

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMOEUR

Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Syndrome d'activation macrophagique après traitement par CAR-T cells anti-CD19 dans les leucémies aigues lymphoblastiques B et les lymphomes non-hodgkiniens B : une étude du registre français DESCAR-T

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2024

Au Pôle Formation
Par **NICOLAS GOWER**

JURY :

Président :

Monsieur le Professeur Thierry FACON

Assesseurs :

Monsieur le Docteur David BEAUV AIS

Monsieur le Docteur Louis TERRIOU

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Franck MORSCHAUSER

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ASCT : autologous stem cell transplantation (autogreffe de cellules souches hématopoïétiques)

Axi-cel : Axicabtagene ciloleucel

Brexu-cel : Brexucabtagene autoleucel

CAR : Chimeric Antigen Receptor

CRS : Cytokine Release Syndrome (syndrome de relargage cytokinique)

DLBCL : lymphome B diffus à grandes cellules

EFS : event free survival (survie sans événement)

ICANS : Immune Cell Associated Neurotoxicity Syndrome (Neurotoxicité associée aux CAR-T cells)

IEC-HS : Immune Effector Cell Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like Syndrome (ou syndrome d'activation macrophagique associé aux CAR-T cells)

LAL : leucémie aigue lymphoblastique

LCM : lymphome à cellules du manteau

LF : lymphome folliculaire

Liso-cel : Lisocabtagene maraleucel

LNH : lymphome non hodgkinien

NRM : mortalité non lié à la rechute (Non Relapse Mortality)

OS : survie globale (Overall Survival)

ORR : Overall Response Rate (taux de réponse globale)

PFS : survie sans progression (Progression Free Survival)

SAM : syndrome d'activation macrophagique

Tisa-cel : Tisagenlecleucel

Table des matières

INTRODUCTION	1
1. LES SYNDROMES D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE.....	1
a. Généralité et physiopathologie	1
b. Prise en charge thérapeutique	2
i. ETOPOSIDE seul ou en association.....	3
ii. Inhibiteurs de Janus Kinase.....	4
iii. Anticorps ciblant l'axe IL-1	4
iv. Anticorps ciblant l'axe IFN γ	5
c. Étiologies des syndromes d'activation macrophagique	5
i. Syndromes d'activation macrophagique primitifs	5
ii. Syndromes d'activation macrophagique secondaires	6
2. LES HEMOPATHIES LYMPHOÏDES B	8
a. Hémopathies lymphoïdes B et syndrome d'activation macrophagique.....	8
b. Le lymphome B diffus à grandes cellules	9
c. Le lymphome folliculaire.....	10
d. Le lymphome à cellules du manteau	10
e. La leucémie aigue lymphoblastique B de l'enfant	11
3. THERAPIE CELLULAIRE PAR CAR-T CELLS ANTI-CD19.....	13
a. Généralité et histoire.....	13
b. Production	15
c. CAR-T cells dans les hémopathies B CD19⁺.....	16
i. Dans la leucémie aigue lymphoblastique B de l'enfant	16
ii. Dans les lymphomes B diffus à grandes cellules.....	17
iii. Dans les lymphomes à cellules du manteau.....	19
d. Complications aigues immunologiques des CAR-T cells	21
e. Syndrome d'activation macrophagique associé aux CAR-T cells	23
4. RATIONNEL ET OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	27
ARTICLE	28
ABSTRACT	30
INTRODUCTION	32
RESULTS.....	34
CAR T-cells associated HS incidence and patients' characteristics	34
Toxicities of anti-CD19 CAR T-cell therapy	37
Clinico-biological characteristics at IEC-HS onset	38
IEC-HS treatment and response	42
Response and outcome following anti-CD19 CAR T-cells infusion	44
Mortality, non-relapse mortality and infection	47
DISCUSSION.....	50
DISCUSSION	54
REFERENCES	63

INTRODUCTION

1. Les syndromes d'activation macrophagique

a. Généralité et physiopathologie

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est un syndrome rare ayant des incidences et une prévalence inconnues mais associé à un taux élevé de mortalité de 8 à 22% chez l'enfant et autour de 40% chez l'adulte¹. Une revue récente de la littérature, portant sur 775 cas de SAM, retrouvait une médiane d'âge de 49 ans avec une légère prédominance féminine (sex ratio de 1,7 : 1)². Quelle que soit leurs origines, ils sont caractérisés par une dérégulation du système immunitaire marquée par un syndrome hyper-inflammatoire associé à une franche augmentation des cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN γ , le TNF α , l'IL-6 ou encore l'IL-1³. Les SAM sont causés par une boucle inflammatoire d'auto-activation mettant en jeu les lymphocytes T cytotoxiques et les macrophages (figure 1)¹.

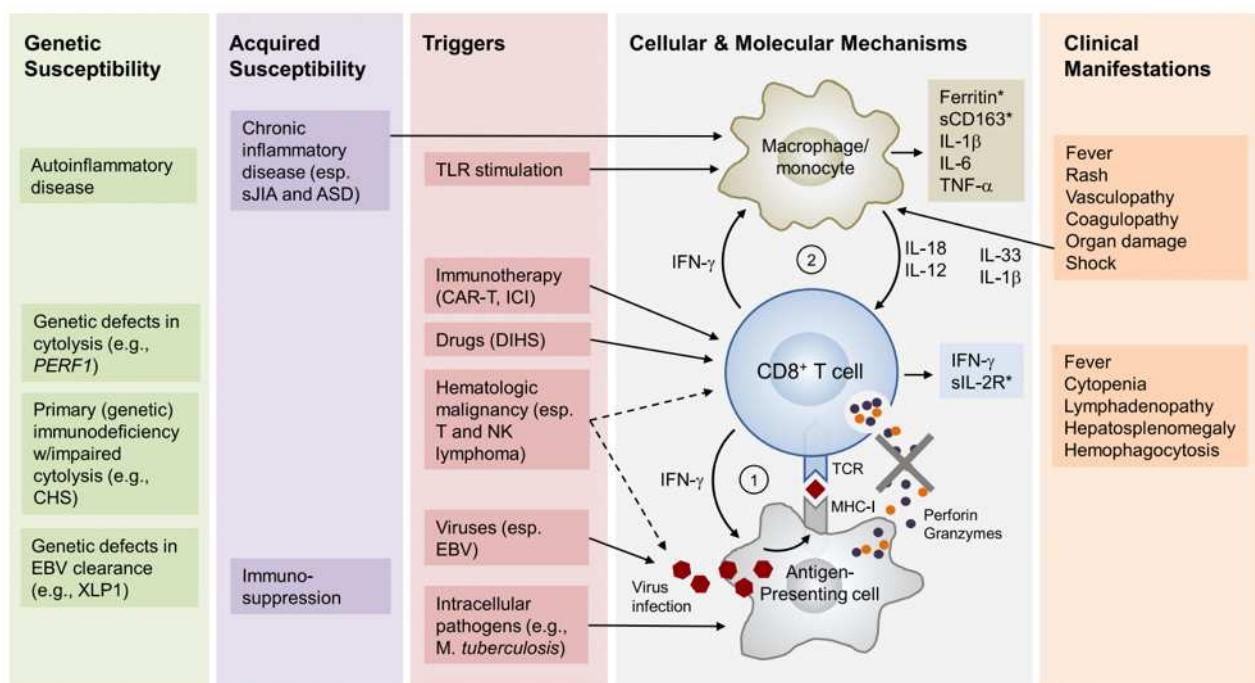


Figure 1. Etiologie et physiopathologie des syndrome d'activation macrophage (D'après G. Griffin et al 2020.)

Classiquement, le SAM est suspecté chez un patient présentant une altération de l'état général accompagnée d'une fièvre élevée et persistante sans cause évidente. Le diagnostic

repose sur un ensemble de critères cliniques et biologiques, incluant une immunodépression sous-jacente, une hyperthermie persistante, l'apparition ou l'aggravation d'une cytopénie, ainsi que des anomalies biologiques telles que l'hyperferritinémie, l'hypertriglycéridémie et l'hypofibrinogénémie^{1,3}. L'hyperferritinémie est particulièrement importante dans le diagnostic du SAM. Mais, le diagnostic de SAM reste complexe et peu spécifique, conduisant au développement de scores diagnostiques tels que le HLH-2004, principalement utilisé pour les SAM primitifs, et le H-Score, plus adapté aux SAM secondaires^{4,5}. Le myélogramme ou la biopsie tissulaire peuvent être utiles, montrant des images d'hémophagocytose, même si ces caractéristiques ne sont pas toujours présentes et ne sont pas indispensables au diagnostic de SAM.

Les SAM peuvent être classés en deux catégories : les formes primitives, également appelées familiales, associées à des déficits immunitaires congénitaux ou des maladies monogéniques, et les formes secondaires, de loin les plus fréquentes. Les SAM secondaires surviennent généralement en réponse à des *triggers* tels que des cancers, des infections, ou des maladies auto-immunes.

b. Prise en charge thérapeutique

Le SAM est donc lié à une activation dérégulée et non contrôlée des lymphocytes T cytotoxiques et des macrophages, responsable d'un orage cytokinique pro-inflammatoire. Le développement des thérapeutiques spécifiques est logiquement basé sur le ciblage rapide des lymphocytes T et/ou l'utilisation de thérapeutiques ciblant ces cytokines pro-inflammatoires (figure 2). Nous ne détaillerons pas ici les traitements associés à l'étiologie comme les corticostéroïdes dans les pathologies auto-immunes ou l'utilisation d'anti-infectieux pour les étiologies infectieuses mais nous nous focaliserons sur les traitements ayant pour but de contrôler le syndrome hyper-inflammatoire. Par ailleurs, le traitement du

SAM est purement suspensif avec une rechute systématique en l'absence de traitement étiologique.

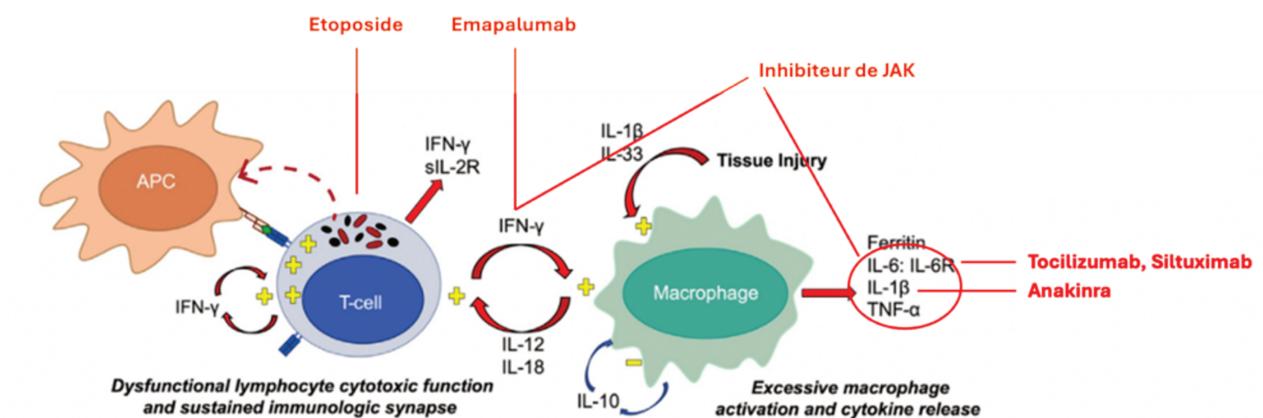


Figure 2. Cibles thérapeutiques dans les syndromes d'activation macrophagique ; schéma adapté d'après Hines et al.

i. ETOPOSIDE seul ou en association

Le traitement historique ayant modifié le pronostic des patients présentant un SAM a été l'utilisation de l'ETOPOSIDE, une chimiothérapie ayant une activité inhibitrice de la topoisomérase I et II⁶. Son utilisation conduit à une déplétion majeure des lymphocytes T CD8⁺ conduisant à une diminution de la sécrétion d'IFN γ et une diminution de la réaction hyper-inflammatoire⁷. L'étude HLH-94 évaluant l'ETOPOSIDE en association à la DEXAMETHASONE a considérablement amélioré la survie des patients < 16 ans présentant un SAM primitif avec un taux d'OS à 5 ans de 54%⁸. D'autres combinaisons à base d'ETOPOSIDE ont été testées comme l'association DOXORUBICINE LIPOSOMALE, ETOPOSIDE et PREDNISONE améliorant le pronostic des patients en rechute et même en 1^{ère} ligne^{9,10}. Malheureusement, l'ETOPOSIDE est associé à une importante toxicité hématologique non spécifique pouvant limiter son utilisation notamment dans les indications de SAM associé aux thérapies cellulaires.

ii. Inhibiteurs de Janus Kinase

Plus récemment, le développement des thérapies ciblant la voie JAK/STAT a permis d'offrir de nouvelles options thérapeutiques. Le ciblage de la voie JAK/STAT présente l'avantage d'inhiber plusieurs cytokines pro-inflammatoires clés, dont l'IFN γ , l'IL-6 ou l'IL-1. Le RUXOLITINIB, 1^{er} inhibiteur de JAK ciblant JAK1 et JAK2, a démontré son efficacité dans les SAM réfractaires puis en 1^{ère} ligne des SAM secondaires¹¹⁻¹³. Le RUXOLITINIB est associé à une efficacité rapide et une amélioration des cytopénies dès la 1^{ère} semaine avec l'obtention d'une indépendance transfusionnelle¹⁴. Malgré une moindre toxicité hématologique, il persiste un risque non négligeable d'aggraver les cytopénies en lien avec une myélosuppression induite par les inhibiteurs de JAK et un risque de réactivation virale (notamment CMV)¹³.

