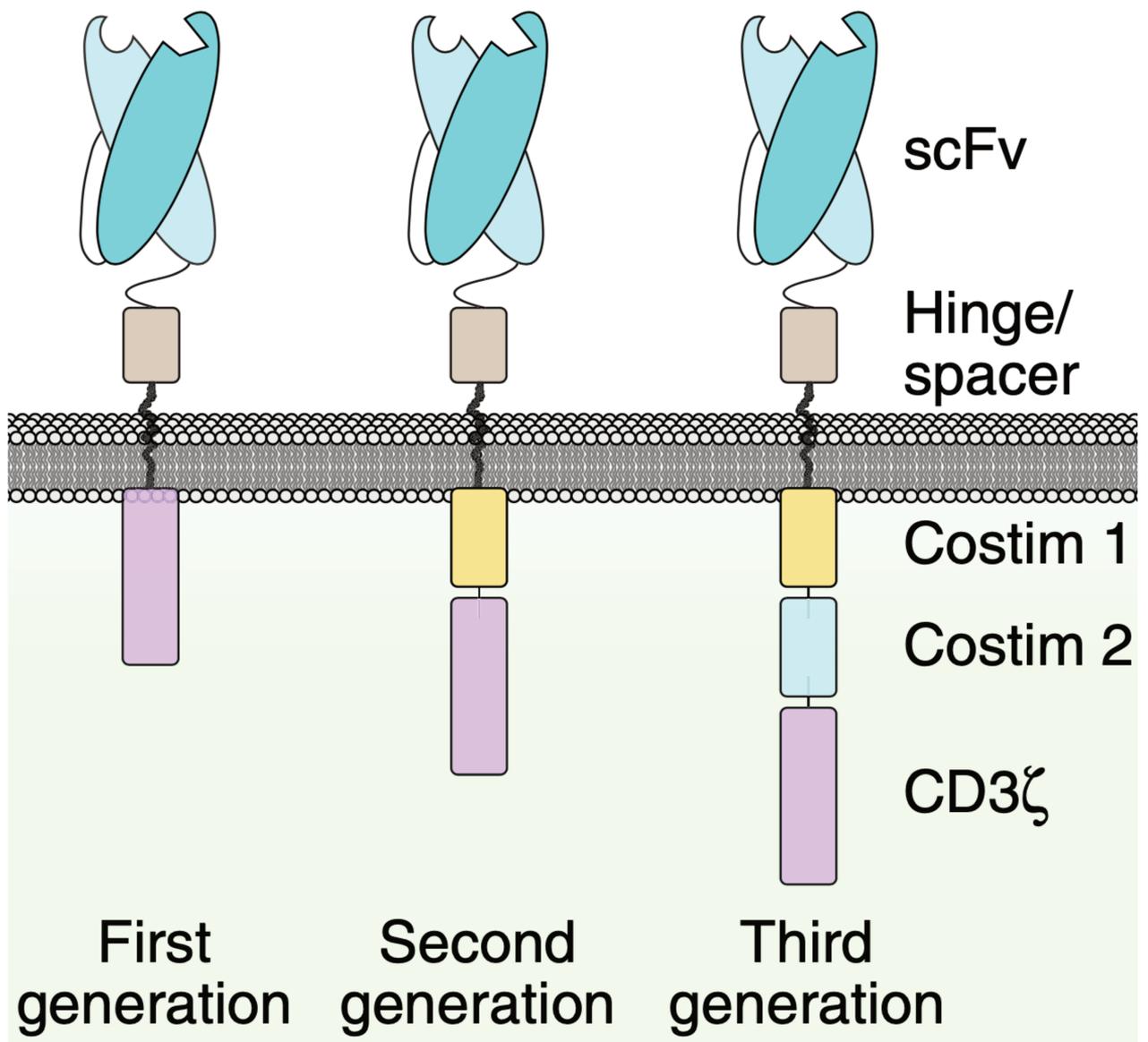


Figure 9 : Schéma des différentes générations des CAR et structures TCR (59).

Les lymphocytes de type B expriment à leur surface l'antigène CD19. Le CD19 est également exprimé par les lymphocytes de type B malins. Les CAR-T *cells* reconnaissent cet antigène CD19 et induisent la lyse des cellules tumorales mais également les lymphocytes de type B sains (72). Une aplasie B ainsi qu'une hypogammaglobulinémie sont des effets indésirables qui peuvent survenir suite à cette lyse cellulaire de lymphocytes de type B (87).

Les CAR-T *cells* possèdent un fragment extracellulaire variable de ciblage d'antigène extracellulaire, scFv (Single-chain variable fragment), un domaine transmembranaire qui maintient le récepteur à la surface cellulaire et expose le scFv dans l'espace extracellulaire, et des domaines de signalisation intracellulaires qui activent les cellules T après l'engagement de l'antigène (59) (Figure 10)

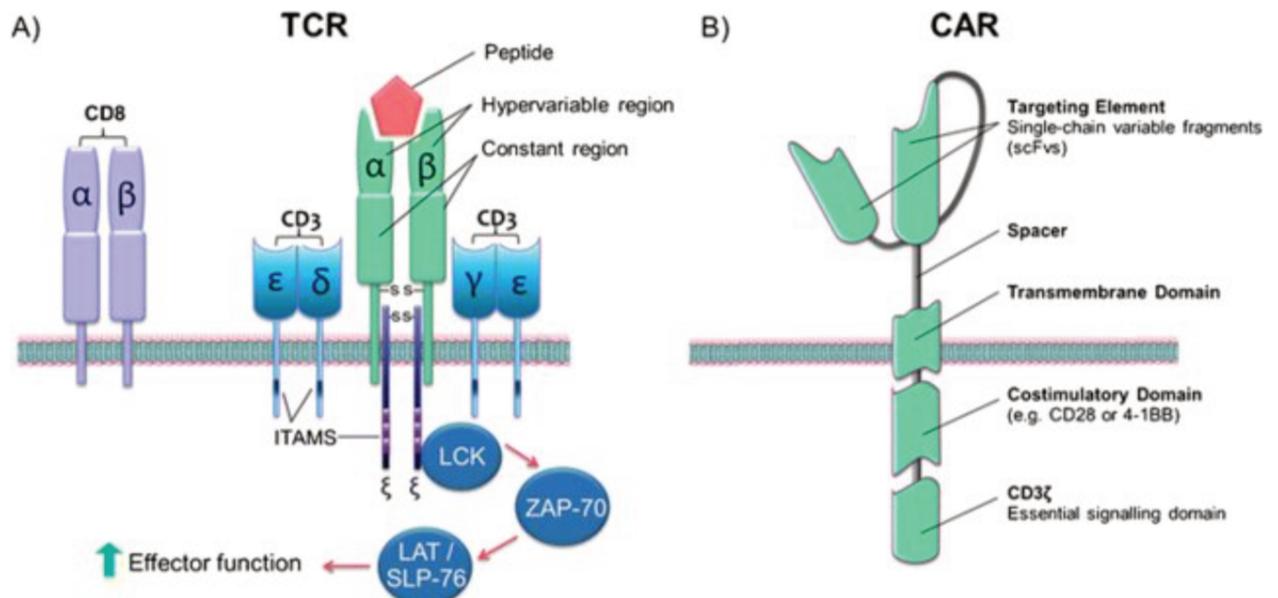


Figure 10 : Schéma illustrant la composition du TCR des lymphocytes T avant modification (A) puis la composition du CAR une fois la modification effectuée (B) (88).

3.5. Les complications fréquentes du traitement par CAR-T *cells*

3.5.1. Le syndrome de relargage cytokinique (CRS)

Les thérapies par CAR-T *cells* peuvent avoir des effets secondaires indésirables, parmi eux le CRS. Il s'agit d'un effet secondaire pouvant être grave pour le patient qui a une fréquence estimée entre 10% et 50%. Celui-ci peut survenir généralement entre le premier jour et la troisième semaine après le début du traitement par CAR-T *cells*, plus particulièrement entre J7 et J14. La manifestation clinique du CRS est proche du syndrome de réponse inflammatoire systémique ; fièvre, instabilité hémodynamique, hypoxie et

dysfonctionnement des organes terminaux. Le grade du CRS est établi en fonction des différents signes associés (Annexe 6) (89,90).

Plusieurs facteurs entre en compte dans le degré de gravité du CRS : la dose de CAR-T *cells* perfusée, la prolifération des cellules et la proportion de cellules tumorales (91). Cependant, les thérapies étant encore nouvelles, les étiologies sont encore mal identifiées.

Une hausse systémique importante de cytokines survient lors du CRS. Parmi celles-ci, certaines peuvent être utilisées comme marqueurs préventifs ; L'interleukine-6, l'interféron- γ , le récepteur de l'interleukine-2 soluble, et d'autres. Des études sont en cours afin d'établir une prédictibilité entre les cytokines retrouvées et le degré de sévérité du CRS. Parmi elles, la protéine C réactive et la ferritine se sont révélées être corrélées à la gravité de celui-ci (92).

Concernant les facteurs de risque du CRS sévère chez les jeunes adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B et chez les enfants sont :

- Une masse tumorale non contrôlée ou en phase proliférative après chimiothérapie lymphodéplétive,
- Une masse tumorale élevée avant la perfusion,
- Une infection active associée à une apparition anticipée de fièvre ou du CRS.

Concernant les adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B, la présence d'une masse tumorale élevée avant perfusion de tisagenlecleucel a été identifiée comme étant un facteur de risque de développement d'un CRS (93).

3.5.2. Le syndrome d'encéphalopathie lié aux cellules CAR-T

La neurotoxicité est une complication importante et fréquente des thérapies par CAR-T *cells* du récepteur d'antigène chimérique qui est dirigé contre les CD19 pour des tumeurs malignes des cellules B. Le syndrome d'encéphalopathie lié aux CAR-T *cells* (CRES) se présente par des symptômes neurologiques aigus. Les caractéristiques cliniques sont des céphalées, des confusions, du délire, des troubles du langage, des convulsions ainsi que plus occasionnellement un œdème cérébral aigu. Le CRES est associé à celui de libération de

cytokines. Ils surviennent tous deux lors de la prolifération des lymphocytes T modifiés génétiquement (94).

Les thérapies par CAR-T *cells* étant encore récentes, les étiologies de cet effet secondaire sont encore méconnues. L'une des pistes étiologiques mise en avant est l'existence d'un compromis entre la barrière hémato-encéphalique, associé à des hauts taux de cytokines systémiques et dans le liquide céphalorachidien ainsi qu'une activation endothéliale (95).

Il existe des marqueurs de prédictibilité de neurotoxicité sévère, à savoir une augmentation des taux sériques de différents marqueurs inflammatoires ; des cytokines comme l'interleukine-6, l'interleukine-10 ou encore l'interféron- γ . Les premiers symptômes peuvent survenir dès le 5^e jour (61).