iii. Anticorps ciblant l'axe IL-1

Les thérapies ciblant l'axe de l'IL-1 offrent une approche prometteuse et potentiellement moins toxique pour la prise en charge des SAM¹⁵⁻¹⁷. L'ANAKINRA, un antagoniste du récepteur de l'IL-1, inhibe efficacement l'activité des interleukines IL-1 α et IL-1 β en bloquant leur liaison au récepteur de type I (IL-1R1). Son efficacité a été démontrée dans le traitement des SAM associés à la maladie de Still ou à l'arthrite juvénile idiopathique¹⁸. De plus, l'utilisation de l'ANAKINRA a montré des résultats significatifs dans la gestion des SAM réfractaires, secondaires aux infections et aux néoplasies. Son utilisation en première ligne a conduit à des réponses rapides et à un taux élevé de réponse complète^{15,16,19}. L'un des principaux avantages de l'ANAKINRA réside dans son excellente tolérance, avec une quasi-absence d'effets indésirables (toxicité hématologique minimale), ce qui en fait un traitement de choix pour les SAM secondaires aux thérapies cellulaires¹⁵.

iv. Anticorps ciblant l'axe IFN γ

L'EMAPALUMAB est un anticorps monoclonal ciblant l'IFN γ , développé pour neutraliser l'IFN γ et ses effets biologiques. Il a été approuvé en novembre 2018 par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement des SAM familiaux réfractaires²⁰⁻²². Dans une étude de phase II/III, incluant une population de SAM familiaux pédiatriques ayant 79% de patients réfractaires à une 1^{ère} ligne thérapeutique, 65% des patients étaient en rémission complète ou partielle sur l'ensemble des paramètres de SAM²². La toxicité est marquée par une augmentation du risque infectieux avec notamment des cas d'histoplasmose ou de fasciite nécrosante. A l'heure actuelle, le ciblage de l'IFN γ semble prometteur mais son efficacité clinique reste encore à prouver notamment pour les SAM secondaires. En France, l'EMAPALUMAB n'a pas encore été approuvé et n'est donc pas disponible.

c. Étiologies des syndromes d'activation macrophagique

i. Syndromes d'activation macrophagique primitifs

Les SAM primitifs représentent 25% des SAM rapportés. Leur prévalence n'est pas bien connue mais est estimée à 1 pour 50 000 à 150 000 naissances¹. Les premiers signes cliniques, communs à tous diagnostics de SAM, apparaissent dans la 1^{ère} année de vie. Il existe 5 types de SAM familial, provoqués par des maladies monogéniques²³ dont les mutations de la perforine qui conduisent à un défaut de cytotoxicité des lymphocytes T. Il existe aussi des SAM primitifs associés à des déficits immunitaires primitifs comme le syndrome de Chediak-Higashi (mutation du gène CHS codant pour la protéine LYST dont le rôle n'est pas connu), de Griscelli de type 2 (mutation de RAB27A qui conduit à un défaut d'exocytose des granules cytotoxiques et donc un défaut de cytotoxicité des lymphocytes T) ou de Hermansky-Pudlak (mutation de AP3B1 impliqué dans la formation des vésicules cytoplasmiques notamment les granules cytotoxiques)²³. Enfin, il a été décrit des SAM

primitifs en lien avec une hypersensibilité à l'EBV associée à un déficit immunitaire potentiellement asymptomatique en l'absence de contact avec l'EBV. Ces SAM EBV induit sont souvent liés à l'X et associés à un défaut de cytotoxicité des lymphocytes T vis-à-vis des lymphocytes B infectés par l'EBV²⁴. Certains polymorphismes de ces gènes (LYST, RAB27A, PRF1, etc.) sont associés à une susceptibilité aux SAM mais nécessitent un trigger, souvent infectieux, et sont associés à des formes plus sévères²⁵.

ii. Syndromes d'activation macrophagique secondaires

Ils représentent la principale cause de SAM. Ils sont principalement rencontrés chez les enfants > 1 an ou chez l'adulte. Dans une revue de la littérature , portant sur 30 cas, les hémopathies représentaient > 50% des étiologies, suivies des étiologies infectieuses puis des étiologies immunologiques²⁶.

Les **SAM secondaires à une étiologie infectieuse** sont principalement déclenchés par des infections virales, en particulier celles liées au groupe des herpès virus. L'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) est l'étiologie la plus fréquente des SAM infectieux, suivie par le cytomégavirus (CMV). Les infections bactériennes sont moins couramment associées aux SAM, représentant environ 9 % des cas chez l'adulte, dominées par les infections dues aux mycobactéries, notamment *Mycobacterium tuberculosis* (40 % des étiologies bactériennes). Plus rarement, des infections parasitaires, telles que *Leishmania* ou *Plasmodium*, peuvent aussi mener à un SAM, et dans des cas encore plus anecdotiques, certaines infections fongiques, comme l'histoplasmose, peuvent également être impliquées^{2,27}.

Les **SAM secondaires à une pathologie dysimmunitaire** sont dominés par la maladie de Still chez l'adulte (ou l'arthrite juvénile idiopathique chez les enfants) et le lupus érythémateux systémiques (LES). Le SAM peut être la manifestation inaugurale de la

maladie dysimmunitaire amenant au diagnostic. Dans l'arthrite juvénile idiopathique, environ 10% des enfants présenteront un SAM avec dans la plupart des cas un *trigger* infectieux²⁸. Dans le LES, le SAM est le plus souvent une manifestation inaugurale²⁹. Enfin d'autres pathologies dysimmunitaires comme le syndrome de Gougerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, la péri-artérite noueuse, la maladie de Kawasaki ou encore la maladie de Castleman peuvent se manifester par un SAM¹.

Les **cancers** représentent la principale cause de SAM secondaire. Les patients atteints de SAM secondaire à des cancers sont généralement plus âgés que ceux touchés par d'autres étiologies. Dans une revue systématique de la littérature, les hémopathies malignes sont responsables de 93,7 % des SAM secondaires à une néoplasie. Les lymphomes, indépendamment de leur type histologique, constituent la principale cause de SAM associé aux néoplasies. Les lymphomes T/NK représentent 35,2 % des cas, suivis par les lymphomes non hodgkiniens de type B (31,8 %), les hémopathies malignes indéterminées (14,4 %), les leucémies aiguës (6,4 %), et les lymphomes de Hodgkin (5,8 %). Les cancers solides sont moins fréquemment associés aux SAM ; les principales tumeurs solides impliquées sont les cancers gastriques métastatiques et les mélanomes métastatiques².

Enfin, des SAM ont pu être décrits comme complication des **immunothérapies et thérapies cellulaires**. Des cas de SAM ont ainsi été décrits en post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sans cause infectieuse retrouvée. Leur physiopathologie n'est pas encore élucidée. Deux hypothèses ont été soulevées : la 1^{ère} serait une réaction du greffon contre l'hôte mettant en jeu les lymphocytes T allogéniques du donneur, et la seconde, une réaction semblable à un rejet mettant en jeu les lymphocytes T du receveur³⁰⁻³³. Le taux de mortalité est particulièrement élevé allant de 60 à 100% avec un taux d'incidence plus élevé dans les greffes de cordons, les greffes haplo-identiques ou les greffes 9/10³⁴⁻³⁷. Avec l'émergence des **CAR-T cells**, des SAM ont été observés dans ce contexte et font l'objet de notre étude³⁸⁻⁴⁴.

Les hémopathies représentent donc une étiologie majeure des SAM, d'autant plus que l'introduction de nouvelles thérapeutiques, en particulier les CAR-T cells, est susceptible d'en accroître l'incidence.

2. Les hémopathies lymphoïdes B

Les hémopathies lymphoïdes B représentent un groupe hétérogène de néoplasies ayant pour origine la lymphopoïèse B. Chaque stade de maturation du lymphocytes B peut acquérir des mutations somatiques amenant au développement d'une hémopathie. Deux groupes de pathologies peuvent être distingués : les hémopathies lymphoïdes B immatures représentées par la leucémie aigue lymphoblastique B (LAL-B) et les hémopathies lymphoïdes B matures représentées, principalement, par les lymphomes non-Hodgkinien B (LNH-B). En termes d'incidence, les LAL-B représentent le cancer pédiatrique le plus fréquent et les LNH-B représentent la 6^{ème} cause de cancer de l'adulte en France.

a. Hémopathies lymphoïdes B et syndrome d'activation macrophagique

Dans une étude rétrospective portant sur 139 syndromes d'activation macrophagique secondaires à un lymphome (LAHS), 71,9% des SAM étaient associés à un LNH-T et 25,9% étaient associés à un LNH-B avec 19,4% de lymphomes B diffus à grandes cellules (DLBCL), 4,4% de lymphomes de Burkitt, 1,4% de lymphomes plasmablastiques et 0,7% de lymphomes à cellules du manteau (LCM)⁴⁵. Le lymphome folliculaire (LF) ne semble pas associé aux SAM en dehors des formes transformées ou en cas d'association à une réPLICATION EBV⁴⁶. En pratique courante, les DLBCL sont rarement inaugurés par un SAM et peu de données sont publiées sur l'association entre DLBCL et SAM, en dehors d'une forme particulière et rare (le lymphome intravasculaire), classiquement associé à un SAM⁴⁷⁻⁴⁹. Les patients ayant présenté un LAHS ont souvent plus de complication à la phase initiale et une

survie moins bonne⁴⁶. Les SAM associés aux LAL restent rares représentant 1,1% des diagnostics de LAL dans une étude rétrospective japonnaise⁵⁰. Mais chez les enfants, les LAL restent la 1^{ère} cause de SAM secondaire à une néoplasie⁵¹.

b. Le lymphome B diffus à grandes cellules

Le lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) est le lymphome non hodgkinien le plus fréquent, représentant environ 30 à 35 % de l'ensemble des LNH. En France, on dénombre 5 071 nouveaux cas en 2018, avec une incidence légèrement plus élevée chez les hommes.

Il se caractérise par une évolution agressive, létale sans traitement, avec une survie à un an et 5 ans après une 1^{ère} ligne de traitement, de 71 % et de 51 %, respectivement.

La prise en charge thérapeutique actuelle du DLBCL repose principalement sur l'immunochimiothérapie. L'introduction du RITUXIMAB, un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20, a marqué un tournant dans le traitement du DLBCL. Associé à la chimiothérapie CHOP (CYCLOPHOSPHAMIDE, HYDROXYADRIAMYCINE, VINCERISTINE, PREDNISONE), le R-CHOP a significativement amélioré la survie des patients, avec une survie à deux ans de 70 % contre 57 % pour le CHOP seul⁵². En 2021, l'ajout du POLATUZUMAB-VEDOTIN, un anticorps monoclonal anti-CD79b conjugué à un agent cytotoxique, a montré une amélioration de la survie sans progression (PFS) en première ligne⁵³. Malgré ces avancées, 30 à 40 % des patients nécessitent une deuxième ligne de traitement.

Pour les patients éligibles en rechute ou en échec primaire, l'intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) était le gold standard avant le développement des CAR-T cells^{54,55}. Cependant, plus de 50 % de ces patients rechutent, avec un pronostic défavorable, comme le montre l'étude SCHOLAR-1, rapportant une OS médiane de 6 mois pour les patients réfractaires primaires ou en rechute précoce, soulignant la nécessité de nouvelles approches thérapeutiques⁵⁶.

c. Le lymphome folliculaire

Le lymphome folliculaire (LF) est le LNH-B indolent (évolution lente et chronique) le plus fréquent et représente environ 20 à 25% des LNH⁵⁷. Il est caractérisé par une prolifération de centrocytes et centroblastes provenant du centre germinatif (CD19⁺ CD20⁺ CD22⁺ CD10⁺ BCL6⁺) et, dans plus de 90% des cas, par la translocation t(14;18) conduisant à la surexpression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 par les cellules tumorales⁵⁷.

Du fait de son évolution indolente, l'indication de traitement des LF est basée sur les critères GELF⁵⁸. En l'absence d'un de ces critères, il est légitime de mettre en place une surveillance active sans débuter de traitement. La 1^{ère} ligne de traitement repose, comme pour les DLBCL, sur l'association du RITUXIMAB à la chimiothérapie ou à un traitement immunomodulateur^{59–61}. L'ensemble des traitements offrent une médiane de PFS d'environ 5 ans avec une médiane d'OS non atteinte dans la plupart des essais^{59–61}.

En dépit des progrès thérapeutiques, le LF reste une maladie incurable, et malgré une survie médiane de 15 ans, la principale cause de décès reste le LF⁶². De plus, 15 à 20% des patients sont réfractaires aux traitements de 1^{ère} ligne ou rechuteront dans les 2 ans avec un pronostic plus sombre⁵⁷.

d. Le lymphome à cellules du manteau

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) représente 6 à 7% de l'ensemble des LNH. L'âge médian est identique au DLBCL soit entre 60 et 70 ans avec une nette prédominance masculine⁹. L'agressivité des variants blastoïdes et pléiomorphes conduisent à un moins bon pronostic en partie liée à la perte de fonction du gène TP53. Il est caractérisé par une translocation t(11;14) conduisant à la surexpression de la cycline D1.

Le traitement de 1^{ère} ligne, chez les patients ≤ 65 ans, repose sur l'alternance d'immunochimiothérapie de type R-CHOP et R-DHAX suivie d'une autogreffe de cellules

souches hématopoïétiques. L'étude thérapeutique de phase III réalisée par le MCL network, comparant l'alternance R-CHOP/R-DHAP par rapport à R-CHOP seul, retrouvait des médianes de PFS à 8,4 ans et 3,9 ans, respectivement^{64,65}. La médiane d'OS n'était pas atteinte dans le bras R-CHOP/DHAP. La médiane d'OS du bras R-CHOP était quant à elle de 11,3 ans. Chez les patients âgés > 65 ans, le traitement de référence de 1^{ère} ligne est l'immunochimiothérapie sans réalisation d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques^{60,66}.

Mais, comme l'ensemble des LNH-B indolents et malgré les avancées thérapeutiques, le LCM reste une maladie incurable et c'est l'évolution du lymphome qui sera la 1^{ère} cause du décès⁶⁷. L'une des principales avancées récentes dans la prise en charge des LCM est l'utilisation d'inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la bruton tyrosine kinase (BTK), notamment l'IBRUTINIB. Dans un essai de phase II, évaluant l'IBRUTINIB en monothérapie dans les LCM en rechute ou réfractaires, le taux de réponse globale était de 68% (21% de réponse complète et 47% de réponse partielle) avec une médiane de PFS de 13,9 mois⁶⁸.

Malheureusement, certains patients gardent un mauvais pronostic, notamment, ceux ayant une altération de TP53 ne répondent pas à la chimiothérapie et malgré l'apport des inhibiteurs de BTK, leur pronostic reste sombre⁶³. Dans l'étude SCHOLAR-2, qui s'intéresse à la survie des patients suivis pour un LCM en rechute ou réfractaire ayant été exposés aux inhibiteurs de BTK avant l'air des CAR-T cells, l'OS médiane était de 14,6 mois⁶⁹.

e. La leucémie aigue lymphoblastique B de l'enfant

La leucémie aigue lymphoblastique (LAL) est une prolifération clonale maligne de lymphocytes immatures bloqués à un stade précoce de différenciation pouvant envahir la moelle osseuse et le sang mais aussi d'autres organes extra-médullaires⁷⁰⁻⁷². On distingue 2 types de LAL : les LAL-B et les LAL-T qui se distinguent respectivement par la prolifération

de lymphocytes B immatures et de lymphocytes T immatures. Les LAL-B sont majoritaires et représentent 75-85% des cas de LAL.

Les cancers pédiatriques sont rares. On estime qu'un enfant sur 450 sera atteint d'un cancer avant l'âge de 15 ans⁷³. Les leucémies aigues représentent les cancers les plus fréquents de l'enfant représentant plus de 30% de l'ensemble des cancers pédiatriques. Leur incidence annuelle est de trois à quatre nouveaux cas pour 100 000 enfants et adolescents de moins de 16 ans. Elle touche essentiellement les enfants entre 2 et 6 ans mais peut également survenir chez le nourrisson et l'adolescent. Pour autant, les cancers de l'enfant ne représentent que 1% des nouveaux cas de cancer. Ils diffèrent de ceux de l'adulte par leur évolution rapide et par une sensibilité élevée à la chimiothérapie.

Le diagnostic de leucémie aiguë repose sur la classification OMS 2022⁷⁴. Le diagnostic est évoqué sur une pancytopénie associée ou non à une blastose circulante. Pour autant, on peut retrouver des atteintes extra-médullaires : un syndrome tumoral chez $\frac{2}{3}$ des patients (adénopathies, hépato-splénomégalie), des douleurs osseuses (10% des cas), une atteinte du système nerveux central (5% des cas) ou encore une atteinte testiculaire (1%). Le myélogramme réalisé retrouve un excès de blastes > 20% essentiel au diagnostic de LAL. Les cellules tumorales de LAL-B sont caractérisées, en cytométrie de flux, par l'expression de marqueurs de surface associés à la lignée B (CD19, CD22) mais aussi des marqueurs d'immaturité comme le Tdt et le CD34⁷⁵.

L'OS à 5 ans des LAL-B pédiatriques s'est considérablement améliorée passant de 21% dans les années 1960 à 94% actuellement^{70,72}. Le traitement de 1^{ère} ligne repose sur des protocoles de polychimiothérapie intraveineuse associant : anthracyclines, cyclophosphamide, stéroïdes, méthotrexate, vincristine, et L-asparaginase. Le traitement s'articule autour d'une phase d'induction, suivie d'une phase de consolidation, puis d'une phase d'intensification thérapeutique et enfin d'un traitement d'entretien de 2 ans.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est indiquée en 1^{ère} ligne en fonction des facteurs de risques et de la présence ou non d'une maladie résiduelle (MRD).

Malheureusement et malgré l'apport des nouvelles immunothérapies, certains patients restent réfractaires ou rechutent après un traitement de 1^{ère} ligne par chimiothérapie standard, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou un traitement par BLINATUMOMAB (anticorps bispécifique développé ciblant le CD19 sur la cellule tumorale et le CD3 sur le lymphocyte T) avec un pronostic plus sombre⁷⁰⁻⁷².

L'ensemble des données dans les LNH et LAL-B en rechute/réfractaires ont poussé les chercheurs à trouver d'autres solutions thérapeutique et à développer de nouvelles thérapeutiques dont la révolution majeure repose sur les CAR-T cells.

3. Thérapie cellulaire par CAR-T cells anti-CD19

a. Généralité et histoire

Les cellules CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cells) représentent une avancée majeure dans le domaine de l'immunothérapie, révolutionnant le traitement de certains cancers hématologiques⁷⁶⁻⁸¹. Les CAR-T cells sont des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer des récepteurs chimériques capables de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses. Ce processus combine l'efficacité ciblée de l'immunité cellulaire avec la spécificité des anticorps monoclonaux, permettant un ciblage efficace des tumeurs. Les CAR-T cells font partie des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI).

Le CAR est composé d'un fragment Fab issu d'une immunoglobuline et d'une portion intracellulaire issue du T-Cell Receptor (TCR). La partie extracellulaire du CAR est un fragment Fab modifié appelé scFv (Single chain variable Fragment) dont le rôle est de reconnaître un antigène d'affinité. La partie intracellulaire du CAR a pour but d'induire l'activation du CAR-T cells (figure 3A). Cette partie intracellulaire est constitué d'un domaine CD3 et un domaine de co-stimulation, CD28 ou 4-1 BB, pour les CAR-T cells de 2^{ème} et 3^{ème} génération (figure 3B).

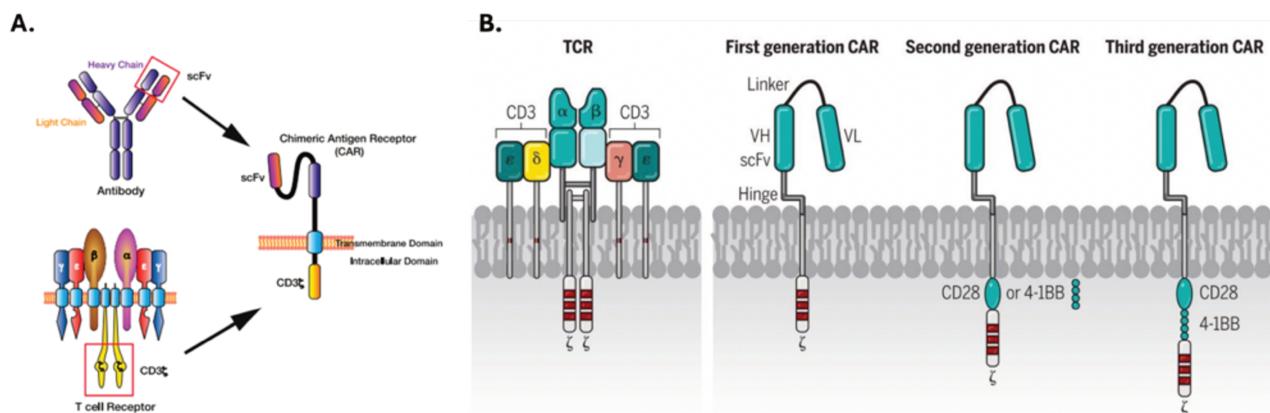


Figure 3. Structure des CAR et différentes générations de CAR-T cells. **A.** Structure du CAR avec scFv provenant d'une Ig et domaine intracellulaire provenant d'un TCR. **B.** De gauche à droite : structure normale d'un TCR de lymphocytes T non CAR, CAR de 1^{ère} génération avec CD3ζ sans domaine de co-stimulation, et CAR de 2^{ème} et 3^{ème} génération avec CD3ζ avec domaine de co-stimulation.

A partir des années 1980, le professeur Zelig Eshhar et son équipe de l'Institut Weizmann des Sciences (Israël), ont développé les 1^{er} CAR combinant les domaines de liaison des anticorps afin d'assurer la détection de la cellule cible (single-chain Fv domain ou scFv), avec les sous-unités γ ou ζ du TCR pour assurer une activation des lymphocytes T^{82,83}. Cependant, il a fallu attendre 1989 pour que Eshhar et son équipe confèrent aux cellules T, une spécificité anticorps dépendante et indépendante de la présentation antigénique au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), tout en conservant le signal transmembranaire et intracellulaire des lymphocytes T^{82,83}. Ils ouvrent ainsi la voie à la création des CAR-T cells^{82,83}. Malheureusement, ces CAR-T cells de première génération n'ont pas atteint

l'efficacité escomptée, en grande partie en raison d'une expansion limitée et d'une faible persistance.

Il a fallu attendre le développement des CAR-T cells de 2^{ème} génération et notamment les travaux de Carl June et son équipe dans les années 2010⁸⁴. Ils vont développer un CAR-T cells de 2^{ème} génération, le CTL-019 (tisa-cel), avec le CD19 comme cible du scFv et une partie intracellulaire formée d'un CD3ζ mais aussi d'un domaine de co-stimulation 4-1BB. Il est administré, pour la 1^{ère} fois, chez un patient atteint d'une leucémie lymphoïde chronique en impasse thérapeutique. Pour la 1^{ère} fois, un CAR-T cells va permettre une réponse prolongée ainsi qu'une prolifération et persistance *in vivo*. Mais la principale avancée thérapeutique arrive en 2012, avec la 1^{ère} injection du CTL-019 chez 2 enfants atteints de LAL-B en rechute et en impasse thérapeutique⁸⁴. Le CTL-019 permettra une rémission complète de la LAL-B ces 2 enfants et le développement des CAR-T cells anti-CD19 dans les hémopathies B malignes.

b. Production

Quel que soit le CAR-T cells, leur production suit les mêmes étapes avec un processus complexe et rigoureux se déroulant en plusieurs étapes (figure 4) :

- **Leucaphérèse** : la leucaphérèse représente la première étape de la production des CAR-T cells et permet la collecte des cellules mononucléées du sang du patient. En France, la leucaphérèse est réalisée par l'établissement français du sang. Ce produit d'aphérèse est ensuite envoyé au laboratoire à l'état frais ou congelé
- **Activation et transduction** : à partir du produit d'aphérèse, les lymphocytes T vont être activés par différentes techniques (billes CD3/CD8, anticorps monoclonaux, etc.) en mimant le premier signal délivré par la présentation antigénique. Les lymphocytes

T activés vont ensuite être sélectionnés puis isolés afin de transduire le CAR à l'aide de vecteurs, lentivirus ou rétrovirus, codant pour la molécule chimérique.

- **Expansion** : Une fois transférés, les CAR-T cells subissent une étape d'expansion *in vitro* par différentes techniques automatisées ou non (cytokines, billes, etc.).
- **Cryopréservation** : enfin, et après un contrôle qualité, le produit d'infusion de CAR-T cells est prêt à être congelé et envoyé à la pharmacie hospitalière
- **Administration au patient** : après la réalisation d'une chimiothérapie de lymphodéplétion et la décongélation du produit d'infusion, celui-ci est prêt à être réinjecté au patient.

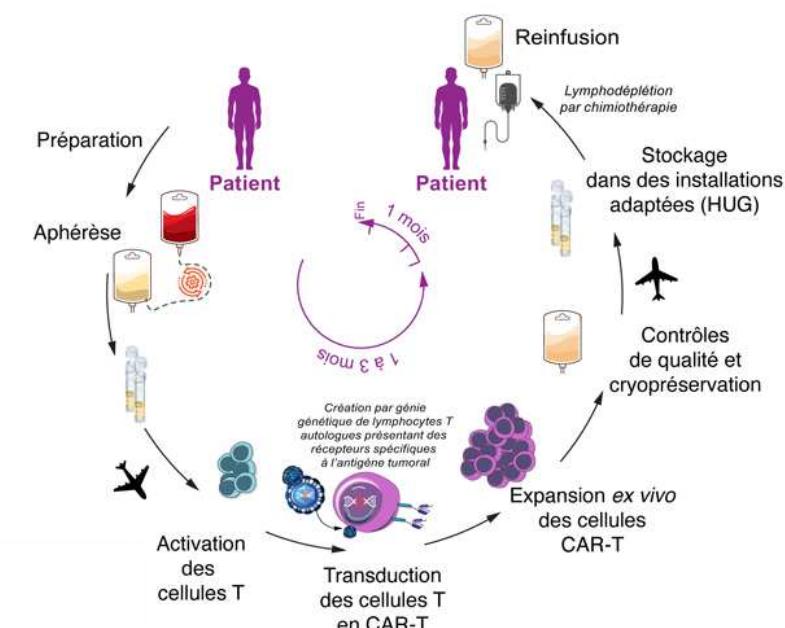


Figure 4. Circuit de production des CAR-T cells.

c. CAR-T cells dans les hémopathies B CD19⁺

i. Dans la leucémie aigue lymphoblastique B de l'enfant

La LAL-B est l'une des premières maladies où les CAR-T cells ont fait preuve de leur efficacité⁸⁴. En 2012, le CTL-019 est injecté à 2 patients permettant l'obtention d'une rémission hématologique complète. L'un des patients a malheureusement rechuté après 2

mois avec la description du premier mécanisme de résistance acquis lié à la perte d'expression du CD19 par les cellules tumorales⁸⁴.