Le grade du syndrome d'encéphalopathie est fonction des différents signes associés, mais c'est une classification qui n'est pas encore bien établie. Pour le moment, les cliniciens se basent sur les critères de terminologie communs pour les événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (94).

Durant les 4 premières semaines après la perfusion des CAR-T *cells*, il est conseillé aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé qualifié et de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition de signes ou de symptômes de toxicité neurologique (65).

3.5.3. Le syndrome d'activation macrophagique lié aux CAR-T *cells*

Il s'agit de la troisième complication la plus fréquente des CAR-T *cells* qui présente de nombreux symptômes similaires au CRS rendant son diagnostic plus difficile : fièvre, cytopénies, splénomégalie, une augmentation de la ferritine, défaillance d'organe (3).

Avant d'attribuer le syndrome d'activation macrophagique aux CAR-T *cells*, il faudra rechercher une autre étiologie possible de celui-ci. Elle peut être tumorale ou infectieuse. Lorsque le SAM (syndrome d'activation macrophagique) est avéré, une association par corticothérapie et de roactemra (Tocilizumab[®]) sera prescrite en première intention. Si

aucune amélioration n'est observée dans les 48h qui suivent, la prescription d'etopophos (etoposide®) sera discutée. En cas d'association à des troubles neurologiques, le groupe de travail CARTOX (CAR T-cell-therapy-associated toxicity working group) préconise l'adjonction de cytarabine (Aracytine®) par voie intra-thécale si l'évolution demeure non favorable après une tentative de traitement par association d'anti-interleukine-6 et de corticoïdes (96,97).

Ce qu'il faut retenir

Les CAR-T *cells* font partie des **immunothérapies**, stratégie de thérapie cellulaire dirigée **contre les lymphocytes B exprimant CD19**.

Actuellement, deux médicaments (**YESCARTA®** et **KYMRIAH®**) sont développés pour un **usage hospitalier exclusif** et possèdent une AMM pour le traitement des **lymphomes diffus à grandes cellules B**, des **lymphomes médiastinaux primitifs à grandes cellules B**, des **leucémies aiguës lymphoblastiques réfractaires ou en rechutes**.

Le **parcours de soin du patient** bénéficiant d'une immunothérapie par CAR-T cells inclut différentes **étapes hospitalières** :

- Un prélèvement lymphocytaire par leucaphérèse
- Un conditionnement lymphodéplétif
- Une réinjection des CAR-T *cells*
- Une surveillance régulière clinique (évaluation du score CARTOX-10), biologique (analyses quotidiennes) et radiologique (TEP : Tomographie par Émission de Positons à J28 et J100).

Et **ambulatoires** :

- Une bridging therapy
- Une surveillance biologique

Sur le plan immunologique, la production de CAR-T *cells* fait intervenir l'**ingénierie génétique** (transformation du TCR en CAR) avec pour objectif l'**expression d'antigène chimérique de surface** ciblant les lymphocytes B exprimant CD19. Les CAR de dernières générations bénéficient d'une plus grande stabilité (durée de vie allongée) et efficacité thérapeutique.

Les **complications** les plus fréquentes des immunothérapies par CAR-T *cells* sont :

- Le **syndrome de relargage cytokinique (~22%)**
- Le **syndrome d'encéphalopathie lié aux CAR-T *cells* (~12%)**
- Le **syndrome d'activation macrophagique**

4. Prise en charge en odontologie des patients sous CAR-T *cells*

Comme vu précédemment ces thérapeutiques sont susceptibles d'induire des conséquences bucco-dentaires et orales, nécessitant un bilan initial de recherche de toutes infections pouvant altérer le succès thérapeutique.

4.1. Prise en charge en odontologie avant thérapie CAR-T *cells*

4.1.1. Bilan bucco-dentaire

Une fois l'annonce de greffe transmise au patient, un rendez-vous chez un cardiologue, un pneumologue et un chirurgien-dentiste est nécessaire afin de réaliser un bilan pré-thérapeutique. L'objectif de ces rendez-vous pour l'oncologue est d'obtenir une vue d'ensemble de l'état général du patient. Le bilan pré-thérapeutique se décompose habituellement en un bilan biologique, nutritionnel et bucco-dentaire (98).

Il est nécessaire de prendre en charge les pathologies bucco-dentaires (caries, parodontopathies, infections...) avant l'instauration d'une chimiothérapie et d'une greffe. En effet la cavité buccale étant en relation directe avec le système systémique, et l'action de cette thérapeutique étant elle aussi systémique, elle peut être responsable d'une dégradation rapide de l'état bucco-dentaire. Les effets secondaires de la chimiothérapie sont systémiques mais réversibles quelques semaines après l'arrêt du traitement (99).

Lors de ce bilan avec le chirurgien-dentiste, il sera recherché la présence de foyers infectieux bucco-dentaires. Un foyer infectieux est défini comme étant la présence effective de foyers bactériens, qu'il s'agisse d'une infection avérée ou qu'il n'y ait pas de répercussion clinique au moment de l'observation. Les situations à risque infectieux potentielles quant à elles, sont susceptibles de devenir des foyers infectieux dans le futur du fait des conditions réunies à l'échelon local. Dans la littérature, il est difficile de trouver des études avec un niveau de preuve suffisant concernant la classification des différentes situations cliniques infectieuses aiguës ou chroniques et leur probabilité d'engendrer par la suite une infection primaire ou secondaire. Le risque infectieux supplémentaire par rapport à une dent saine sur l'arcade, de 0 à 10 (Annexe 7) (7).

Les foyers infectieux bucco-dentaires sont à rechercher dans plusieurs circonstances :

- En raison d'un état général, afin de prévenir l'apparition d'une infection secondaire ou pour stabiliser une pathologie générale ;
- Afin de rechercher la porte d'entrée d'une infection secondaire ;
- Avant d'instaurer une thérapeutique médicale (thérapies immunosuppressives, radiothérapie, chimiothérapie, greffe) qui est susceptible de potentialiser ou de favoriser un processus infectieux ;
- Afin de préparer le patient à une intervention chirurgicale.

Classiquement, le bilan bucco-dentaire est réalisé à l'aide d'un examen clinique exo-buccal (en intégrant la palpation des chaînes ganglionnaires) puis endo-buccal minutieux (sondage parodontal, tests de vitalité, percussion...), qui seront complétés d'examens radiologiques.

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour la prescription d'examens radiologiques (100) :

-Avant radiothérapie, chimiothérapie, ou immunothérapie la mise en état bucco-dentaire nécessite une radiographie panoramique qui complète l'examen clinique et renseigne sur la présence de dents incluses, de racines ou de kystes résiduels et de la valeur des traitements endodontiques. Des radiographies rétro-alvéolaires peuvent permettre d'affiner l'examen panoramique si une qualité plus précise est nécessaire afin de confirmer ou non le diagnostic.

- Pour toute recherche de foyer infectieux, dans le cadre d'une pathologie générale ou avant acte chirurgical, un bilan d'imagerie dentaire complet sera réalisé.

A cet examen général, il est également possible de procéder à la prise d'empreinte, la coulée de modèles et à la réalisation de clichés photographiques.

Une fois le bilan bucco-dentaire réalisé, la réflexion d'un plan de traitement structuré et organisé est nécessaire. L'intérêt de celui-ci est de planifier et de regrouper les actes qui

seront faits sous anesthésie générale si besoin, des actes qui peuvent être réalisés au fauteuil de façon consciente ou sous sédation (101) .

S'il est impossible de réaliser l'ensemble des soins avant le début du traitement anticancéreux, une discussion avec l'oncologue afin d'adapter la date de début de traitement sera engagée (6).

En parallèle de la prise en charge chirurgicale des soins bucco-dentaire, le patient doit prendre conscience de son rôle dans la santé bucco-dentaire. L'importance de l'enseignement et de la motivation aux techniques d'hygiène orale sont tout autant importants que les soins réalisés au fauteuil, afin de conserver une bonne santé bucco-dentaire en précisant les gestes à adopter lors du brossage et l'utilisation du fil dentaire afin d'éviter les infections lors du traitement anti-cancéreux (102).

L'éducation aux méthodes d'hygiène bucco-dentaire est importante afin de prévenir les épisodes infectieux. Il sera également important de sensibiliser le patient aux sevrages tabagique et alcoolique si celui-ci est consommateur, de par le surrisque que ces facteurs représentent dans l'étiopathogénie des cancers (103).

4.1.2. Mise en état bucco-dentaire avant autogreffe de CAR-T *cells*

Concernant les gestes chirurgicaux à visée d'assainissement de la cavité buccale (éradication des Foyers Infectieux Bucco-Dentaire (FIBD)), ceux-ci doivent être débutés au plus tôt afin d'obtenir la cicatrisation muqueuse avant l'instauration de la chimiothérapie et de la lymphodéplétion (7). Après une avulsion dentaire, la cicatrisation muqueuse est d'une durée minimale d'une semaine, le contrôle clinique est primordial afin de s'en assurer. L'établissement d'un diagnostic clair et d'un plan de traitement adapté au patient et à la date du début de protocole de CAR-T *cells* sont à établir. Le délai entre l'annonce du traitement et le début de celui-ci est souvent court, et ne permet pas dans la grande majorité des cas, d'effectuer tous les actes voulus avant l'instauration du traitement. En effet, il n'est pas rare de devoir prioriser certains soins par rapport à d'autres en prenant en compte les foyers infectieux déjà établis et ceux dont la situation clinique actuelle du patient ne permet pas encore de statuer sur l'apparition ultérieure ou non de ceux-ci. Néanmoins, les situations à risques d'infections potentielles seront à évaluer et à surveiller de près lors du traitement afin qu'elles n'évoluent pas vers des foyers infectieux bucco-dentaires (104).

4.1.3. Prophylaxie bucco-dentaire

La prophylaxie est un pilier de la prise en charge bucco-dentaire du patient. Des conseils d'hygiène bucco-dentaire seront prodigués au patient afin de lui enseigner la technique de brossage la plus efficace pour lui (au regard des éventuelles situations d'édentement). L'utilisation d'une brosse à dent à poils souples, de bains de bouche à base de bicarbonate de sodium et d'un dentifrice doux non mentholé seront prescrits (6).

Un bilan bucco-dentaire doit être effectué au plus tôt si la situation clinique le permet. Par la suite, l'instauration de contrôles bucco-dentaires périodiques tous les 3 à 4 mois est importante afin d'intercepter les foyers infectieux en devenir et de prendre en charge les complications secondaires liées à la chimiothérapie lymphodéplétive (mucites, xérostomie, dysgeusie...). Un traitement prophylactique et thérapeutique approprié doit être administré contre les infections, et il est nécessaire de s'assurer de la résolution complète de toutes les infections existantes. L'aplasie résultant de celle-ci nécessitera d'assainir la cavité buccale et d'éradiquer les foyers infectieux bucco-dentaires afin d'éviter les surinfections pouvant survenir lors du traitement par CAR-T et favorisant l'apparition ainsi que l'aggravation du CRS (93,102).