Néanmoins, ces premiers résultats encourageant ont permis le développement de l'essai de phase II ELIANA qui évaluait le tisagenlecleucel (tisa-cel, ex CTL-019) dans les LAL-B, de moins de 25 ans, en rechute ou réfractaires⁷⁶. Dans cette essai, les patients étaient lourdement prétraités avec une médiane de lignes antérieures de 3 (allant de 1 à 8 lignes antérieures) et 61% des patients avaient bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Après traitement par CAR-T cells, le taux de rémission hématologique complète était de 82%. A 6 mois, l'EFS et l'OS étaient respectivement de 73% et 90%. La médiane d'OS était de 19,1 mois. L'actualisation des données à 3 ans retrouve une EFS de 44,4% et une OS de 62,8%⁸⁵. Ces résultats ont permis l'autorisation de mise sur le marché du tisa-cel en 2019 pour les LAL-B de moins de 25 ans réfractaires ou en rechute post-allogreffe ou à partir de la 2^{ème} rechute.

ii. Dans les lymphomes B diffus à grandes cellules

Le développement des CAR-T cells anti-CD19 a considérablement modifié le pronostic des DLBCL en rechute ou réfractaires^{79–81}. En effet, les différents résultats des essais cliniques montrent des améliorations significatives en termes de PFS et OS par rapport aux traitements antérieurs^{79–81,86,87}. L'étude ZUMA-1 est un essai de phase II évaluant un CAR-T cells anti-CD19, l'axicabtagene ciloleucel (axi-cel), chez des patients atteints de DLBCL en rechute ou réfractaire en 3^{ème} ligne ou plus. L'OS médiane est de 25,8 mois avec une survie estimée à 5 ans de 42,6%^{81,87}. L'étude JULIET étudie quant à elle le tisa-cel dans une étude de phase II chez des patients atteints de DLBCL en rechute ou réfractaire en 3^{ème} ligne ou plus. L'OS médiane est de 11,1 mois avec une PFS de 2,9 mois⁸⁰. Enfin, la dernière étude évaluant un CAR-T cells anti-CD19 dans les DLBCL en rechute ou réfractaire est l'étude TRANSCEND-NHL001 qui évaluait l'efficacité du Lisocabtagene maraleucel (liso-

cel). La médiane d'OS est de 21,1 mois, comparable aux résultats de l'essai ZUMA-1 avec axi-cel, avec une médiane de PFS à 6,8 mois⁷⁹. Pour rappel, dans SCHOLAR-1, la médiane d'OS des DLBCL en 3^{ème} ligne réfractaire ou en rechute précoce et avant l'utilisation des CAR-T cells était de 6 mois⁵⁶. Une étude comparant les résultats de SCHOLAR-1 et ZUMA-1, à l'aide d'un score de propension, démontre l'efficacité des CAR-T cells en 3^{ème} ligne des DLBCL⁸⁸. Ces résultats ont permis l'autorisation de mise sur le marché dans un 1^{er} temps du tisa-cel et axi-cel en 2017 pour les DLBCL en 3^{ème} ligne.

Cette avancée thérapeutique nous a amené à comparer, dans une population de DLBCL en 2^{ème} ligne réfractaire d'emblée ou en rechute dans les 12 mois, l'intérêt des CAR-T cells anti-CD19 en 2^{ème} ligne par rapport au gold standard de traitement qu'est l'ASCT. L'étude de phase III ZUMA-7, qui évaluait axi-cel, retrouve un avantage en PFS et en OS pour le bras axi-cel. En effet, la médiane d'EFS était de 8,3 mois dans le bras axi-cel et 2 mois dans le bras standard. L'OS à 2 ans était de 61% dans le bras axi-cel par rapport à 52% dans le bras standard (*p-value* = 0,03)⁸⁹. L'actualisation des données en 2023 confirme l'avantage en EFS et en OS dans le bras axi-cel⁹⁰. L'étude TRANSFORM, quant à elle, évaluait le liso-cel dans la même indication. Après 17,5 mois de suivi, la médiane de survie sans événement n'était pas atteinte dans le bras liso-cel et était de 2,4 mois dans le bras standard. Le taux de réponse complète était significativement plus élevé dans le bras liso-cel par rapport au bras standard (74% vs 43% ; *p* < 0,001)^{91,92}. Enfin, l'étude BELINDA, qui compare un traitement par tisa-cel par rapport à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, est quant à lui négatif. Il n'y avait pas de différences significatives concernant les ORR, PFS ou OS.⁹³ Ces résultats ont amené en 2022 à l'autorisation de mise sur le marché d'axi-cel et liso-cel en 2^{ème} ligne de traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules réfractaires ou en rechute < 12 mois après une 1^{ère} ligne et éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Enfin, ces résultats ont mené à l'utilisation des CAR-T cells en 1^{ère} ligne des DLBCL. L'essai de phase II ZUMA-12 évaluait axi-cel en 1^{ère} ligne des DLBCL de très haut risque (DLBCL double ou triple hit ou un IPI ≥ 3 avec un TEP2 classé Deauville 4 ou 5). Le taux de réponse complète (CR) dans cette population de très mauvais pronostic était de 86%. A 3 ans, les PFS et OS étaient de 75% et 81% respectivement⁹⁴. Ces résultats encourageants ont permis de développer un essai de phase III randomisé, ZUMA-23, comparant axi-cel au gold standard de traitement (R-CHOP) en 1^{ère} ligne des DLBCL de haut risque (NCT05605899).

iii. Dans les lymphomes à cellules du manteau

Les LCM en rechute après inhibiteur du BTK ont un pronostic sombre⁶⁹. Le laboratoire KITE a développé, dans l'indication du LCM, un CAR-T cells particulier : le KTE-X19 (futur brexucabtagene autoleucel, brexu-cel). Le KTE-X19 a un design similaire à celui de axi-cel mais avec un processus de fabrication qui élimine les cellules malignes circulantes exprimant le CD19. L'élimination de ces cellules réduit le risque d'activation et d'épuisement des cellules CAR-T anti-CD19 au cours du processus de fabrication *ex vivo*. Le brexu-cel a été évalué dans l'essai de phase II ZUMA-2 chez des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaires après immunochimiothérapie et inhibiteur de BTK^{78,95}. Ce traitement démontre une efficacité majeure avec un ORR de 93% dont 67% de CR⁹⁵. Lors de l'actualisation à 3 ans, la médiane de PFS et d'OS étaient respectivement de 25,8 mois et 46,6 mois⁷⁸. Cependant, le brexu-cel est responsable d'une toxicité importante avec 15% de syndrome de relargage cytokinique (CRS) sévère et 31% de toxicité neurologique sévère. Pour rappel, dans l'étude SCHOLAR-2 et avant l'utilisation des CAR-T cells, ces patients avaient une médiane d'OS de 14,6 mois⁶⁹. Dans une comparaison indirecte avec l'essai SCHOLAR-2, les CAR-T cells ont un avantage en OS sur les standards de traitement dont l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques⁹⁶. Ces résultats ont été confirmés dans différentes études en vie réelle notamment à partir du registre français DESCAR-T⁹⁷.

L'ensemble de ces résultats a permis l'autorisation de mise sur le marché du brexu-cel dans le traitement des patients adultes atteints de LCM réfractaires ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de BTK.

iv. Dans les lymphomes folliculaires

Le lymphome folliculaire (LF), malgré les progrès thérapeutiques, reste une maladie incurable, et ceux malgré une OS autour de 15 ans, la principale cause de décès reste le LF⁶². De plus, 15 à 20% des patients sont réfractaires aux traitements de 1ère ligne ou rechuteront dans les 2 ans avec un pronostic beaucoup plus sombre⁵⁷. Comme dans le DLBCL, axi-cel et tisa-cel ont été évalués dans les LF en rechute ou réfractaires^{98–103}. Tisa-cel a été évalué dans l'essai de phase II ELARA dans la prise en charge des LF en rechute ou réfractaires après ≥ 2^{ème} ligne de traitement systémique ou rechute dans les 6 mois suivant la ≥ 2^{ème} ligne de traitement ou après une ASCT⁹⁹. L'essai comprenait une population de mauvais pronostic avec 63% de patients ayant rechutés dans les 2 ans (POD24). La médiane de PFS était de 37 mois et la médiane d'OS n'était, quant à elle, pas atteinte à 3 ans⁹⁸. Dans le sous-groupe des patients POD24, les résultats restaient excellents avec une médiane de PFS à 36 mois et une médiane d'OS non atteinte (OS à 3 ans de 83%). Les résultats d'axi-cel dans l'essai de phase II sont globalement comparables avec une médiane de PFS à 57 mois et une médiane d'OS non atteinte à 4 ans. Le liso-cel a été évalué dans l'essai de phase II TRANSCEND-FL dans une cohorte de LF en 2^{ème} ligne et une cohorte en 3^{ème} ligne ou plus. Les résultats sont encore plus encourageants avec des taux de rémission complète > 90%¹⁰⁴. Ces résultats ont été comparés de façon indirect aux standards de traitement avant l'utilisation des CAR-T cells et notamment à l'essai SCHOLAR-5 permettant de démontrer une meilleure efficacité des CAR-T cells en 3^{ème} ligne ou plus^{100,101}. En effet, les médianes d'OS et PFS dans SCHOLAR-5 étaient de 59,8 mois et 12,7 mois et n'ont pas été atteintes dans ZUMA-5 après une médiane de suivi de 2 ans¹⁰¹.

L'EMA et l HAS ont donné l'autorisation de mise sur le marché en 2022 pour tisa-cel à partir de la 3^{ème} ligne et en 2023 pour axi-cel à partir de la 4^{ème} ligne. En 2024, La FDA a aussi approuvé le liso-cel à partir de la 3^{ème} ligne. L'ensemble de ces résultats a permis le développement de l'essai de phase III randomisé ZUMA-22 évaluant axi-cel par rapport au gold standard de traitement (R-chimiothérapie ou R²) à partir de la 2^{ème} ligne pour les LF de haut risque POD24¹⁰⁵.

d. Complications aigues immunologiques des CAR-T cells

Le **syndrome de relargage cytokinique** (CRS) est la complication immunologique la plus fréquente et occupe une place prépondérante dans la prise en charge des patients bénéficiant d'un traitement par CAR-T cells. Le CRS est fréquent et varie en fonction des CAR-T cells avec des fréquences allant de 37% à 93% avec 1 à 23% de CRS sévère grade ≥ 3^{79,80,87}. Le CRS se caractérise par une réaction inflammatoire systémique provoquée par l'activation massive des CAR-T cells et la libération de nombreuses cytokines pro-inflammatoires qui découlent de cette activation. Cette cascade pro-inflammatoire est médiée par le recrutement de cellules myéloïdes par les CAR-T cells, notamment les monocytes-macrophages, qui vont induire une libération de cytokines pro-inflammatoires dont certaines jouent un rôle central dans la physiopathologie du CRS comme l'IL-6 ou l'IL-1^{106,107}. Le principal signe évocateur d'un CRS est l'apparition d'une hyperthermie qui peut s'accompagner d'une vasoplégie responsable d'une hypotension, d'une hypoxémie et dans les cas les plus sévères d'une défaillance multi-viscérale. Classiquement, le CRS apparaît dans la 1^{ère} semaine suivant l'injection mais peut apparaître très précocement dans les heures suivant l'injection. La prise en charge repose sur un traitement symptomatique et, dans les formes plus sévères, sur l'utilisation du TOCILIZUMAB, un anticorps anti-IL6R, ou l'administration de corticostéroïdes³⁸.

La 2^{ème} complication immuno-médiée est la **neurotoxicité médiée par les cellules effectrices** (ICANS). A l'instar du CRS, le risque d'ICANS diffère en fonction du type de CAR-T cells utilisé. Son délai médian d'apparition est de 5 jours avec une survenue plus tardive que le CRS. Le mécanisme de l'ICANS n'est pas clair ni entièrement élucidé mais il est certain que l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique joue un rôle central¹⁰⁸. L'ICANS doit être envisagé devant tous signes neurologiques au décours de la réinjection de CAR-T cells. La prise en charge repose essentiellement sur l'utilisation de corticostéroïdes et dans les cas les plus sévères, l'utilisation de forte dose d'ANAKINRA ciblant l'axe de l'IL-1¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Enfin, la 3^{ème} complication immunologique, potentiellement mortelle et responsable d'une surmortalité, décrite dans la phase aiguë des CAR-T cells est le **syndrome d'activation macrophagique**, plus récemment appelé Immune Effector Cells Hemophagocytosis Lymphohistiocytosis-like Syndrome (IEC-HS)^{39,44,111-113}. Malgré une description précoce, dès l'utilisation des premiers CAR-T cells, l'IEC-HS représente une complication rare et probablement sous-évaluée du fait de l'absence de critères diagnostics francs et les nombreux facteurs de confusion (CRS, infection, cytopénie induite par la lymphodéplétion, etc.). Nous disposons de peu de données sur l'IEC-HS et son incidence ne dépasserait pas 5%^{38,114}. Dans les grandes études publiées, 3 IEC-HS uniquement ont été reportés : un dans ZUMA-1, un dans TRANSCEND-FL et un dans ELARA^{79,85,89-91,93,95,99,102,104}. Cette complication ayant conduit au décès des patients. La physiopathologie de l'IEC-HS implique une persistance antigénique associée à un probable défaut de cytotoxicité menant à une boucle d'auto-activation entre cellules T, NK et monocyte-macrophage, par l'intermédiaire de sécrétions d'IFN γ et de TNF-a^{3,115}, et d'autres cytokines dont l'IL-1¹⁵.

e. Syndrome d'activation macrophagique associé aux CAR-T cells

Dès le début du développement des CAR-T cells, un sous-groupe de patients présentait des CRS sévères, partageant cliniquement et biologiquement les caractéristiques des SAM⁸⁴. Cependant, avec l'élargissement de l'utilisation des CAR-T cells, il a été reconnu que l'IEC-HS constitue une complication distincte du CRS^{39,41,43,111,112,116-119}. Les CAR-T cells créent un environnement physiopathologique propice au développement d'un SAM, en combinant un potentiel défaut de cytotoxicité, une persistance de l'antigène, et une stimulation antigénique continue. Cette activation incontrôlée des CAR-T cells cytotoxiques entraîne une forte production d'IFN-γ, qui stimule les macrophages et induit la libération de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1. (Figure 7).