4.2. Prise en charge en odontologie pendant thérapie CAR-T *cells*

Les patients étant hospitalisés pour une durée d'environ 21 jours (temps complet du protocole de soins par CAR-T *cells*) les soins odontologiques ne sont pas possibles durant cette phase d'hospitalisation. En revanche, il est nécessaire pour le chirurgien-dentiste de connaître les différentes complications et effets secondaires pouvant survenir lors de l'hospitalisation afin de gérer au mieux la prise en charge pré-thérapeutique et post-thérapeutique.

4.2.1 Pancytopénie

Un contrôle de la numération de la formule sanguine (NFS) sera effectué de façon régulière par le médecin greffeur car une diminution du nombre de cellules sanguines peut survenir (105).

Ces cytopénies touchent toutes les lignées cellulaires et concernent 89% des patients (2). Dans 77% des cas, ces troubles ont été de grades ≥ 3 . Des thrombopénies, des neutropénies ainsi que des anémies prolongées (présentes 30 jours ou plus après la perfusion de YESCARTA[®]) de grade 4 sont apparues chez 22%, 32% et 18% des patients de façon respective (2) (Les grades sont issus de la classification de la CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)).

Il a également été observé une neutropénie fébrile chez un tiers des patients après injection d'axicabtagene ciloleucel (2).

4.2.1.1. Gestion du risque infectieux

Les patients en rémission complète avec thérapie cellulaire par CAR-T *cells* peuvent être à risque d'infection de par les faibles taux d'immunoglobulines résultants. Le chirurgien-dentiste ainsi que le médecin devront être vigilants aux symptômes pouvant présumer une infection chez ces patients (93).

Une leucopénie peut également être observée, pouvant entraîner des infections virales, bactériennes ou encore fongiques.(105) 38% des patients ont présenté une infection à la suite de cette thérapie. 22% des patients ont souffert d'une infection de grades ≥ 3 (selon la classification de la CTCAE). Concernant les principales infections, sont retrouvés par ordre décroissant : l'appareil respiratoire, les voies urinaires (7%), pulmonaires (6%), les infections à clostridium difficile (5%), herpès (5%) et les pneumonies (5%) (105).

4.2.1.2. Anémie

Un syndrome anémique (diminution anormale de l'hémoglobine circulante), dû à la diminution des globules rouges se répercutant au niveau buccal par une glossite atrophique, une candidose buccale, des ulcérations récidivantes ainsi que des aphtoses (106). Au niveau général, cela se manifeste par une fatigue extrême associée à une asthénie (105).

4.2.1.3. Gestion du risque hémorragique

Une thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes) peut être observée chez les patients ayant bénéficiés de CAR-T *cells* (105).

La prophylaxie a un rôle important durant les cures, en effet, si l'hygiène bucco-dentaire est de qualité, elle permet de lutter contre les inflammations gingivales et ainsi de diminuer le risque hémorragique. Dans le cas contraire, des prescriptions de bains de bouche froids ou de cataplasmes (préparation suffisamment épaisse pour être appliquée sur les muqueuses dans un but thérapeutique) à base d'acide tranexamique ou d'eau oxygénée peuvent être réalisées (102).

Afin de prévenir au risque hémorragique, si des avulsions doivent être réalisées, elles le seront après avoir contrôlé les différentes valeurs sanguines, et dans un souci de temporalité, soit en début de journée ou en début de semaine afin de pouvoir gérer le risque hémorragique post-opératoire. L'intervention chirurgicale se devra d'être la moins traumatique possible, si l'indication d'un lambeau est posée, celui-ci devra être de pleine épaisseur et éviter les incisions de décharge. Une fois l'ablation du tissu de granulation réalisée, la pose d'un matériau hémostatique associée à la réalisation de sutures et de compression d'acide tranexamique à l'aide d'une compresse seront effectuées. Les conseils post-opératoires courants seront donnés au patient, en insistant sur le fait de l'auto-évaluation du saignement et l'importance du rendez-vous de contrôle post-opératoire qui aura lieu 7 à 10 jours après l'acte chirurgical (107).

Les manifestations buccales liées au risque hémorragique peuvent se manifester sous différentes formes : pétéchies, ecchymoses, purpura buccal ou encore gingivorragies. Les gingivorragies sont liées à la thrombopénie (diminution du nombre de plaquettes circulant dans le sang, $N < 150\ 000 \times 10^6/L$) provoquée par l'aplasie médullaire ayant pour origine la chimiothérapie et la lymphodéplétion. Une altération des différents facteurs de la coagulation est notée. Un taux de plaquettes inférieur à $20\ 000/mm^3$ est associé à des saignements spontanés. De manière générale, ceux-ci peuvent être soit spontanés ou provoqués (dus au brossage ou à l'alimentation). Il est nécessaire de maintenir une hygiène bucco-dentaire rigoureuse avec une adaptation du matériel d'hygiène (brosse à dent à poils souples), afin que l'inflammation décroisse. L'utilisation de bain de bouche à base de Chlorhexidine 0,12% permet d'éviter la surinfection et d'éliminer le sang stagnant au sein de la cavité buccale. En

revanche, il est de mise de rester prudent quant à la fréquence de ces bains de bouche afin de ne pas expulser le caillot et ainsi de recréer un nouveau saignement.

De nombreuses prescriptions sont envisageables afin de diminuer les gingivorragies. Parmi elles, on retrouve comme traitement de choix l'utilisation de vasoconstricteurs (épinéphrine en topique), de colles hémostatiques mucoadhérentes (cyanoacrylates), des agents favorisant la coagulation (la thrombine ou le collagène hémostatique) qui permettent ainsi de protéger les sites de saignement et les caillots sanguins. Une prescription d'acide tranexamique sous forme de bains de bouche ou déposé sur compresse permet également de limiter les gingivorragies. Le risque hémorragique chez les patients traités par chimiothérapie persiste pendant toute la durée de l'effet des médicaments cytotoxiques (108,109).

4.2.2. Autres complications

- Le syndrome de lyse tumorale (SLT) :

Le syndrome de lyse tumorale est une destruction massive des cellules tumorales. Le tableau clinique du SLT est marqué par une hyperkaliémie, une hyperuricémie, une hyperphosphatémie avec une hypocalcémie, et une augmentation des LDH. De ces conséquences biologiques en découlent des risques de précipitations des cristaux (urates et phosphates de calcium), une insuffisance rénale aiguë, une néphrocalcinose, des lithiases urinaires ainsi que des troubles de la conduction et arrêts cardiaques. D'autres complications peuvent survenir lorsqu'un syndrome de lyse tumorale aiguë est présent, ce sont des troubles de l'hémostase, des atteintes rénales tubulaires et glomérulaires ou encore des pneumopathies alvéolaires (110).

Un syndrome de lyse tumorale sévère a pu être observé de façon occasionnelle lors de thérapie cellulaire par CAR-T. Avant de procéder à la réinjection des lymphocytes modifiés, une attention particulière sera observée lors du bilan sanguin, en effet, les taux d'acide urique et de masse tumorale retiendront seront surveillés. Si ces taux sont élevés, les patients recevront de l'allopurinol ou un autre type de prophylaxie afin d'éviter ce syndrome de lyse tumorale (105).

- Antécédent de greffe de cellules souches :

L'administration de *CAR-T cells* n'est pas recommandée lorsqu'une greffe de cellules souches allogéniques a été utilisée dans les 4 mois précédents. En effet, il existe un risque d'aggravation de la maladie du greffon contre l'hôte (93,105).

Concernant la leucaphérèse, elle sera à réaliser au moins 3 mois après une greffe de cellules souches allogéniques si cette dernière s'est avérée insuffisante à la guérison du patient (93).

4.2.3. Précautions concernant les prescriptions en odontologie

La prescription d'allopurinol peut être utilisée en prophylaxie afin d'éviter la survenue de syndrome de lyse tumorale. Il faudra donc être vigilant lors de la prescription d'amoxicilline chez un patient traité par allopurinol car leur association peut provoquer un risque accru de réactions cutanées (111).

L'usage des corticoïdes pouvant altérer les *CAR-T cells*, sera à éviter en l'absence de concertation avec l'hématologue. Leur prescription est proscrite une semaine avant la réinjection des *CAR-T*. Leur utilisation sera limitée en cas d'effets secondaires liés aux *CAR-T cells* à savoir le CRS (65,105).

Le chirurgien-dentiste s'assurera que le patient ne présente pas d'insuffisance rénale secondaire à la prise d'acicabtagene ciloleucel qui nécessiterait une modulation des prescriptions (105).

Pour soulager le patient, des antalgiques de palier 2 ou 3 peuvent être prescrits en fonction de l'évaluation de la douleur (112).

Enfin, il est déconseillé d'associer l'amoxicilline au méthotrexate car l'amoxicilline inhibe la sécrétion tubulaire rénale de ce dernier et peut donc augmenter le risque d'effets indésirables hématologiques du méthotrexate (113).

4.2.4. Gestion de l'urgence dentaire

Les consultations odontologiques pré-chimiothérapies ont eu pour objectif la mise en évidence de foyers infectieux et leur éradication. Les risques d'urgences dentaires infectieuses et douloureuses sont donc minimes. En revanche, si une urgence dentaire survient, le traitement doit être symptomatique jusqu'à ce que les paramètres sanguins se stabilisent (114).

4.3. Prise en charge en odontologie après thérapie CAR-T *cells*

Suite à une immunothérapie par CAR-T *cells*, le chirurgien-dentiste doit être vigilant aux différentes constantes sanguines afin de prévenir les risques infectieux et hémorragiques lors des soins bucco-dentaires (115).

4.3.1. Connaître le statut hématologique du patient

Les gestes invasifs (avulsion, chirurgie...) ne sont pratiqués seulement (7):

- En connaissance du bilan biologique (NFS) ;
- S'il y a une urgence ;
- Sous antibioprofylaxie qui sera poursuivie jusqu'à la constatation de la cicatrisation muqueuse, si le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 500/mm³.

Les gestes chirurgicaux peuvent être pratiqués en dehors des cas d'urgence si le taux de polynucléaires neutrophiles est normal.