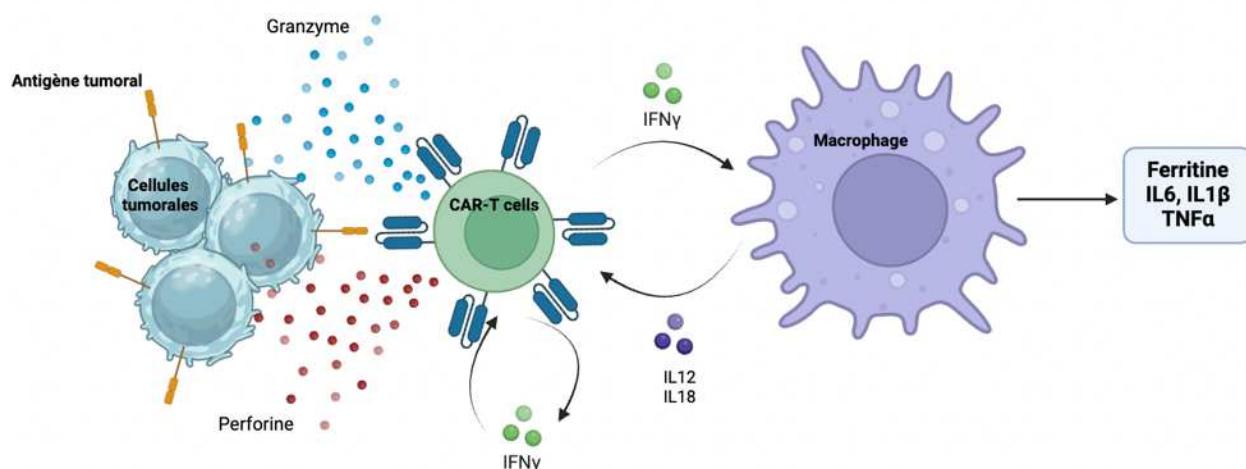


Figure 7. Schéma de la physiopathologie des SAM associés aux CAR-T cells. (D'après Hines et al.⁴⁴)

Le CRS et les IEC-HS partagent des caractéristiques cliniques communes, notamment une fièvre élevée et, dans les cas graves, une défaillance multi-viscérale. Des manifestations telles que les cytopénies, l'hyperferritinémie, la coagulopathie et l'hypertriglycéridémie, typiques des SAM, sont également observées dans les deux syndromes, compliquant le diagnostic différentiel. Les scores diagnostiques habituels, comme le HLH-2004⁴ et le H-Score⁵, s'avèrent peu adaptés dans ce contexte, rendant la distinction entre CRS et IEC-HS difficile¹²⁰. La prévalence exacte des IEC-HS n'est pas encore bien établie, mais pourrait représenter environ 2 à 3 % des complications après une thérapie par CAR-T cells. Dans

une étude sur les CAR-T cells anti-CD22 chez les patients atteints de LAL-B, l'IEC-HS était présent dans 35,6 % des cas^{42,44,112,121}.

Les IEC-HS présentent un profil clinico-biologique distinct du CRS, apparaissant généralement plus tard, avec une médiane de survenue autour du 14^{ème} jour après l'infusion et environ six jours après le début du CRS^{40,41,44,111–113}. Le CRS précède quasi systématiquement l'IEC-HS, et dans environ 50 % des cas, le CRS est résolu au moment du diagnostic de l'IEC-HS⁴¹. Biologiquement, les IEC-HS se caractérisent par une augmentation progressive de la ferritine entre les jours 9 et 12, et des pics de ferritine significativement plus élevés que dans le CRS^{40,41,111–113}. Le profil cytokinique des IEC-HS diffère également, avec des niveaux d'IL-1 et d'IFNy nettement supérieurs, suggérant une physiopathologie distincte du CRS^{40,41}.

De plus, l'expansion des CAR-T cells semble impliquer principalement les CD8⁺ et pourrait être associée à un défaut de cytotoxicité, comme en témoignent les niveaux réduits de perforines et de granzymes⁴¹. Ces observations, malgré un nombre limité de patients et de données publiées, confirment certains aspects clés de la physiopathologie des SAM : le rôle central des lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques (ici, les CAR-T cells), un défaut de cytotoxicité, des taux élevés d'IFNy, et un profil cytokinique pro-inflammatoire.

En réponse à ces observations, l'American Society of Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) a proposé de nouveaux critères diagnostiques ainsi qu'une meilleure description et gradation de la sévérité des IEC-HS. Les caractéristiques clés suggérant un IEC-HS, indépendamment du CRS ou après sa résolution, incluent l'apparition ou l'aggravation des cytopénies, une hyperferritinémie persistante (élément central du diagnostic), une coagulopathie marquée surtout par une hypofibrinogénémie, et une cytolysé hépatique, principalement visible par une élévation des ASAT (tableau 1)⁴⁴.

Définition	Apparition d'un syndrome hyper-inflammatoire clinique et biologique indépendant du CRS qui se caractérise par des caractéristiques d'activation macrophagique et attribuable à la thérapie cellulaire. Caractérisé par la progression ou à une nouvelle apparition de cytopénies, d'hyperferritinémie, de coagulopathie avec hypofibrinogénémie ou d'élévation des transaminases.
Critères IEC-HLH	Manifestations clinico-biologiques
Manifestations communes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hyperferritinémie (> 2 fois la normale supérieure ou le taux à l'infusion) ou une augmentation rapide de la ferritine. Typiquement une ferritine $> 10\,000 \mu\text{g/L}$ 2. Histoire de CRS résolu ou d'aggravation après traitement spécifique du CRS et amélioration initiale 3. Cytolyse hépatique $> 5N$ 4. Hypofibrinogénémie $< 1,5 \text{ g/L}$ 5. Hémophagocytose au myélogramme ou sur d'autres tissus 6. Cytopénies (nouvelle, aggravation ou réfractaire)
Autres manifestations évocatrices	<ul style="list-style-type: none"> • LDH $> N$ • Autres anomalies de la coagulation dont CIVD • Bilirubine direct $> N$ • Apparition d'une splénomégalie • Hyperthermie • Neurotoxicité • Manifestations pulmonaires (hypoxie, infiltrat pulmonaire, œdème pulmonaire) • Apparition d'une insuffisance rénale • Hypertriglycéridémie (augmentation rapide ou $> 2,65 \text{ g/L}$)

Tableau 1. Définition et critère diagnostics d'un syndrome d'activation macrophagique associé aux CAR-T Cells (d'après Hines et al.)

L'IEC-HS est une complication rare mais potentiellement mortelle liée aux CAR-T cells, et reste encore insuffisamment reconnue. Une des principales difficultés réside dans la distinction de l'IEC-HS par rapport au CRS, étant donné leurs similarités cliniques et biologiques. Cependant, un autre enjeu majeur concerne sa prise en charge thérapeutique. En effet, augmenter l'immunosuppression pour traiter l'IEC-HS peut compromettre l'efficacité des CAR-T cells et accroître les risques de toxicité, rendant la gestion de cette complication particulièrement complexe.

Les principaux traitements envisagés dans les IEC-HS sont l'ANAKINRA et les corticostéroïdes (figure 9). L'ANAKINRA, dont l'efficacité est déjà prouvée dans les SAM primitifs ou secondaires, est bien étudiée dans les ICANS avec un profil de toxicité tout à fait acceptable et un effet sur les CAR-T cells probablement minime^{15,109,122}. Les corticostéroïdes ont une efficacité prouvée dans les CRS et ICANS, avec un profil de toxicité acceptable et peu d'impact sur la survie des CAR-T cells et leur efficacité¹²³. L'ETOPOSIDE est recommandée uniquement dans les formes très sévères mettant en jeu le pronostic vital. Il n'y aucune donnée sur les inhibiteurs de JAK, mais ils semblent être une option intéressante sans pour autant connaître leurs effets sur les CAR-T cells et en prenant en compte le risque de cytopénie et de réactivation virale.

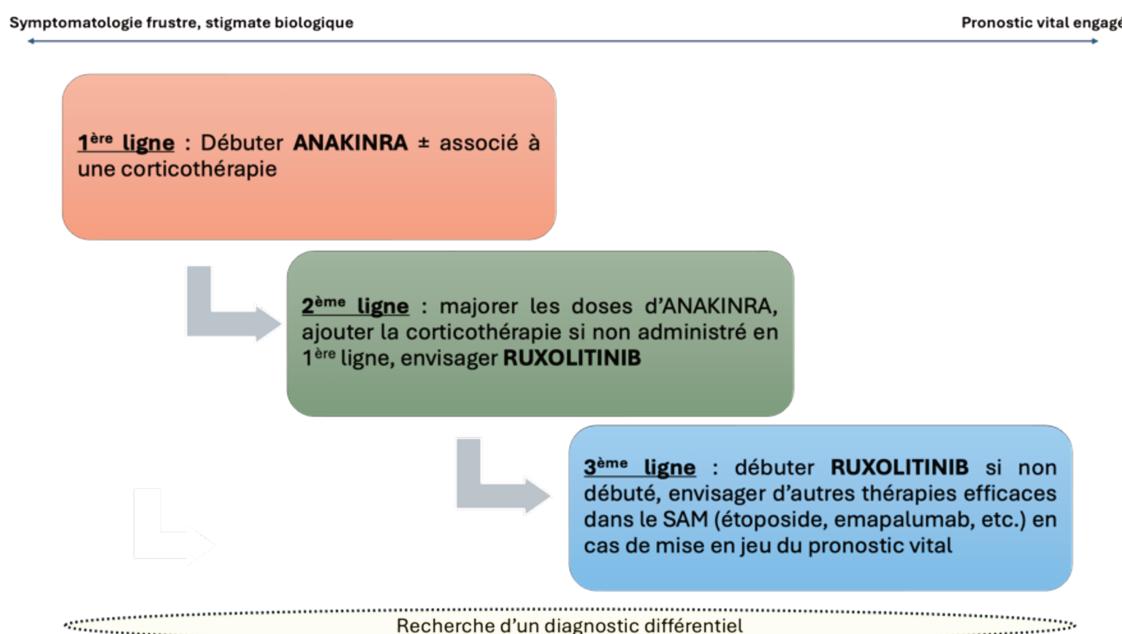


Figure 9. Proposition de prise en charge des SAM associés aux CAR-T cells selon Hines et al.

Enfin, les conséquences des IEC-HS sont mal connues ainsi que le pronostic à long terme. Les IEC-HS semblent associés à plus de complications liées aux cytopénies et un risque accru d'infections opportunistes notamment fongiques et virales pouvant faire discuter l'introduction de prophylaxie antifongique ou anti-CMV comme le LETERMOVIR.

Dans une étude rétrospective concernant des enfants atteints de LAL-B traitées par tisacel, les patients ayant présenté un IEC-HS semblent avoir une moins bonne survie et un

taux de rechute plus important par rapport à une population n'ayant pas présenté d'IEC-HS¹¹². Le taux de décès était de 76% avec une mortalité non liée à la rechute (NRM) de 28%. L'OS à 1 an était de 25,7% comparé à 86,3% chez les patients n'ayant pas présenté d'IEC-HS. Le taux de rechute était de 64% avec une PFS à 1 an de 4,7%. La principale cause de décès était liée à la progression de la LAL (63,7% des décès) suivie des infections (21,1% des décès) et de la toxicité directe des CAR-T cells¹¹². Ahmed *et al*, retrouvait aussi, dans une étude rétrospective de DLBCL de l'adulte traitées par axi-cel, un pronostic très défavorable avec une médiane de PFS et d'OS à 1 mois et 2 mois respectivement¹¹⁹.

4. Rationnel et objectifs de l'étude

L'indication des traitements par CAR-T cells est en constante augmentation dans les LAL-B et les LNH-B, de ce fait le nombre de patients traités augmente de façon considérable. L'augmentation du nombre de patients s'accompagnent d'une meilleure compréhension des effets indésirables associés aux CAR-T cells notamment des CRS et ICANS qui sont les plus décrits et connus. Cependant, le syndrome d'activation macrophagique associé aux CAR-T cells (IEC-HS) reste une complication rare et potentiellement mortelle dont l'incidence, la prise en charge et la survie ne sont pas connus.

A partir du registre français DESCAR-T (NCT04328298) étudiant les patients éligibles à un traitement par CAR-T cells, nous avons mené une étude rétrospective sur les patients ayant présentés un IEC-HS.

L'objectif principal de cette thèse est de déterminer l'impact des IEC-HS sur l'OS des patients suivis pour une LAL-B R/R ou un LNH-B R/R.

Les objectifs secondaires de cette thèse sont : d'étudier le taux de rechute ainsi que la mortalité non liée à la rechute (NRM), de réaliser une étude descriptive des données clinico-biologiques de ces patients et d'étudier la réponse aux traitements utilisés pour l'IEC-HS.

ARTICLE

Respectant le format « thèse d'article », la section suivante est issue d'un manuscrit en langue anglaise.

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome after Anti-CD19 CAR T-cells for B-cell Lymphoma and B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: a LYSA, SFCE and GRAALL Study from the DESCAR-T Registry

Nicolas Gower¹, Cécile Pizot², Marie-Emilie Dourthe³, David Beauvais¹, Thomas Gastinne⁴, Gabriel Brisou⁵, Rémy Dulery⁶, Stéphanie Guidez⁷, Jean-Jacques Tudesq⁸, Adrien Chauchet⁹, Laura Herbreteau¹⁰, Arnaud Campidelli¹¹, Pierre Sesques¹², Edmond Chiche¹³, François-Xavier Gros¹⁴, Amandine Durand¹⁵, Marion Lubnau¹⁶, Arthur Sterin¹⁷, Roberta Di Blasi¹⁸, Jacques-Olivier Bay¹⁹, Alexandra Marquet², Elodie Gat², Roch Houot²⁰, Franck Morschhauser¹ and Jérôme Paillassa²¹

1. *Clinical Hematology, Claude Huriez University Hospital, Lille, France*
2. *LYSARC biostatistical team*
3. *Pediatric hematology, Robert Debré University Hospital, Paris, France*
4. *Clinical Hematology, Nantes University Hospital, Nantes, France*
5. *Clinical Hematology, Paoli Calmette Institut, Marseilles, France*
6. *Clinical Hematology, Saint Antoine Hospital, Paris, France*
7. *Clinical Hematology, Poitiers University Hospital, Poitiers, France*
8. *Clinical and intensive care unit of Hematology, Montpellier University Hospital, France*
9. *Clinical Hematology, Besançon University Hospital, Besançon, France*
10. *Clinical Hematology, Brest University Hospital, Brest, France*
11. *Clinical Hematology, Nancy University Hospital, Nancy, France*
12. *Clinical Hematology, Hospices civils de Lyon, France*
13. *Clinical Hematology, Nice University Hospital, Nice, France*
14. *Clinical Hematology, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France*
15. *Clinical Hematology, Francois Mitterrand Hospital, Dijon, France*
16. *Pediatric hematology, Nancy University Hospital, Nancy, France*
17. *Pediatric hematology, Marseille Timone Hospital, Marseille, France*
18. *Clinical Hematology, Saint Louis Hospital, Paris, France*
19. *Clinical Hematology, Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont-Ferrand, France*
20. *Clinical Hematology, Rennes University Hospital, Rennes, France*
21. *Clinical Hematology, Angers University Hospital, Angers, France*

Corresponding author : Nicolas GOWER, nicolas.gower@chu-lille.fr

N° Tables : 8

N° Figures : 10

Key words : CAR-T cells, acute lymphoblastic leukemia, non-hodgkin lymphoma, hemophagocytic lymphohistiocytosis, Immune Effector Cell Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like Syndrome

Abstract

Introduction: CAR T-cell therapy has become a pivotal treatment for relapsed/refractory B-cell malignancies, including B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). However, this treatment is linked to substantial adverse effects, notably cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). Another less well-characterized but clinically significant complication is the Immune Effector Cell Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-like Syndrome (IEC-HS). Limited data exist on this condition, making it crucial to investigate further. This study evaluates the incidence, clinical features, and outcomes of IEC-HS using real-world data from the DESCAR-T registry (NCT04328298).