4.3.2. Fenêtres thérapeutiques de soins odontologiques

Les soins odontologiques doivent être entrepris une fois le statut hématologique du patient connu. Une fois les valeurs hématologiques revenues normales, les soins peuvent débiter. L'étude de Jain T et al. (2020) considère ces valeurs hématologiques comme étant de trois types selon l'état du patient (115) (Figure 11):

En récupération :

- Hémoglobine > 11,2g/dL chez la femme et >12,5g/dL chez l'homme
- Plaquettes > $160.10^3/\mu\text{L}$
- Polynucléaires neutrophiles > $1,5.10^3/\mu\text{L}$
- Globules blancs > $3.10^3/\mu\text{L}$

En normalisation et récupération complète de la numération :

- Hémoglobine > 8g/dL
- Plaquettes > $50.10^3/\mu\text{L}$
- Polynucléaires neutrophiles > $10^3/\mu\text{L}$
- Globules blancs > $3.10^3/\mu\text{L}$

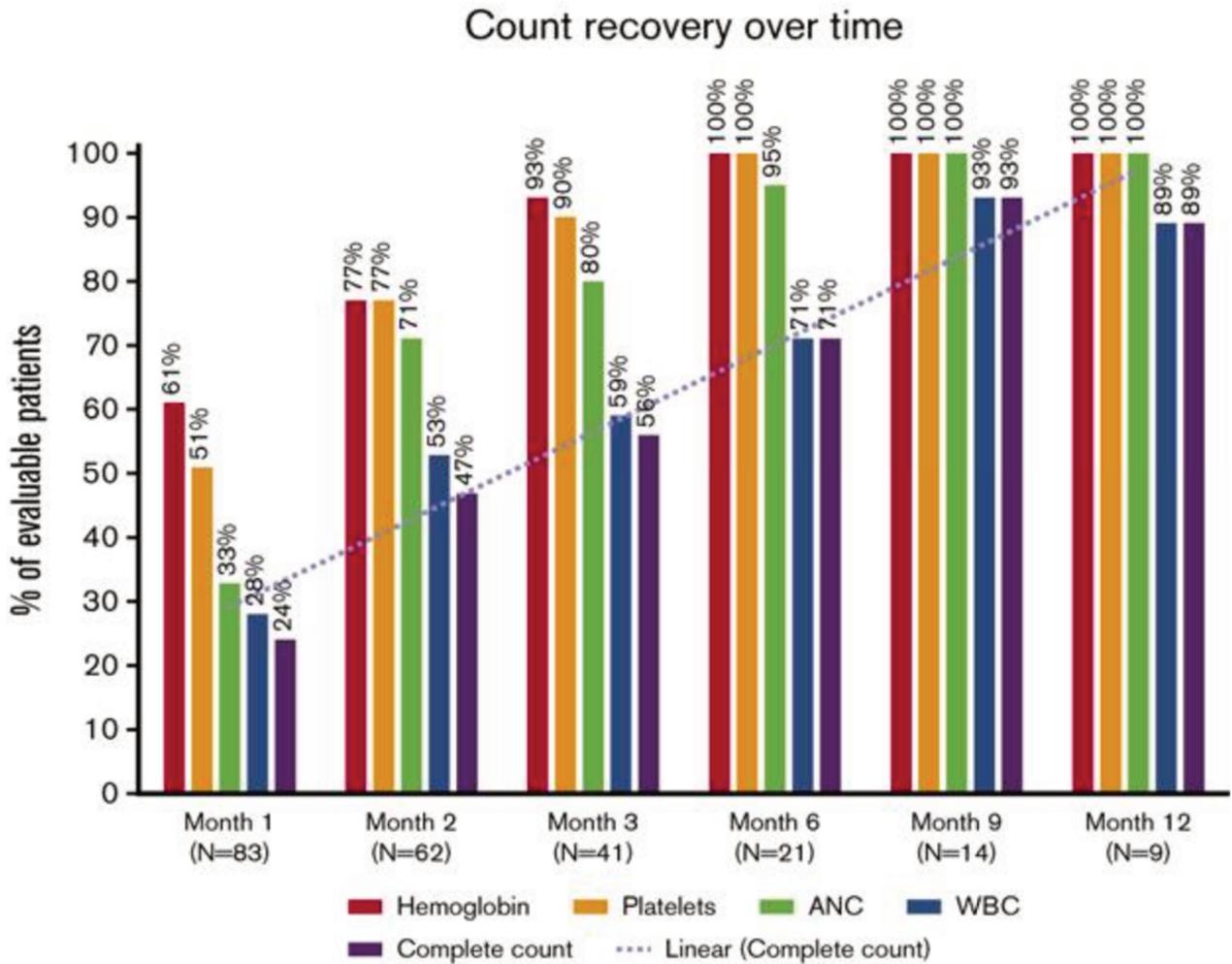


Figure 11 : Récupération de la numération de la formule sanguine chez les patients ayant bénéficié d’une immunothérapie par CAR-T cells en fonction du temps (115).

Autrement, il est recommandé que les soins odontologiques ne doivent être effectués en dehors de ces périodes, au risque d’intervenir lors d’une période d’aplasie partielle ou totale et de provoquer des conséquences hémorragiques ou infectieuses (104,105,112).

4.3.3. La xérostomie et l'hyposialie

L'hyposialie est un effet secondaire qui est retrouvé suite à l'utilisation de certaines drogues cytotoxiques ou thérapies ciblées engendrant cette diminution salivaire (tels que l'adryamycine). Cette altération de la sécrétion salivaire est dans la majorité des cas transitoire. La salive sécrétée est alors acide (102,116).

L'anamnèse doit rechercher une hyposialie. Le diagnostic d'hyposialie repose sur un interrogatoire du patient (signes subjectifs), un examen clinique et paraclinique (signes objectifs). Il faut questionner le patient afin de connaître la temporalité de celle-ci et ainsi mettre en évidence un caractère chronique ou non. Elle s'accompagne souvent d'une altération de la qualité de vie du patient qui passe par une sensation de brûlure lors des différentes fonctions orales : mastication, déglutition, gustation, phonation. Cette gêne peut être également handicapante lors des repas. Les patients ont la nécessité de s'aider de gorgées d'eau afin de compenser la salive qui est visqueuse, lors des déglutitions. La dépression peut être une conséquence importante de cette baisse de la sécrétion salivaire (117).

Devant un tableau d'hyposialie, il convient de la confirmer de façon quantitative grâce à des examens complémentaires. Il existe deux types de flux salivaire : le flux salivaire de repos et le flux salivaire stimulé. Le premier est évalué en demandant au patient de cracher dans un récipient gradué pendant une durée de 5 minutes. Concernant le deuxième flux, il peut être quantifié en faisant mâcher une boule de paraffine durant 30 secondes puis en récoltant la salive à nouveau dans un récipient gradué. Ce second test a également une durée de 5 min (118).

Un dernier test est peut être effectué afin de confirmer l'hypothèse diagnostique de l'hyposiale ; il s'agit de celui du morceau de sucre. Il consiste à déposer un morceau de sucre (numéro 4) sous la langue du patient et à observer s'il se dissout entièrement ou non en moins de 3 minutes. C'est l'ensemble de ces trois tests complémentaires qui permettent ou non d'établir la présence d'une xérostomie qui serait liée ou non à une hyposialie (118).

Une des conséquences de cette diminution salivaire est une inflammation du parodonte (accroissements gingivaux possibles) avec des saignements liés à celle-ci. En effet, la salive possède des propriétés immunologiques, et une diminution de celle-ci favorise la

présence d'inflammation (119). Les molécules utilisées dans la chimiothérapie étant cytotoxiques et agissant de façon systémique, se retrouvent au niveau des glandes salivaires principales ou accessoires, expliquant cette hyposialie transitoire qui est estimée entre 50 et 60% (112).

L'hyposialie est à différencier de l'asialie. En effet, dans le cas de la première, la sécrétion salivaire est toujours présente, bien que diminuée. Il est donc possible d'agir sur celle-ci en stimulant les glandes salivaires à l'aide d'aliments ou de sialogogues (120).

La prise en charge de l'hyposialie est indépendante de l'étiologie. Le traitement de celle-ci est substitutif. Pour substituer à la salive déficiente, il est utilisé l'application de topiques (sous forme de spray, gel humectant, lubrifiant). En complément de ces traitements de substitution salivaire, l'utilisation de sialogogues est également possible. Les sialogogues, contrairement aux substitutifs salivaires, vont stimuler la production de la salive. Un des chefs de file est le chlorhydrate de pilocarpine. Cette molécule ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché en France pour l'hyposialie chimio-induite. Elle est réservée aux traitements du syndrome de Gougerot-Sjogren et à l'hyposialie radio-induite (120). La prise en charge de l'hyposialie chimio-induite peut se faire grâce à des sialogogues systémiques (pilocarpine, cevimeline) si celle-ci est handicapante pour le patient, bien qu'elle soit transitoire. L'utilisation de pastilles et de gommes à mâcher sans sucre peut également être une alternative pour la diminution de l'hyposialie, afin de stimuler de façon constante la salivation. La meilleure solution à l'heure actuelle est d'humidifier la cavité buccale à l'aide d'une bouteille d'eau dans laquelle le patient devra boire de façon régulière afin d'éviter la sécheresse buccale (121,122).

Les conséquences de l'hyposialie sont multiples : lésions carieuses chimio-induites, parodontopathies, lésions buccales, inconfort lié au port de prothèses amovibles... Concernant la solution prothétique, la meilleure solution pour les patients souffrant d'hyposialie sont les prothèses implantato-portées lorsque celles-ci ne sont pas contre indiquées par la prise de traitements (biphosphonates, radiothérapie intéressant la cavité orale < 30 Gy...). Sinon, il faudra alors préférer la solution fixée si l'indication est posée (123).

4.3.4. La dysphagie et la dysgueusie

La chimiothérapie provoque une altération des bourgeons gustatifs associée à une modification quantitative ou/et qualitative de la salive. La composition salivaire étant modifiée, son rôle de cheminement des aliments jusqu'aux papilles est altéré (124).

Les patients peuvent ressentir un goût métallique désagréable. Ce goût est dû au fait que l'agent chimiothérapeutique diffuse jusque dans la cavité buccale. Une fois le traitement initié, la dysgueusie survient en quelques semaines et est réversible en quelques semaines (120).

La dysgueusie est un symptôme important chez ces patients, car outre l'effet neurotoxique direct sur les cellules gustatives, elle est renforcée par d'autres facteurs tels que la xérostomie, les infections et les conditions psychologiques du patient. Des dysgueusies transitoires peuvent apparaître, celles-ci sont réversibles la plupart du temps. Il faut donc l'expliquer au patient et dissiper ses inquiétudes et craintes (125).

Elles peuvent également être la conséquence des *CAR-T cells* et doivent donc être surveillées afin de permettre au patient une alimentation correcte avec un suivi nutritionnel (105).

Ce qu'il faut retenir

La **prise en charge odontologique** des patients candidats à une immunothérapie immunosuppressive (anti-lymphocytaire) s'inscrit dans une démarche de prise en charge **globale** et **pluridisciplinaire** du patient.

Cette prise en charge inclus chronologiquement :

- Avant l'instauration de l'immunothérapie par CAR-T cells
 - a. Un **bilan bucco-dentaire** systématique à la **recherche de FIBD** et SRIP
 - b. Une **éviction des FIBD** dépistés
 - c. Une **remise en état fonctionnelle bucco-dentaire** en concertation avec l'hématologue
- Pendant l'immunothérapie par CAR-T cells
 - a. Une **gestion du risque hémorragique et infectieux**
 - b. Une **prise en considération des interactions médicamenteuses** issues des prescriptions associées
- Après l'immunothérapie par CAR-T cells
 - a. Une **surveillance et intégration des complications** liées à l'effet immunosuppresseur et aux autres effets indésirables des thérapeutiques associées.

A ce jour, **aucune donnée** à notre connaissance n'a été rapportée quant aux **effets chroniques** ou à plus **long terme** (au-delà d'un an post injection) après immunothérapie par CAR-T cells. En revanche, les données actuellement publiées montrent un retour des **valeurs normales** de l'**hémogramme** (fraction leucocytaire) dans **environ 90% des cas** à environ **9 mois post-traitement** (cf Figure 11) (115).

Conclusion

Ce travail de thèse présente dans un premier temps la physiopathologie des hémopathies du tissu lymphoïde et les manifestations buccales résultantes et rapporte le parcours de soin du patient bénéficiaire d'une immunothérapie anti-lymphocytaire par CAR-T *cells*.

La prise en charge odontologique de ces patients, dont le nombre est amené à devenir croissant dans les années à venir, est discutée avant, pendant et après l'instauration de cette immunothérapie afin de sensibiliser les chirurgiens-dentistes omnipraticiens aux risques médicaux et dentaires de ces patients.

Ce manuscrit résulte de l'expérience acquise durant un stage d'observation d'une durée de 8 mois à raison d'une vacation hebdomadaire auprès de l'équipe d'hématologie du CHU de Lille, spécialisée en médecine de greffes et de thérapies cellulaires, dont l'expérience et les conseils ont été d'une grande richesse dans la conception et la finalisation de celui-ci.

Les CAR-T *cells* représentent donc une innovation technologique suscitant un grand espoir dans la prise en charge des patients souffrant d'hémopathies malignes du tissu lymphoïde. Les données préliminaires actuellement rapportées montrent que plus de la moitié des patients bénéficiant de ce traitement observent une rémission complète. Néanmoins, leur apparition récente implique une vigilance particulière, notamment quant aux effets secondaires.

Table des figures

Figure 1 : Principaux stades d'hématopoïèse au cours du développement embryonnaire (A) et en post-natal (B) (9).	20
Figure 2 : Schéma illustrant les différentes voies de l'hématopoïèse physiologique simplifiée (14).	21
Figure 3 : Amylose de la langue caractérisée par des nodules multiples chez un patient atteint d'un myélome multiple (37).	28
Figure 4 : Analyse après biopsie d'un lymphome folliculaire avec présence de cellules de Reed-Sternberg. (A) Architecture nodale effacée par des follicules néoplasiques (grossissement x20). (B) (C) Après grossissement plus élevé (x400 pour B et C et x1000 pour E et F), présence de cellules de Reed-Sternberg dispersées (flèches noires) positives pour CD20 (D), CD30 (E), et CD15 (F) (hématoxyline-éosine) (48).	34
Figure 5 : Les différentes étapes nécessaires à la production de CAR-T cells (68) : Prélèvement des lymphocytes T du patient, ingénierie génétique aboutissant à la création des CAR-T cells, amplification de la production, réinjection des cellules modifiées au patient puis ciblage et lyse des cellules tumorales par les CAR-T cells...	43
Figure 6 : Représentation schématique des différentes étapes de la modulation du génome par l'administration de vecteurs gamma-rétroviraux (avant étape de réinjection des cellules) (75).	46
Figure 7 : Représentation schématique des différentes étapes de la modulation du génome par le système CRISPR-Cas9 (77).	47
Figure 8 : Parcours de soins du patient soigné par CAR-T cells (TEP : Tomographie par Emission de Positons) (ICANS : Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome) (CRS : Syndrome de Relargage cytokinique) (64).	53
Figure 9 : Schéma des différentes générations des CAR et structures TCR (59).	56
Figure 10 : Schéma illustrant la composition du TCR des lymphocytes T avant modification (A) puis la composition du CAR une fois la modification effectuée (B) (88).	57
Figure 11 : Récupération de la numération de la formule sanguine chez les patients ayant bénéficié d'une immunothérapie par CAR-T cells en fonction du temps (115).	72

Tables des tableaux

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DE BINET POUR LA LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE CHRONIQUE (43).	32
Tableau 2 : Calcul du Score Immune effector cell-associated encephalopathy, d'après Lee et al. (84).	53

Références bibliographiques

1. Catros V. Les CAR-T cells, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux - De nouvelles générations pour le traitement des tumeurs solides. *médecine/sciences*. 1 avr 2019;35(4):316-26.
2. yescarta_has.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf
3. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. févr 2020;105(2):297-316.
4. Haute Autorité de santé.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/kymriah_ldgcb_15012019_avis_efficience.pdf
5. Hémopathies malignes ou cancers du sang [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/quelques-g-n-ralit-s.html/>
6. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y, et al. Basic oral care for hematology–oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer*. 2015;23(1):223-36.
7. Société Française de Chirurgie Orale. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. *Médecine Buccale Chir Buccale*. août 2012;18(3):251-314.
8. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature*. 16 janv 2014;505(7483):327-34.
9. Bryon P. Anatomie et histologie de la moelle osseuse. 2017;10.
10. Konieczny J, Arranz L. Updates on Old and Weary Haematopoiesis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 29 août 2018 [cité 21 nov 2020];19(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163425/>
11. Seita J, Weissman IL. Hematopoietic Stem Cell: Self-renewal versus Differentiation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2010;2(6):640-53.
12. van der Stegen SJC, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov*. juill 2015;14(7):499-509.
13. Sommermeyer D, Hudecek M, Kosasih PL, Gogishvili T, Maloney DG, Turtle CJ, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells derived from defined CD8+ and CD4+ subsets confer superior antitumor reactivity in vivo. *Leukemia*. févr 2016;30(2):492-500.
14. Le sang et la moelle osseuse - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca/443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia/leukemia/the-blood-and-bone-marrow/?region=on>
15. Jaffe ES. Diagnosis and Classification of Lymphoma: Impact of Technical Advances. *Semin Hematol*. janv 2019;56(1):30-6.
16. Wang H-W, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin Lymphoma in the Modern Era. *Br J Haematol*. janv 2019;184(1):45-59.
17. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 : hémopathies malignes.

- [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: /notices/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2013.-etude-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-francim.-partie-2
18. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch Arztebl Int.* juill 2016;113(27-28):470-6.
 19. Küppers R, Engert A, Hansmann M-L. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest.* 1 oct 2012;122(10):3439-47.
 20. Imai K. Acute lymphoblastic leukemia: pathophysiology and current therapy. *Rinsho Ketsueki.* 2017;58(5):460-70.
 21. CAR-T cells : des médicaments prometteurs, que la HAS réévaluera pour en confirmer le potentiel [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2970845/fr/car-t-cells-des-medicaments-prometteurs-que-la-has-reevaluera-pour-en-confirmer-le-potentiel
 22. PAX5 paired box 5 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5079>
 23. Tedder TF, Schlossman SF. Phosphorylation of the B1 (CD20) molecule by normal and malignant human B lymphocytes. *J Biol Chem.* juill 1988;263(20):10009-15.
 24. Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an “enigma” of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica.* 1 juin 2020;105(6):1494-506.
 25. CD79a [Internet]. Site CHU. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_637292/fr/cd79a
 26. Latchman DS. The Oct-2 transcription factor. *Int J Biochem Cell Biol.* oct 1996;28(10):1081-3.
 27. Deweindt C, Albagli O, Bernardin F, Dhordain P, Quief S, Lantoine D, et al. The LAZ3/BCL6 oncogene encodes a sequence-specific transcriptional inhibitor: a novel function for the BTB/POZ domain as an autonomous repressing domain. *Cell Growth Differ.* 12 janv 1995;6(12):1495.
 28. Saint-Paul L, Nguyen C-H, Bastie J-N, Delva L, Quéré R. CD45, une protéine phosphatase cible importante dans le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques. *médecine/sciences.* 1 déc 2016;32(12):1051-3.
 29. Sant M, Allemanni C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 11 nov 2010;116(19):3724-34.
 30. Synthèse estimations nationales incidence et mortalité par cancer France-metropolitaine-entre-1990-et-2018_Résultats-preliminaires.pdf [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2019/02/Synthese_estimations-nationales-incidence-et-mortalite-par-cancer-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018_Résultats-preliminaires.pdf
 31. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment - American Family Physician [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.aafp.org/afp/2017/0315/p373.html>
 32. Hafsa C, Ben Alaya T, Kriaa S, Debbabi H, Ben Khelifa M, Golli M, et al. Tumeur mandibulaire révélatrice d'un myélome multiple : à propos d'un cas. *Médecine Buccale Chir Buccale.* 2007;13(4):199-203.
 33. Ata-Ali F, Ata-Ali J, Flichy-Fernández AJ, Bagan JV. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates. *J Clin Exp Dent.* 1 févr 2012;4(1):e60-5.
 34. Rodríguez-Lobato LG, Ganzetti M, Fernández de Larrea C, Hudecek M, Einsele H, Danhof S. CAR T-Cells in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Directions. *Front Oncol* [Internet]. 28 juill 2020 [cité 22 nov 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7399644/>

35. Cardoso RC, Gerngross PJ, Hofstede TM, Weber DM, Chambers MS. The Multiple Oral Presentations of Multiple Myeloma. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. janv 2014;22(1):259-67.
36. Czerniuk MR, Jurczynszyn A, Charlinski G. State of Oral Mucosa as an Additional Symptom in the Course of Primary Amyloidosis and Multiple Myeloma Disease. *Case Rep Med [Internet]*. 2014 [cité 22 nov 2020];2014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070359/>
37. Ogo N, Yanagihara T, Nishimura R, Mannoji H, Yoneda R, Hayashi M, et al. Pulmonary amyloidosis complicated with pulmonary hemosiderosis, diagnosed with bronchoscopy. *Respir Med Case Rep [Internet]*. 19 mars 2021 [cité 20 mai 2021];33. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8024703/>
38. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. juin 2017;7(6):e577.
39. Browse the SEER Cancer Statistics Review 1975-2017 [Internet]. SEER. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/browse_csr.php?sectionSEL=13&pageSEL=sect_13_table.06
40. Nordlund J, Syvänen A-C. Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Semin Cancer Biol*. 1 août 2018;51:129-38.
41. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. août 2009;23(4):655-74.
42. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)—Then and now. *Am J Hematol*. 2016;91(3):330-40.
43. [ald_30_gm_llc_web_2vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30_gm_llc_web_2vf.pdf) [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30_gm_llc_web_2vf.pdf
44. Francisconi CF, Caldas RJ, Martins LJO, Rubira CMF, da Silva Santos PS. Leukemic Oral Manifestations and their Management. *Asian Pac J Cancer Prev*. 11 avr 2016;17(3):911-5.
45. Demirer S, Özdemir H, Şencan M, Marakoğlu I. Gingival Hyperplasia as an Early Diagnostic Oral Manifestation in Acute Monocytic Leukemia: A Case Report. *Eur J Dent*. avr 2007;1(2):111-4.
46. Dewaele T. Les leucémies de l'adulte: rôle du chirurgien dentiste dans le diagnostic précoce et dans la prise en charge des patients. :156.
47. Küppers R, Engert A, Hansmann M-L. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest*. 1 oct 2012;122(10):3439-47.
48. Gomez-Gelvez JC, Smith LB. Reed-Sternberg–Like Cells in Non-Hodgkin Lymphomas. *Arch Pathol Lab Med*. 1 oct 2015;139(10):1205-10.
49. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1000067>. Massachusetts Medical Society; 2010 [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1000067>
50. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus Involved-Field Radiation in Early-Stage Hodgkin's Disease [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa064601>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa064601>
51. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood*. 1 juin 2003;101(11):4285-9.
52. Ghobadi A. Chimeric Antigen Receptor T cell Therapy for Non-Hodgkin Lymphoma. *Curr Res Transl Med*. mai 2018;66(2):43-9.