Methods: We conducted a multicenter, retrospective analysis of all cases of IEC-HS reported in patients with relapsed/refractory B-NHL or B-ALL treated with CD19 CAR T-cells in the DESCAR-T registry. IEC-HS was diagnosed and classified according to the ASTCT criteria (Hines et al., TCT 2023). The primary objective was to assess the incidence, epidemiology, and outcomes of IEC-HS in this patient population.

Results: Among 2,176 patients included in the DESCAR-T registry, IEC-HS occurred in 1.1% (22/2,039) of B-NHL cases and 8.8% (12/137) of B-ALL cases. Most of patients had high-grade CRS, with 56.3% experiencing grade ≥ 3 CRS. Once IEC-HS developed, there was a marked increase in ferritin, LDH, and triglyceride levels. Median ferritin levels reached 19,960 $\mu\text{g/L}$ (IQR 11,129-51,102), median LDH was 738 UI/L (IQR 540-1587), and median triglycerides were 4.5 g/L (IQR 3-6), all associated with low fibrinogen levels (median 0.9 g/L, IQR 0.6-1.3). The median time from CAR-T infusion to IEC-HS onset was 5.5 days (range 0.0-13.0) in B-ALL patients and 9 days (range 1-44) in B-NHL patients. Corticosteroids and anakinra were associated with high response rates, achieving overall response rates (ORR) of 64% and 70%, respectively. One-year overall survival (OS) was 22% (95% CI 7-42) for B-NHL patients (median follow-up [mFU]=12.2 months) and 46%

(95% CI 17-71) for B-ALL patients (mFU=19.6 months). The non-relapse mortality (NRM) at one year was 24.1% for B-NHL patients and 16.7% for B-ALL patients.

Conclusion: This large real-world study highlights that IEC-HS is a rare but life-threatening adverse event after CAR T-cell therapy, associated with a high mortality rate of 74%. While corticosteroids and anakinra offer substantial but often transient responses, there remains an urgent need for better strategies to manage this syndrome. Ongoing studies aim to further elucidate the underlying mechanisms driving IEC-HS and to optimize therapeutic interventions.

Introduction

CAR T-cells therapy has emerged as a pivotal treatment for patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL)^{76,80,90,97}. The remarkable efficacy of anti-CD19 CAR T-cells in these populations led to their approval by the Food and Drug Administration (FDA).

However, despite these clear benefits, anti-CD19 CAR T-cells are associated with significant adverse effects, with Cytokine Release Syndrome (CRS) and Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) being the most notable and well-characterized complications¹²¹. Immune Effector Cell Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like Syndrome (IEC-HS) is another adverse event of CAR T-cell but less common than CRS and ICANS. Data on IEC-HS are limited^{40,41,44,111,112}. Both CRS and IEC-HS are characterized by hyperinflammatory conditions that can range from mild fever to life-threatening multi-organ failure, sharing clinical and biological features such as fever, cytopenia, hyperferritinemia, hypofibrinogenemia, and hypertriglyceridemia. However, the traditional diagnostic scores for hemophagocytic lymphohistiocytosis, such as HLH-2004 and the H-Score, are not well-suited for these contexts¹²⁰. Recently, the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) proposed new diagnostic criteria for IEC-HS, including markedly elevated ferritin levels ($\geq 10,000 \mu\text{g/L}$), coagulopathy, cytopenia, and multi-organ dysfunction⁴⁴.

Although CRS and IEC-HS share some characteristics, they appear to be distinct conditions. IEC-HS typically emerges later, around day 14 post-infusion, with higher ferritin levels and elevated IL-1 and IFNy levels compared to those in CRS^{40,41,44,112,113}. Drivers of IEC-HS associated to CART, its management and patient outcomes remain unclear^{40,41,112,113}. Preliminary studies indicate that patients experiencing IEC-HS may have poor outcomes, with low progression-free survival and high non-relapse mortality^{112,113}. Here, we investigated patients with IEC-HS using real-world data from the DESCART registry (NCT04328298), describing the clinical and biological characteristics, treatment

approaches, and outcomes of these patients. This is the first cohort to include both B-ALL and B-NHL patients treated by anti-CD19 CAR T-cells who developed IEC-HS, making it one of the largest cohorts of patients with this complication.

Methods

Study Design

The DESCAR-T registry is a French national study including all patients eligible for commercially available CAR T-cell therapies for hematologic malignancies. Classified as Research Not Involving the Human Person, DESCAR-T is registered under ClinicalTrials.gov identifier NCT04328298. Patients were individually informed upon inclusion in the registry. This study is part of the aims of the DESCAR-T Registry protocol. For this study, we retrospectively analyzed data from patients treated for B-cell neoplasia with standard-of-care CD19 CAR T-cells, registered from July 2018 to September 2023. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. We collected variables of interest from the DESCAR-T registry, including baseline patients' and disease's characteristics, type of cellular therapy, toxicities, and treatment outcomes. For IEC-HS, we retrospectively collected biological and clinical data of patients at IEC-HS onset. All patients with B-cell lymphoma or B-cell acute lymphoblastic leukemia who received their first infusion of axicabtagene ciloleucel (axi-cel), tisagenlecleucel (tisa-cel), lisocabtagene maraleucel (liso-cel) or brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) between July 2018 and September 2023 were eligible and were registered in the DESCAR-T registry.

The study aimed to describe the incidence, epidemiology, and outcomes of IEC-HS after CD19 CAR T-cell therapy for B-cell lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. Patients with IEC-HS were identified from the DESCAR-T registry. Healthcare providers from each participating center with IEC-HS cases were contacted to report any missing cases.

Definition of hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome

Cases of IEC-HS occurring between the day of CAR T infusion and last follow-up were extracted. Each IEC-HS case was reviewed and confirmed by each center according to the ASTCT criteria published by Hines et al⁴⁴. Only patients who developed HS during 1st month before CAR T-cell infusion were included and those who experienced HS after 1st month during relapse, were not included in this initial analysis.

Statistical analyses

Quantitative variables were summarized in tables displaying number of observations, mean, standard deviation, median, quartiles (Q1 and Q3) or range. Qualitative variables are summarized as frequencies and percentages. Response rates are expressed as percentages with their 95% Exact Clopper Pearson Confidence Interval (CI). The median follow-up throughout the study was calculated using a reverse Kaplan-Meier plot of time to death with 95% CIs. Median follow-up from first infusion is presented. Survival, progression-free survival, and event-free survival was estimated by the Kaplan-Meier method. In addition, the event rates together with 95% CIs, patients at risk and censored at specific time points (e.g. at 12 months, 24 months, etc.) were computed.

Continuous variables measured at lymphodepletion and at the time of IEC-HS were compared using the Wilcoxon signed rank test. Binary variables were compared using a McNemar test. All outputs are produced using SAS version 9.4 and AdClin version 3.5.

Results

CAR T-cells associated HS incidence and patients' characteristics

Among 2,176 treated patients included in DESCAR-T, 37 patients were identified with IEC-HS according to ASTCT criteria⁴⁴. Among them, 3 were excluded from our analysis because HS occurred late after infusion (> 1 month) in the context of disease relapse ([figure 1](#)),

leaving a cohort of 34 patients for analysis. In the DESCAR-T registry, out of 137 B-ALL patients treated, 12 patients (8.8% prevalence) who experienced IEC-HS were identified. For B-NHL patients, 22 out of 2,039 (1.1% prevalence) experienced IEC-HS.

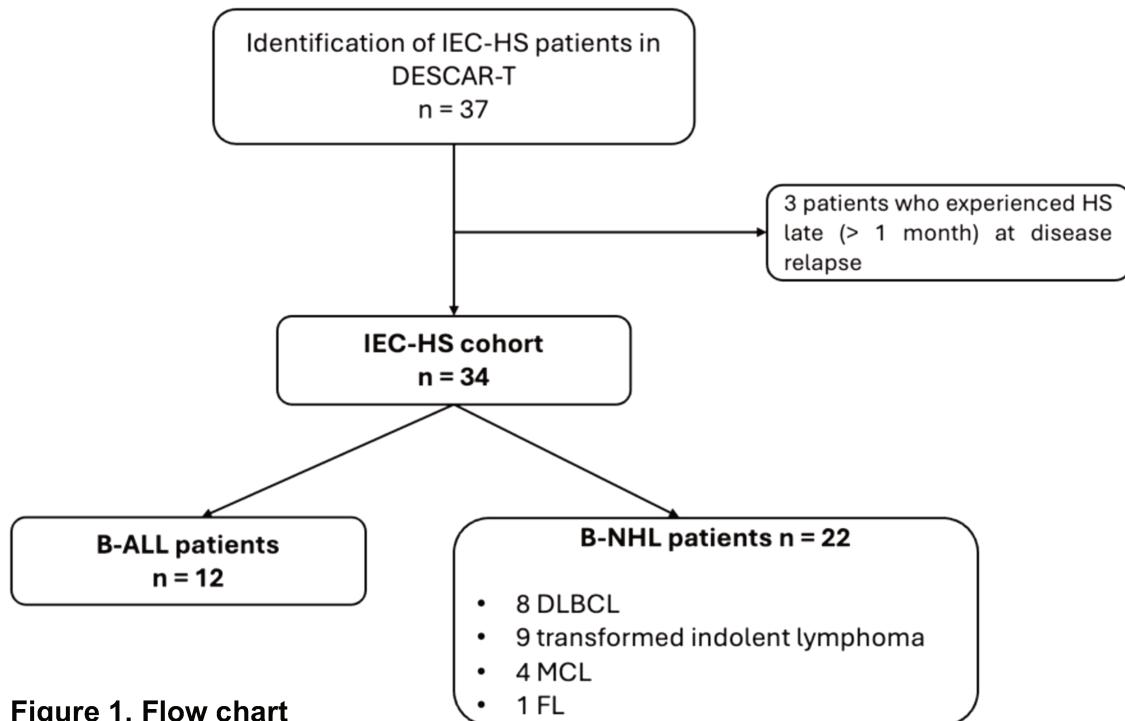


Figure 1. Flow chart

Median age at CAR-T infusion was 14.5 years (range 0.0-21.0) for B-ALL patients and 62.5 years (range 33.0-72.0) for B-NHL patients. Considering B-NHL patients, we found 8 diffuse large B cell lymphoma, 9 transformed indolent lymphoma, 4 mantle cell lymphoma and one follicular lymphoma. All B-ALL patients received tisa-cel, while B-NHL patients received axi-cel ($n = 12$), tisa-cel ($n = 6$), or brexu-cel ($n = 4$). Most of B-NHL patients ($n = 19$, 86.4%) had advanced-stage disease, with 8 of them (36.4%) presenting bulky disease ([table 1](#)). Median number of prior lines of therapy was 3 (range 2.0-5.0) for B-NHL patients and 2 (range 1.0-4.0) for B-ALL patients and most of them were primary refractory ($n = 25$, 73.5%). Thirty patients (88%) received bridging therapy and most of them were refractory to it ($n = 18$, 60%). Patients who experienced IEC-HS showed an inflammatory profile before lymphodepletion (LD) with increased LDH, ferritin and CRP ([table 1](#), [table 4](#)), underlined by high CAR-Hematotox score ≥ 2 ($n = 28$, 82.3%) with a median CAR-Hematotox score at 4 for both ALL and B-NHL.

Table 1. Characteristics of IEC-HS population

	Lymphoma N = 22	ALL N = 12
Sexe Male	11 (50%)	7 (58.3%)
Age (years) – median (min ; max)	62.5 (33 ; 72)	14.5 (0; 21)
ECOG		
0-1	15 (68.2%)	6 (50%)
≥ 2	6 (27.3%)	1 (8.3%)
Missing	1 (4.5%)	5 (41.7%)
Histology,		
DLBCL	8 (36.4%)	
Transformed indolent	9 (40.9%)	
MCL	4 (18.2%)	
FL	1 (4.5%)	
If transformed indolent,		
Transformed FL	5 (55.6%)	
Richter	2 (22.2%)	
Transformed MZL	1 (11.1%)	
Transformed Poppema	1 (11.1%)	
DLBCL and transformed		
aalPI	17 (77.3%)	
1	3 (17.6%)	
2	10 (58.8%)	
3	3 (17.6%)	
Missing	1 (5.9%)	
Follicular Lymphoma – FLIPI 4	1 (100%)	
Mantle cell lymphoma	4 (18.2%)	
MIPI risk group		
Low risk (< 5.7)	1 (25%)	
Intermediate (5.7-6.2)	1 (25%)	
High (≥ 6.2)	2 (50%)	
Ann Arbor stage - III-IV	19 (86.4%)	
Bulky disease (> 5cm)		
No	13 (59.1%)	
Yes	8 (36.4%)	
Missing	1 (4.5%)	
Prior lines – Median (min ; max)	3 (2 ; 5)	
CAR-T name		
Tisa-cel	6 (27.3%)	
Axi-cel	12 (54.5%)	
Brexit-cel	4 (18.2%)	
Prior autologous transplant	5 (22.7%)	
Refractory at 1st line	16 (72.7%)	
LDH > ULN before infusion	18 (81.8%)	
CRP > 30 mg/L before infusion	13 (59.1%)	
Ferritin > ULN before infusion	19 (86.4%)	
CAR-Hematotox (class)		
Low risk : 0-1	5 (22.7%)	
High risk ≥ 2	17 (77.3%)	
CAR-Hematotox (range)		
Median	4	
Q1 ; Q3	3 ; 5	
Min ; Max	0 ; 7	
CRP > 30 mg/L before infusion	6 (50%)	
LDH > ULN before infusion	6 (50%)	
Ferritin > ULN before infusion	8 (66.7%)	

ALL : acute lymphoblastic leukemia; CNS : central nervous system ; ULN : upper limit normal

DLBCL : diffuse large B cell lymphoma ; FL : follicular lymphoma ; MCL : mantle cell lymphoma ; MZL : marginal zone lymphoma ; ULN : upper limit normal

Toxicities of anti-CD19 CAR T-cell therapy

CAR T-cell therapy in our cohort was particularly toxic with 21 patients (61.2%) who needed hospitalization in intensive care unit (ICU) for IEC-HS with median duration in ICU of 6 days (range 2-32). Most of patients experienced cytokine release syndrome (CRS) including 11 B-ALL patients (91.7%) and 21 B-NHL patients (95.5%). Median day between CRS and infusion was 1 day for both B-ALL and B-NHL patients ([table 2](#)). In our cohort, CRS grade \geq 3 was more common (n = 18, 56.3%). Almost all B-ALL patients had a CRS grade \geq 3 (n = 10, 90.9%), but only a third of B-NHL patients (n = 8, 38%) ([figure 2](#)). ICANS was less common, including 2 B-ALL patients (16.7%) and 10 B-NHL patients (45.5%), with 33.3% of cases being grade \geq 3.

Table 2. CAR T-cells toxicities

	ALL N = 12	Lymphoma N = 22	All patients N = 34
CRS			
Yes	11 (91,7%)	21 (95,5%)	32 (94,1%)
No	1 (8,3%)	1 (4,5%)	2 (5,9%)
Grade			
1	0 (0%)	5 (23,8%)	5 (15,6%)
2	1 (9,1%)	8 (38,1%)	9 (28,1%)
3	8 (72,7%)	4 (19%)	12 (37,5%)
4	2 (18,2%)	4 (19%)	6 (18,8%)
5	0 (0%)	0	0
Time between CRS and infusion (days)			
Median	1.0	1	1
Q1 ; Q3	0 ; 3	1 ; 3	1 ; 3
Min ; Max	0 ; 6	0 ; 8	0 ; 8
CRS Status at IEC-HS onset			
Ongoing	9 (81,8%)	13 (61,9%)	22 (68,8%)
Resolved	2 (18,2%)	8 (38,1%)	10 (31,2%)
ICANS			
Yes	2 (16,7%)	10 (45,5%)	12 (35,3%)
No	10 (83,3%)	12 (55,5%)	22 (64,7%)
Grade			
1	0	0	0
2	1 (50%)	7 (70%)	8 (66,7%)
3	0	0	0
4	1 (50%)	3 (30%)	4 (33,3%)
5	0	0	0
Time between ICANS and infusion (days)			
Median	7	5.5	6.5
Q1 ; Q3	7 ; 7	4 ; 8	5 ; 8
Min ; Max	7 ; 7	2 ; 12	2 ; 12
ICANS Status at IEC-HS onset			
Ongoing	2 (100%)	5 (50%)	7 (58,3%)
Resolved	0	5 (50%)	5 (42,7%)
ICU for IEC-HS, CRS or ICANS	11 (91,7%)	10 (50%)	21 (61,2%)
Duration in ICU (days)			
Median	5	13	6
Q1 ; Q3	4 ; 12	3 ; 26	4 ; 14
Min ; Max	2 ; 16	2 ; 32	2 ; 32

CRS : cytokine release syndrome ; IEC-HS : Immune Effector Cell hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome ; ICANS : Immune effector cells associated neurotoxicity

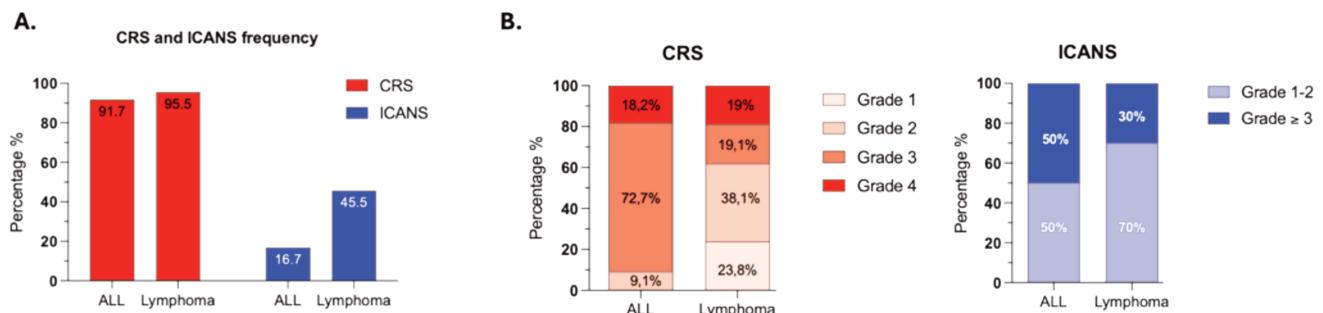


Figure 2. CRS and ICANS characteristics in patients who experienced IEC-HS. A. Frequency of CRS and ICANS for ALL and lymphoma patients. **B.** All grades for CRS and ICANS for ALL and lymphoma patients.

Clinico-biological characteristics at IEC-HS onset

Median time between infusion and IEC-HS diagnosis, according to physician declaration, was 5.5 days (range 0-13) for B-ALL patients and 9 days (range 1-44) for B-NHL patients. In most of cases diagnosis of IEC-HS was established according to ASTCT criteria⁴⁴ ($n = 22$, 66.7%); treating physicians didn't use HLH2004 or H-Score (table 3). Biopsy or bone marrow aspirate were performed in 44.1% of cases ($n = 15$) showing images of hemophagocytosis in 7/15 patients (46.7%). CRS was resolved for 10 patients (31.2%) at IEC-HS onset (table 3). Most of patients ($n = 20$, 58.8%) experienced severe IEC-HS (grade ≥ 3) according to ASTCT grading (table 3, figure 3). IEC-HS appeared to be exclusively triggered and driven by CAR T-cell therapy in most cases ($n = 22$, 64.7%), with additional contributing factors in some patients, including severe CRS ($n = 3$), early progression or refractory disease ($n = 4$), or infections ($n = 6$) (table 3).

All the biological markers of IEC-HS were significantly higher or lower compared to the baseline biological data at LD (table 4). Ferritin level was increased at baseline with median of 2,341 µg/L (range 1,357-13,657) for B-ALL and 1,488 µg/L (range 142-31,221) for B-NHL. However, ferritin level at IEC-HS onset is significantly higher than at LD, with median of 49,802 µg/L (range 14,958-123,198) for B-ALL patients and 17,061 µg/L (range 800-189,873) for B-NHL patients. In our cohort, we observed elevated triglyceride levels with a median of 4.5 g/L (range 1.2-14.0), a high median LDH level of 738 UI/L (range 151-5,379),

and low fibrinogen levels with a median of 0.8 g/L (range 0.1-5.6), as illustrated in Figure 4. Patients exhibited very low blood cell counts. The median hemoglobin level was 8.1 g/dL for both B-ALL and B-NHL patients. For B-ALL patients, the median platelet count was 19.5 G/L (range 8.0-44.0), while for B-NHL patients it was 28 G/L (range 10-142). The median absolute neutrophil count was 0.1 G/L (range 0.0-0.6) for B-ALL patients and 0.9 G/L (range 0.0-4.1) for B-NHL patients (table 4, figure 4).

Table 3. Clinical characteristics of IEC-HS after CD19 CAR T-cells

	ALL N = 12	Lymphoma N = 22	All patients N = 34
Fever			
Yes	11 (91.7%)	4 (18.2%)	15 (44.1%)
No	1 (8.3%)	15 (68.2%)	16 (47%)
Missing	0	3 (13.6%)	3 (8.9%)
Hemophagocytosis in tissue			
Yes	2 (16.7%)	5 (22.7%)	7 (20.6%)
No	2 (16.7%)	6 (27.3%)	8 (23.5%)
Not evaluated	8 (66.7%)	8 (36.4%)	16 (47%)
Missing	0	3 (13.6%)	3 (8.9%)
Use of HS score			
Yes	3 (25%)	8 (36.4%)	11 (32.3%)
No	9 (75%)	14 (63.6%)	22 (67.6%)
If yes			
HLH2004	0	1 (12.5%)	1 (9.1%)
H-Score	3 (100%)	5 (62.5%)	8 (72.7%)
Both	0	2 (25%)	2 (18.2%)
ASTCT criteria for IEC-HS	12 (100%)	22 (100%)	34 (100%)
Disseminated intravascular coagulation			
Yes	12 (100%)	10 (45.5%)	22 (64.7%)
No	0	12 (54.5%)	11 (35.3%)
Time between infusion and IEC-HS onset (Days)			
Median	5.5	9	7
Q1 ; Q3	5 ; 7	7 ; 26	5 ; 16
Min ; Max	0 ; 13	1 ; 44	0 ; 44
Duration of IEC-HS (Days)			
Median	9.5	13	11
Q1 ; Q3	7 ; 14	4 ; 24	6 ; 18
Min ; Max	6 ; 21	2 ; 48	2 ; 48
Time between CRS and IEC-HS (Days)			
Median	4	8	6
Q1 ; Q3	0 ; 7	5 ; 22	4 ; 16
Min ; Max	0 ; 13	0 ; 43	0 ; 43
CRS Status at IEC-HS onset			
Ongoing	9 (81.8%)	13 (61.9%)	22 (68.8%)
Resolved	2 (18.2%)	8 (38.1%)	10 (31.2%)
IEC-HS severity (ASTCT grading)			
1	1 (8.3%)	2 (9.1%)	3 (8.8%)
2	3 (25%)	8 (36.3%)	11 (32.3%)
3	3 (25%)	2 (9.1%)	5 (14.7%)
4	5 (42.7%)	8 (36.3%)	13 (38.2%)
5	0	2 (9.1%)	2 (5.9%)
IEC-HS not only triggered by CAR-T			
Yes	4 (66.7%)	8 (36.3%)	12 (35.3%)
No	8 (33.3%)	14 (63.7%)	22 (64.7%)
If yes			
Severe CRS (grade 4)	1 (25%)	2 (25%)	3 (25%)
Early progression	1 (25%)	2 (25%)	3 (25%)
Viral infection	0	3 (37.5%)	3 (25%)
Infection, NOS	1 (25%)	0	1 (8.4%)
Fungal infection	1 (25%)	0	1 (8.3%)
Progression and fungal infection	0	1 (12.5%)	1 (8.3%)

Figure 3. IEC-HS grading & severity

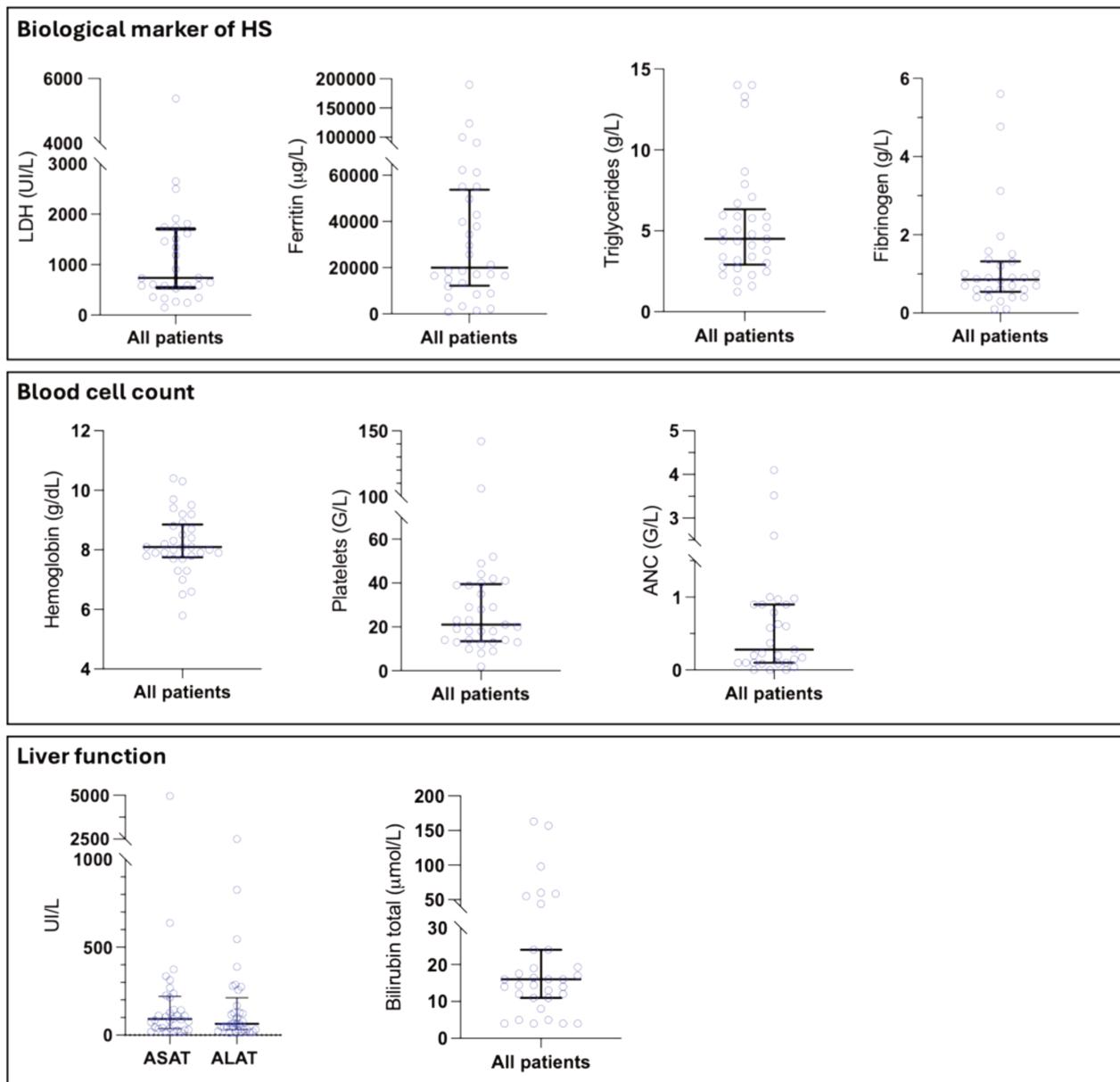
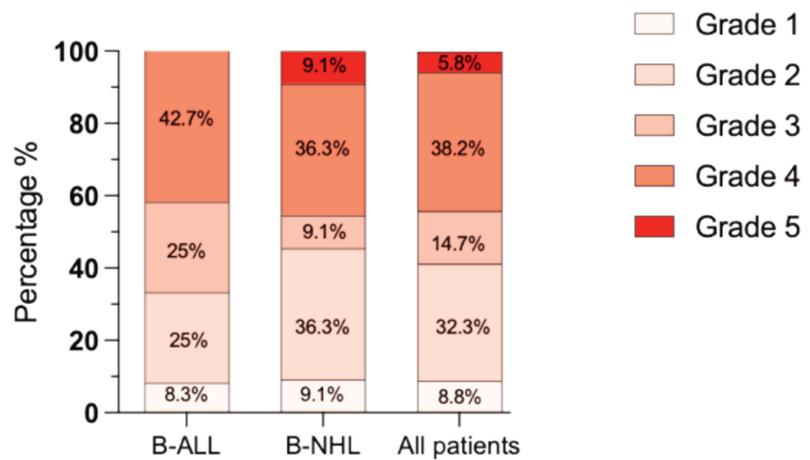