53. Chihara D, Nastoupil LJ, Williams JN, Lee P, Koff JL, Flowers CR. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* mai 2015;15(5):531-44.
54. Diebold J, Molina T, Le Tourneau A, Audouin J. Hémopathies malignes : définition et différentes variétés selon la classification de l'OMS 2001. *Rev Francoph Lab.* janv 2008;2008(398):65-71.
55. Kesavan M, Eyre TA, Collins GP. Front-Line Treatment of High Grade B Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(4):207-18.
56. Rule S. Non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Med Lond Engl.* oct 2001;1(5):362-4.
57. Silva TDB, Ferreira CBT, Leite GB, de Menezes Pontes JR, Antunes HS. Oral manifestations of lymphoma: a systematic review. *ecancermedicallscience* [Internet]. 17 août 2016 [cité 14 mars 2021];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4990057/>
58. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, et al. Durable Complete Responses in Heavily Pretreated Patients with Metastatic Melanoma Using T Cell Transfer Immunotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 juill 2011;17(13):4550-7.
59. Labanieh L, Majzner RG, Mackall CL. Programming CAR-T cells to kill cancer. *Nat Biomed Eng.* juin 2018;2(6):377-91.
60. 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* [Internet]. 1 déc 2018 [cité 21 oct 2020]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804980>
61. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 28 déc 2017;377(26):2531-44.
62. Abramson JS, Lunning M, Palomba ML. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Aggressive B-Cell Lymphomas: Current and Future State of the Art. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 1 mai 2019;(39):446-53.
63. 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.
64. Paillassa J, Thieblemont C. Cellules T à récepteur antigénique chimérique : pour qui et comment? *Hématologie 2020 Supplément 5.* :5-23.
65. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* févr 2020;105(2):297-316.
66. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology (Phila).* janv 2018;50(1):74-87.
67. Ouassou S, Herrak L, Achachi L, Nachite F, Znati K, Ftouh ME. Lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin chez la femme: à propos de cinq cas. *Pan Afr Med J* [Internet]. 30 juin 2016 [cité 16 oct 2020];24. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5072861/>
68. CAR-T cells [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/car-t-cells>
69. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood.* 30 juin 2016;127(26):3321-30.
70. Beauvais D, Andrienne C, Aubrun C, Berquier M, Bole S, Caulier A, et al. [The

care process of patient receiving CAR T-cell therapy: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer* (Paris). déc 2020;107(12S):S170-7.

71. Gulley JL, Marté J, Heery CR, Madan RA, Steinberg SM, Leitman SF, et al. The impact of leukapheresis on immune-cell number and function in patients with advanced cancer. *Cancer Immunol Immunother* CII. nov 2015;64(11):1429-35.

72. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, Park J, Wang X, Cowell LG, et al. CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Sci Transl Med*. 20 mars 2013;5(177):177ra38-177ra38.

73. Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP, Soulier J, Lim A, Morillon E, et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *J Clin Invest*. 2 sept 2008;118(9):3132-42.

74. Tsukahara T, Iwase N, Kawakami K, Iwasaki M, Yamamoto C, Ohmine K, et al. The Tol2 transposon system mediates the genetic engineering of T-cells with CD19-specific chimeric antigen receptors for B-cell malignancies. *Gene Ther*. févr 2015;22(2):209-15.

75. Thérapie génique [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-genique>

76. Mollanoori H, Shahraki H, Rahmati Y, Teimourian S. CRISPR/Cas9 and CAR-T cell, collaboration of two revolutionary technologies in cancer immunotherapy, an instruction for successful cancer treatment. *Hum Immunol*. déc 2018;79(12):876-82.

77. Crispr-Cas9 : la révolution génétique | Le blob, l'extra-média [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: <https://leblob.fr/enquetes/crispr-cas9-la-revolution-genetique>

78. Comprendre les CAR-T cells [Internet]. France Lymphome Espoir. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur:

<https://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/comprendre/comment-soigner-un-lymphome/les-car-t-cells>

79. Stock S, Schmitt M, Sellner L. Optimizing Manufacturing Protocols of Chimeric Antigen Receptor T Cells for Improved Anticancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 10 déc 2019 [cité 21 oct 2020];20(24). Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6940894/>

80. Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4⁺:CD8⁺ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest*. 1 juin 2016;126(6):2123-38.

81. Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, Hudecek M, Pender B, Robinson E, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin lymphoma with a defined ratio of CD8⁺ and CD4⁺ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med*. 7 sept 2016;8(355):355ra116.

82. Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-Induits - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits/>

83. Johnston SL, Hollingsworth R. Immunoglobulin therapy. *Clin Med*. déc 2016;16(6):576-9.

84. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 avr 2019;25(4):625-38.

85. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors. *Curr Opin Immunol*. avr 2009;21(2):215-23.

86. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Sci Transl Med.* 19 févr 2014;6(224):224ra25.
87. Rubio M-T, Galaine J, Borg C, Daguindau É. Biologie, concepts et principes des CAR-T cells. *Bull Cancer (Paris).* déc 2018;105:S135-46.
88. Delhove J, Qasim W. Genome-Edited T Cell Therapies. *Curr Stem Cell Rep.* 1 juin 2017;3.
89. 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.
90. Sermer D, Brentjens R. CAR T-cell therapy: Full speed ahead. *Hematol Oncol.* 2019;37(S1):95-100.
91. Jin Z, Xiang R, Qing K, Li X, Zhang Y, Wang L, et al. The severe cytokine release syndrome in phase I trials of CD19-CAR-T cell therapy: a systematic review. *Ann Hematol.* août 2018;97(8):1327-35.
92. 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.* 1 juin 2016;6(6):664-79.
93. KYMRIAHA : 2e représentant de la classe des CART cells [Internet]. VIDAL. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
94. Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity Associated with CD19-Targeted CAR-T Cell Therapies. *CNS Drugs.* déc 2018;32(12):1091-101.
95. Gust J, Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial Activation and Blood–Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discov.* 1 déc 2017;7(12):1404-19.
96. 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.
97. Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol.* 2019;37(S1):48-52.
98. Bogusławska-Kapała A, Hałaburda K, Rusyan E, Gołębek H, Strużycka I. Oral health of adult patients undergoing hematopoietic cell transplantation. Pre-transplant assessment and care. *Ann Hematol.* 2017;96(7):1135-45.
99. Fiorillo L. Oral Health: The First Step to Well-Being. *Medicina (Mex)* [Internet]. 7 oct 2019 [cité 1 oct 2020];55(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6843908/>
100. Guide des indications et procédures des examens radiologiques en odonto-stomatologie [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_610464/fr/guide-des-indications-et-procedures-des-examens-radiologiques-en-odonto-stomatologie
101. Rouers M, Truntzer P, Dubourg S, Guihard S, Antoni D, Noël G. État dentaire des patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures. *Cancer/Radiothérapie.* mai 2015;19(3):205-10.
102. RAPONE B, NARDI GM, DI VENERE D, PETTINI F, GRASSI FR, CORSALINI M. Oral hygiene in patients with oral cancer undergoing chemotherapy and/or radiotherapy after prosthesis rehabilitation: protocol proposal. *Oral Implantol.* 14 févr 2017;9(Suppl 1/2016 to N 4/2016):90-7.
103. Nadine OMEISH, Dider MAURICE. L'information dentaire n°25/26 spécial prothèse maxillo-faciale. *Prise En Charge Mal Cancéreux.* 24 juin 2020;25/26.
104. Elad S, Garfunkel AA, Or R, Michaeli E, Shapira MY, Galili D. Time limitations

- and the challenge of providing infection-preventing dental care to hematopoietic stem-cell transplantation patients. *Support Care Cancer*. 1 oct 2003;11(10):674-7.
105. yescarta-résumé.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200113146766/anx_146766_fr.pdf
106. Seckinger C, Curien R, Hubert A-C, Sourdou A, Anastasio D. Manifestations buccales des anémies. *Actual Odonto-Stomatol*. mars 2010;(249):35-41.
107. ADF-Risques Medicaux en odontologie [Internet]. studylibfr.com. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/10025211/adf-risques-medicaux-en-odontologie>
108. Chaveli Lopez B, Gavalda Esteve C, Sarrion Perez Mg. Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *J Clin Exp Dent*. 2011;e31-42.
109. Boccio E, Hultz K, Wong AH. Topical Tranexamic Acid for Hemostasis of an Oral Bleed in a Patient on a Direct Oral Anticoagulant. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 27 mars 2020;4(2):146-9.
110. Klemencic S, Perkins J. Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies. *West J Emerg Med*. mars 2019;20(2):316-22.
111. Fredj NB, Aouam K, Chaabane A, Toumi A, Rhomdhane FB, Boughattas N, et al. Hypersensitivity to amoxicillin after drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) to carbamazepine and allopurinol: a possible co-sensitization. *Br J Clin Pharmacol*. août 2010;70(2):273-6.
112. Turner L, Mupparapu M, Akintoye SO. Review of the Complications Associated with Treatment of Oropharyngeal Cancer: A Guide to the Dental Practitioner. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. mars 2013;44(3):267-79.
113. Congrès de l'Association Dentaire Française | PARIS | Palais des Congrès [Internet]. FlippingBook. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.adfcongres.com/quintessence2017/40/>
114. Tamburini P. Prescriptions et précautions en odontologie chez les patients sous traitement anti-cancéreux. :249.
115. Jain T, Knezevic A, Pennisi M, Chen Y, Ruiz JD, Purdon TJ, et al. Hematopoietic recovery in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies. *Blood Adv*. 11 août 2020;4(15):3776-87.
116. Jain M, Shah R, Chandolia B, Mathur A, Chauhan Y, Chawda J, et al. The Oral Carriage of Candida in Oral Cancer Patients of Indian Origin Undergoing Radiotherapy and/or Chemotherapy. *J Clin Diagn Res JCDR*. févr 2016;10(2):ZC17-20.
117. Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Poveda R, Jiménez Y, Sarrion G. Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;6.
118. Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(1):199-206.
119. Mazzeo MA, Linares JA, Campos ML, Busamia BE, Dubersarsky C, Lavarda M, et al. Oral signs of intravenous chemotherapy with 5- Fluorouracil and Leucovorin calcium in colon cancer treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;6.
120. Jean-Christophe Fricain, Sylvie Boisramé, Anne-Gaëlle Chaux-Bodard, Sarah Cousty, Laurent Devoize, Philippe Lesclous, Lorédana Radoï. Référentiel internat, Chirurgie orale. 2e édition revue et complétée. L'information dentaire; 2019. 523 p. (Presse edition media; vol. premier volume).
121. Hancock P, Epstein J, Sadler G. Oral and Dental Management Related to Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. *J Can Dent Assoc*. 1 nov 2003;69:585-90.
122. Riley P, Glenny A, Hua F, Worthington HV. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 31 juill 2017 [cité 10 oct 2020];2017(7). Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483146/>

123. Mancha de la Plata M, Gías LN, Díez PM, Muñoz-Guerra M, González-García R, Lee G-YC, et al. Osseointegrated Implant Rehabilitation of Irradiated Oral Cancer Patients. *J Oral Maxillofac Surg.* mai 2012;70(5):1052-63.

124. Bonnot J, Pillon F. Chimiothérapie anticancéreuse et prise en charge bucco-dentaire. *Actual Pharm.* janv 2013;52(522):49-52.

125. Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent.* 1 févr 2014;6(1):e81-90.

Annexes

Annexe 1 : Classification des hémopathies du tissu myéloïde selon l'OMS (Selon la thèse de Jimmy OCRE).

ICD-O-3	Hémopathies myéloïdes	Adulte (%)	Enfant (%)
	Syndromes myéloprolifératifs chroniques	12,1	0,9
9875/3	Leucémie myéloïde chronique		
9950/3	Polyglobulie de Vaquez		
9962/3	Thrombocytémie essentielle		
9961/3	Splénomégalie myéloïde		
	Syndromes myélodysplasiques	7,3	0,7
9980/3	Anémie réfractaire		
9982/3	Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne		
9983/3	Anémie réfractaire avec excès de blastes		
9986/3	Syndrome 5q -		
9985/3	Cytopénie réfractaire avec dysplasies multilignées		
	Syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs	3,2	1,9
9945/3	Leucémie myélomonocytaire chronique		1,0
9946/3	Leucémie myélomonocytaire chronique juvénile		0,9
9876/3	Leucémie myéloïde chronique atypique		
	Leucémies aiguës myéloïdes	9,2	11,9
	Avec anomalies cytogénétiques récurrentes		
9896/3	<i>t(8;21) (q22;q22), (AML1/ETO)</i>		
9866/3	<i>t(15;17) (q22;q12), (PML/RARa) (LAM3)</i>		
9871/3	<i>inv(16) (p13q32) ou t(16;16) (p13;q22) (CBFb/MYH11)</i>		
9897/3	anomalie du 11q23 (MLL)		
9895/3	Avec dysplasies multilignées		
9920/3	Secondaires à des traitements par des agents alkylants par des inhibiteurs de la topoisomérase II		
	Autres		
9872/3	LAM peu différenciée (M0)		
9873/3	LAM sans maturation (M1)		
9874/3	LAM avec maturation (M2)		
9867/3	LA myélomonocytaire (M4)		
9891/3	LA monoblastique (M5)		
9840/3	LA erythroblastique (M6)		
9910/3	LA mégacaryoblastique (M7)		
9870/3	LA à basophiles		
9931/3	Panmyélose aiguë avec myélofibrose		
9930/3	Sarcome granulocytaire		
9805/3	LA avec ambiguïté de lignée		

Annexe 2 : Classification des hémopathies du tissu lymphoïde selon l'OMS (Selon la thèse de Jimmy OCRE).

ICD-O-3	Hémopathies lymphoïdes	Adulte (%)	Enfant (%)
9727-8/3, 9835-6-7/3	Leucémies aiguës lymphoblastiques/lymphomes lymphoblastiques	1,5	57,7
	Hémopathies B matures	56,6	12,6
9670/3, 9823/3	Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire	16,6	
9833/3	Leucémie polylmphocytaire B		
9689/3	Lymphome splénique à lymphocytes villeux		
9940/3	Leucémie à tricholeucocytes	1,1	
9732/3	Myélome multiple et variant	12	
9762/3	Maladies des chaînes lourdes		
9699/3	Lymphome associé aux muqueuses : MALT extranodal		
9699/3	Lymphome de la zone marginale nodal		
9690-1-5-8/3	Lymphome folliculaire	5,4	
9680/3	Lymphome diffus à grandes cellules B	9,3	1,8
9687/3, 9826/3	Lymphome de Burkitt		10,7
	Hémopathies T/NK matures	4,0	3,0
9834/3	Leucémie polylmphocytaire T		
9831/3	Leucémie à lymphocytes à grains T		
9827/3	Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1)		
9700/3	Mycosis fungoïde	1,5	
9701/3	Syndrome de Sezary		
9718/3	Atteintes cutanées primitives CD30+		
9708/3	Lymphome T sous-cutané de type panniculite		
9719/3	Lymphome T/NK extra-nodal de type nasal		
9709/3	Lymphomes T cutanés autres		
9714/3	Lymphome T ou nul anaplasique à grandes cellules		
9650/3 à 9667/3	Lymphomes de Hodgkin	6	12,0
	Lymphomes de Hodgkin classiques		
	Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire		

Annexe 3 : critères d'éligibilité de pour la sélection des patients pouvant bénéficier d'une immunothérapie par CAR-T cells (3).

Characteristics	ELIANA (ALL Kymriah™)	JULIET (DLBCL Kymriah™)	ZUMA-1 (High-grade B-cell NHL Yescarta™)	EBMT recommendations	Comment
Age limit (NHL)	N/A	≥18 years SPC - No data are available on children < 18 years of age	≥18 years SPC - No data are available on children < 18 years of age	No upper age limit	Decision should be based on physical condition rather than age
Age limit (ALL)	'Age 3 years at the time of screening to age 21 years at the time of initial diagnosis' SPC- up to 25 years of age	N/A	N/A	Follow SPC	Ability to collect sufficient cells by apheresis can be a limiting factor in infants and small children
ECOG PS Performance Status	Karnofsky (age ≥16 years) or Lansky (age <16 years) PS ≥50 at screening	ECOG PS of either 0 or 1 at screening	ECOG PS of 0 or 1	>2 not recommended Note, however, that real-world data with Yescarta™ included patients with ECOG PS >2 ¹⁸	Prognosis may be less poor if the decline in PS is due to active disease
History of malignancy	No prior malignancy, except carcinoma <i>in situ</i> of the skin or cervix treated with curative intent and with no evidence of active disease	No previous or concurrent malignancy except adequately treated BCC or SCC, <i>in situ</i> cancer of the breast or cervix treated and without recurrence for 3 years, primary malignancy resected and in remission for more than 5 years	No history of malignancy other than nonmelanoma skin cancer or carcinoma <i>in situ</i> (e.g. cervix, bladder, breast) or follicular lymphoma unless disease free for at least 3 years	Absence of history of malignancy other than carcinoma <i>in situ</i> (e.g. cervix, bladder, breast) unless disease-free and off therapy for at least 3 years	
Prior allo-HCT	Not excluded; however, excluded if grade II-IV acute or extensive chronic GvHD	Excluded	Excluded	Not a contraindication	Active GvHD is listed as a reason to delay treatment in the Kymriah™ and Yescarta™ SPC
Prior anti-CD19/anti-CD3 BiTE antibodies or any other CD19 therapy	Excluded Not a contraindication as per SPC	Excluded	Excluded if prior CD19 targeted therapy	Not a contraindication	
Previous CAR T-cell therapy	Not applicable in trials Not in SPC	Not applicable in trials Not in SPC	Excluded	Not a contraindication	Further CAR T-cell therapy outside of clinical trials is to be avoided
History of autoimmune disease	Not an exclusion criterion	Not an exclusion criterion	Not an exclusion criterion	Not recommended in active autoimmune disease resulting in end-organ injury or requiring systemic immunosuppression or systemic disease-modifying agents within the last 2 years	Individualized risk-benefit assessment required
Current systemic immunosuppressive treatment	Any GvHD therapy must be stopped more than 4 weeks prior to enrollment to confirm that GvHD recurrence is not observed	Any immunosuppressive medication must be stopped more than 4 weeks prior to enrollment	Any immunosuppressive medication must be stopped more than 4 weeks prior to enrollment	Contraindication	Intermittent topical, inhaled or intranasal corticosteroids are allowed
Existing or suspected fungal, bacterial, viral, or other infection	Active or latent HBV or HCV (test within 8 weeks of screening) or any uncontrolled infection at screening	Uncontrolled active or latent HBV or active HCV; Uncontrolled acute life-threatening bacterial, viral or fungal infection (e.g. blood cultures positive <72 h prior to screening)	Known history of HIV, HBV (HepBs Ag positive) or HCV (anti-HCV); Clinically significant active infection, or currently receiving IV antibiotics or within 7 days of enrollment	Relative contra-indication; individualized risk-benefit assessment required	Active infection should be controlled and on treatment prior to leukapheresis
History of CNS disease	CNS involvement by malignancy defined as CNS-3 as per NCCN guidelines excluded; however, those with history of effectively treated CNS disease were eligible	Active CNS involvement by malignancy excluded	Subjects with detectable CSF malignant cells, or brain metastases, or with history of CSF malignant cells or brain metastases excluded	Relative contra indication; individualized risk-benefit assessment required ¹⁹	Caution required as higher risk of neurological toxicity

Annexe 5 : Feuille de surveillance médicale des patients traités par CAR-T cells
 utilisée au CHU Lille, au sein du service d'hématologie.

 Service des maladies du sang	Feuille de surveillance médicale des patients traités par CART-cells FE/CART/03		Code du document :
			15-Formulaire d'Enregistrement / [Qualité] / [QUA-FE-001228]
			Date d'application : 08/09/2020
			Version : 003
			Page 1 sur 2

Date:	Heure:		Heure:			
	cocher si présenc	Lié aux CAR-T	Si non lié à	cocher si présence	Lié aux CAR-T	Si non lié à
Interrogatoire						
Fatigue						
Céphalées						
Dyspnée						
Nausées						
Arthralgies						
Myalgies						
Examen clinique						
Fièvre						
Tachycardie						
Hypotension						
Hypoxie						
Examen neurologique						
Altération conscience						
Confusion						
Délire						
Hallucinations						
Dysphasie						
Epilepsie						
Tremblement						
Myoclonie						
Ataxie						
Trouble nerf optique						
Trouble nerf oculo-moteur						
Trouble nerf facial						
Score CARTOX-10	Mettre le score:			Mettre le score:		
Biologie		Grade	Grade			
Neutropénie < 500/mm3						
Créatinine > 1,5 N						
TGO > 3 N						
TGP > 3 N						
Bilrubine totale > 1,5 N						
Ferritine > 10000 ng/mL						
CIVD						

L'évaluation doit être biquotidienne durant les 14 jours suivant l'administration des CAR-T-cells

Signature :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutropénie	1,5 - 2 G/L	1,0 - 1,5 G/L	0,5 - 1 G/L	0 - 0,5 G/L
Créatinine	> 1,5 N	1,5 - 3 N	3 - 6 N	> 6 N
TGO	< 3 N	3 - 5 N	5 - 20 N	> 20 N
TGP	< 3 N	3 - 5 N	5 - 20 N	> 20 N
Bilirubine totale	< 1,5 N	1,5 - 3 N	3 - 10 N	> 10 N

Indications de transfert en réanimation

- Tout signe neurologique
- Toute fièvre associée à :
hypotension artérielle, hypoxie,
toxicité d'organe de grade 2
- Anomalie biologique > grade 1
(hormis neutropénie)

Score CARTOX-10

Année ?	1
Mois ?	1
Hôpital ?	1
Président ?	1
1 ^{er} ministre ?	1
Nommer 3 objets	1 à 3
Ecrire une phrase	1
Compter à l'envers	1
TOTAL	/10

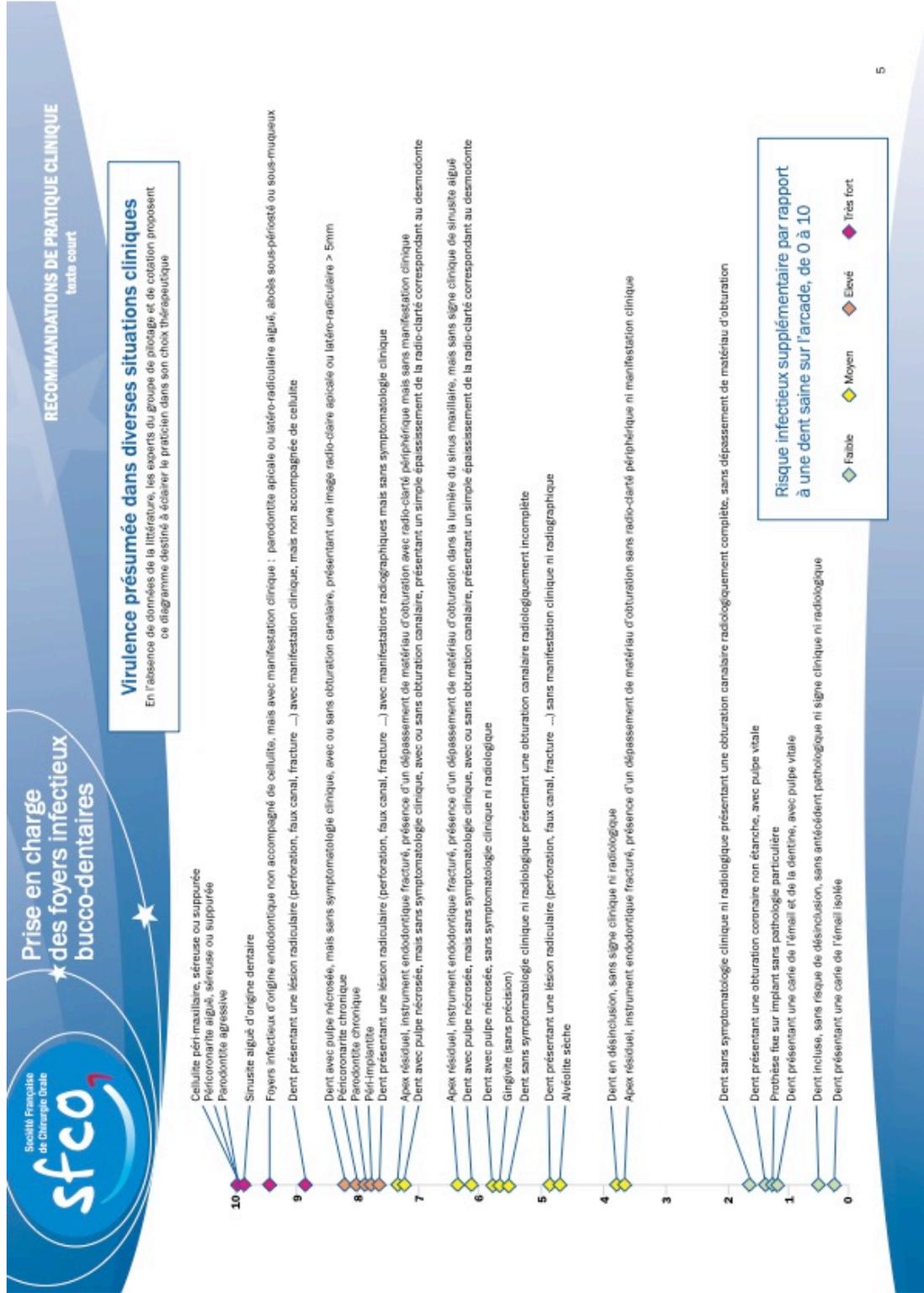
Seule la version informatique du logiciel de gestion documentaire est valide
 © Document interne, propriété du C.H.U de Lille

Annexe 6 : Détermination du grade des CRS et recommandations de prise en charge (3).

Grade du CRS	Tocilizumab	Corticoïdes
<p>Grade 1</p> <p>Symptômes nécessitant uniquement un traitement symptomatique (par ex., fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgies, malaise).</p>	Non applicable	Non applicables
<p>Grade 2</p> <p>Symptômes nécessitant et répondant à une intervention modérée. Besoin en oxygène FiO₂ < 40 % ou hypotension répondant à un remplissage vasculaire ou à un vasopresseur à faible dose ou toxicité d'organe de grade 2.</p>	<p>Administrer le tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter l'administration de tocilizumab toutes les 8 heures si nécessaire en cas d'absence de réponse à un remplissage vasculaire ou à l'augmentation de l'oxygénothérapie. Se limiter à un maximum de 3 doses par 24 heures ; un total de 4 doses maximum en cas d'absence d'amélioration clinique des signes et des symptômes de CRS.</p>	Prendre en charge comme un Grade 3 si aucune amélioration dans les 24 heures suivant le début du traitement par tocilizumab.
<p>Grade 3</p> <p>Symptômes nécessitants et répondant à une intervention agressive. Besoin en oxygène FiO₂ ≥ 40 % ou hypotension nécessitant un vasopresseur à haute dose ou de multiples vasopresseurs ou toxicité d'organe de Grade 3 ou élévation des transaminases de Grade 4.</p>	<p>Administrer le tocilizumab (c) 8 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter l'administration de tocilizumab toutes les 8 heures si nécessaire en cas d'absence de réponse à un remplissage vasculaire ou à l'augmentation de l'oxygénothérapie. Se limiter à un maximum de 3 doses par 24 heures ; un total de 4 doses maximum en cas d'absence d'amélioration clinique des</p>	<p>Administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou une dose équivalente de dexaméthasone (par ex., 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures). Continuer les corticoïdes jusqu'à ce que l'effet soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement sur 3 jours. En l'absence d'amélioration, la prise en charge est identique au Grade 4 (ci-dessous).</p>

	signes et des symptômes de CRS.	
<p>Grade 4</p> <p>Symptômes mettant en jeu le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire ou d'une hémodialyse veino-veineuse continue ou défaillance d'organe de Grade 4 (à l'exclusion de l'élévation des transaminases).</p>	<p>Administrer le tocilizumab (c) 8 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter l'administration de tocilizumab toutes les 8 heures si nécessaire en cas d'absence de réponse à un remplissage vasculaire ou à l'augmentation de l'oxygénothérapie. Se limiter à un maximum de 3 doses par 24 heures ; un total de 4 doses maximum en cas d'absence d'amélioration clinique des signes et des symptômes de CRS.</p>	<p>Administrer 1 000 mg/jour de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours ; en cas d'amélioration, prendre en charge comme indiqué ci-dessus. Envisager d'autres immunosuppresseurs en l'absence d'amélioration ou si l'état s'aggrave.</p>

Annexe 7 : Virulence présumée dans diverses situations cliniques (7).



Domaines : Pathologie bucco-dentaire-Biologie Orale-Prévention

Mots clés Rameau : CAR-T cells ; Odontologie ; Onco-hématologie ; Hémopathies lymphoïdes ; Hématopoïèse

Mots clés FMeSH: CAR-T cells; Odontologie ; Onco-hématologie ; Hémopathies lymphoïdes ; Hématopoïèse ; Traitement médicamenteux-Effets indésirables

Résumé de la thèse :

Les hémopathies malignes du tissu lymphoïde représentent environ 30 000 nouveaux cancers par an en France. Leur prise en charge thérapeutique constitue un enjeu majeur de santé public avec le développement de thérapies cellulaires couteuses.

Depuis 2017, les progrès de la recherche ont permis le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques utilisant l'ingénierie génétique afin de lyser les cellules malignes, ce sont les CAR-T *cells*. Leur utilisation a montré une amélioration du service médical rendu modéré (AMSR III) pour certaines hémopathies lymphoïdes réfractaires ou en rechutes.

Les CAR-T *cells* sont donc une thérapie cellulaire adoptive utilisant le transfert de cellules immunocompétentes actives contre les cellules cancéreuses. Cette thérapie personnalisée pour le patient constitue une véritable innovation technologique suscitant un grand espoir dans la prise en charge de ces patients. Néanmoins, leur apparition récente implique une vigilance particulière, en particulier quant aux effets secondaires de ces nouvelles thérapies.

L'objectif de cette thèse est de présenter la prise en charge odontologique des patients bénéficiant de cette immunothérapie par CAR-T *cells*. Les objectifs de la prise en charge bucco-dentaire initiale et le suivi à plus long terme incluent la prévention des infections, le contrôle de la douleur, le maintien des fonctions orales et l'amélioration de la qualité de vie des malades.

JURY :

Présidente : Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Assesseurs : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Membre invité : Monsieur le Docteur David BEAUVAIS