Figure 4. Biological data at IEC-HS diagnosis. LDH, ferritin, triglyceride, ASAT, ALAT, fibrinogen, bilirubin total and blood count at HLH onset. Data are represented by the median and IQR. Each dot represents a patient. ANC = Absolute Neutrophils Count ; HS = Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like Syndrome

Table 4. Biological characteristics before lymphodepletion and at IEC-HS onset

	ALL n = 12			Lymphoma n = 22		
	LD	IEC-HS onset	p-value*	LD	IEC-HS onset	p-value*
LDH (UI/L)						
Median	301	1,511	0.0078	373.5	644	0.0017
Q1 ; Q3	250 ; 438	590 ; 2,500		244 ; 506	527 ; 1,186	
Min ; Max	190 ; 862	342 ; 5,379		178 ; 2,218	151 ; 1,909	
Ferritin (µg/L)						< 0.001
Median	2,341	49,802		1,488	17,061	
Q1 ; Q3	1,569 ; 4,145	16,500 ; 62,251	0.0078	846 ; 2,536	7,739 ; 30,021	
Min ; Max	1,357 ; 13,657	14,958 ; 123,198		142 ; 31,211	800 ; 189,873	
Triglycerides (g/L)						
Median	NE	4.5		NE	4.5	
Q1 ; Q3	NE	3 ; 7		NE	3 ; 6	
Min ; Max	NE	2 ; 14		NE	1.2 ; 13.3	NA
Fibrinogen (g/L)						
Median	2.8	0.7		4.3	0.9	< 0.001
Q1 ; Q3	2 ; 5	0 ; 1		4 ; 6	0.65 ; 1.4	
Min ; Max	2 ; 5	0 ; 2		2 ; 7	0.4 ; 5.6	
ASAT (UI/L)						
Median	36	143		28.5	44	
Q1 ; Q3	23 ; 55	108 ; 276	0.0137	24 ; 36	30 ; 111	
Min ; Max	20 ; 184	28 ; 638		10 ; 73	15 ; 4,961	
ALAT (UI/L)						
Median	39	88		23	49	
Q1 ; Q3	23 ; 77	55 ; 192	0.0244	16 ; 37	18 ; 168	
Min ; Max	15 ; 209	22 ; 546		6 ; 79	12 ; 2,499	0.0003
Bilirubin total (µmol/L)						
Median	7	41	0.0010	7.5	20.5	< 0.001
Q1 ; Q3	5 ; 10	27 ; 97		5 ; 13	9 ; 29	
Min ; Max	4 ; 15	21 ; 279		0 ; 18	7 ; 168	
Hemoglobin (g/L)						
Median	9.2	8.1		9.2	8.1	
Q1 ; Q3	8 ; 11	8 ; 8	0.0713	9 ; 11	8 ; 9	
Min ; Max	7 ; 12	6 ; 9		8 ; 14	7 ; 10	0.0022
Platelets (G/L)						
Median	54	19.5	0.0210	123	28	< 0.001
Q1 ; Q3	16 ; 133	13 ; 34		49 ; 165	18 ; 41	
Min ; Max	5 ; 356	8 ; 44		38 ; 396	10 ; 142	
Neutrophils (G/L)						
Median	1	0.1	0.0391	4.4	0.9	< 0.001
Q1 ; Q3	0 ; 3	0.02 ; 0.14		2 ; 6	0.3 ; 1	
Min ; Max	0 ; 3	0 ; 0.6		0 ; 10	0 ; 4.1	

*Wilcoxon signed rank test between lymphodepletion and IEC-HS onset

IEC-HS : immune effector cell hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome ; LD = lymphodepletion

IEC-HS treatment and response

Most of the patients who experienced IEC-HS were treated ($n = 30$, 88.2%). Only four patients did not receive treatment for IEC-HS, three of whom had low-grade IEC-HS (75%), while one had grade 4 IEC-HS. Most of patients ($n = 21$, 70%) needed more than one line of treatment to control IEC-HS. Patients who received one line of treatment (figure 5A) were less severe with grade 1-2 IEC-HS ($n = 7$, 77.8%). Corticosteroids were administered to 83% ($n = 25/30$) of patients for IEC-HS resulting in an ORR/CR of 64/48% (figure 5BD). Tocilizumab (Anti-IL6R) was used, specifically for IEC-HS, in 43% ($n = 13/30$) of patients, and shown an ORR/CR at 40/30%, in less severe IEC-HS (figure 5C). Anakinra in association with dexamethasone, used in 11 patients (32.4%), were associated with high ORR/CR at 70/40% in more severe patients (81.8% of grade ≥ 4 , figure 5C). Etoposide, used in 27% of patients, achieved a high response rate with an ORR/CR of 63/25%.

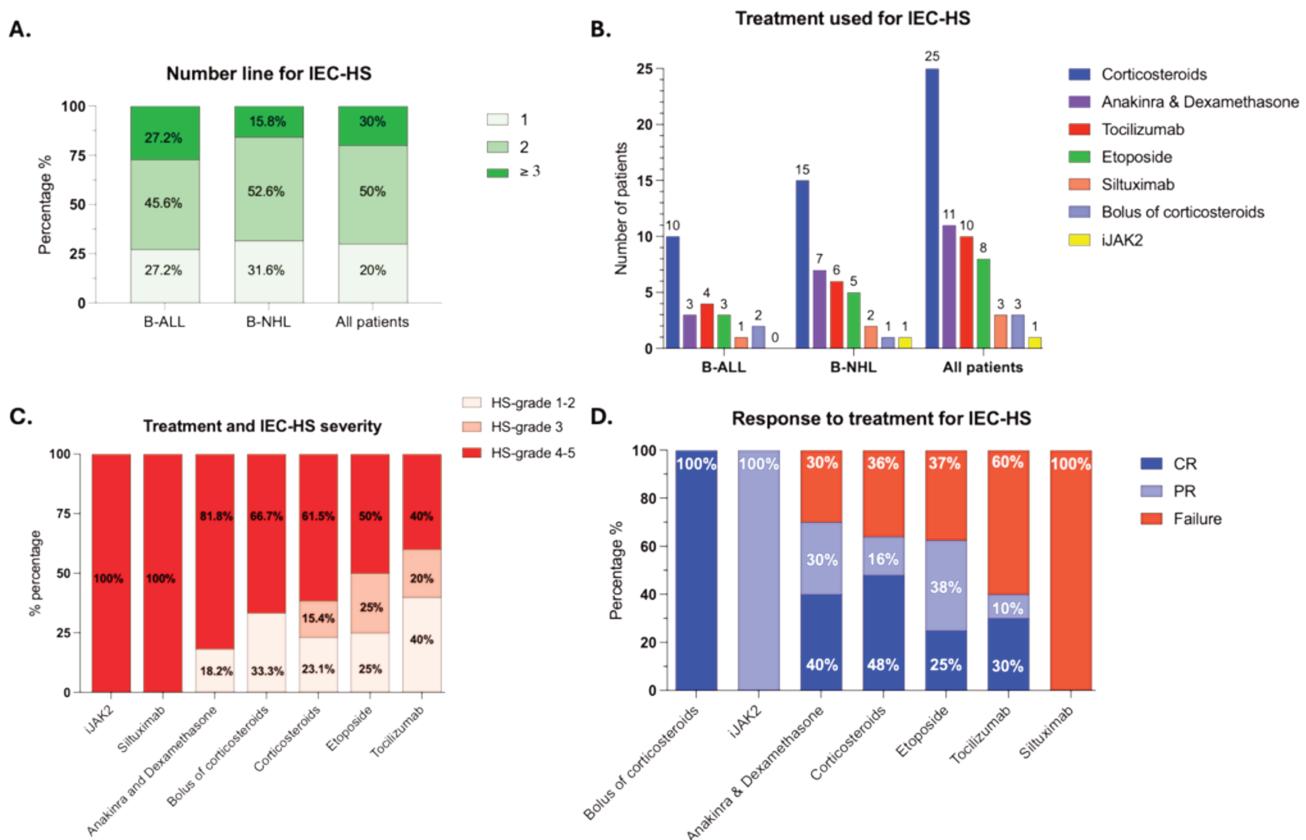


Figure 5. Treatment used for IEC-HS. **A.** Number lines used to treat IEC-HS. **B.** Treatment use for HS for each group. **C.** HS severity repartition for each treatment **D.** Response for each treatment with complete response (CR), partial response (PR), and failure.

Table 5. Treatment for IEC-HS.

	ALL N = 12	Lymphoma N = 22	All patients N = 34
Treated for IEC-HS			
Yes	11 (91.7%)	19 (86.4%)	30 (88.2%)
No	1 (8.3%)	3 (13.6%)	4 (11.8%)
If yes, number lines of treatment			
1	3 (27.2%)	6 (31.6%)	9 (30%)
2	5 (45.6%)	10 (52.6%)	15 (50%)
≥ 3	3 (27.2%)	3 (15.8%)	6 (20%)
Tocilizumab			
Yes	4 (36.4%)	6 (31.6%)	10 (33.3%)
No	7 (63.6%)	13 (68.4%)	20 (66.7%)
If yes, Complete Response	1 (25%)	2 (33.3%)	3 (30%)
Partial Response	0	1 (16.7%)	1 (10%)
Failure	3 (75%)	3 (50%)	6 (60%)
Siltuximab			
Yes	1 (9.1%)	2 (10.5%)	3 (10%)
No	10 (90.9%)	17 (89.5%)	27 (90%)
If yes, Complete Response	0	0	0
Partial Response	0	0	0
Failure	1 (100%)	2 (100%)	3 (100%)
Corticosteroids			
Yes	10 (90.9%)	15 (79%)	25 (83.3%)
No	1 (9.1%)	4 (21%)	5 (16.7%)
If yes, Complete Response	5 (50%)	7 (46.7%)	12 (48%)
Partial Response	1 (10%)	3 (20%)	4 (16%)
Failure	4 (40%)	5 (33.3%)	9 (36%)
Bolus			
Yes	2 (18.2%)	1 (5.3%)	3 (10%)
No	9 (81.8%)	18 (94.7%)	27 (90%)
If yes, Complete Response	2 (100%)	1 (100%)	3 (100%)
Partial Response	0	0	0
Failure	0	0	0
Anakinra & Dexamethasone			
Yes	3 (27.3%)	7 (36.9%)	11 (36.7%)
No	8 (72.7%)	12 (63.1%)	19 (63.3%)
If yes, Complete Response	1 (33.3%)	3 (43%)	4 (40%)
Partial Response	1 (33.3%)	2 (28.5%)	3 (30%)
Failure	1 (33.3%)	2 (28.5%)	3 (30%)
Etoposide			
Yes	3 (27.3%)	5 (22.3%)	8 (26.7%)
No	8 (72.7%)	14 (73.7%)	22 (73.3%)
If yes, Complete Response	2 (66.7%)	0	2 (25%)
Partial Response	0	3 (60%)	3 (37.5%)
Failure	1 (33.3%)	2 (40%)	3 (37.5%)
JAK inhibitor			
Yes	0 (0%)	1 (5.3%)	1 (3.3%)
No	11 (100%)	18 (94.7%)	29 (96.7%)
If yes, Complete Response		0	0
Partial Response		1 (100%)	1 (100%)
Failure		0	0

Response and outcome following anti-CD19 CAR T-cells infusion

For B-NHL patients, best overall response rate (BORR) to CAR-T was 63.6% (95%CI 40.7% ; 82.8%) with median time to best response at 1 month ([table 6](#), [figure 7](#)). At 1 month, patients achieved CR rate of 45.5% and partial response (PR) rate of 18.2%. Two B-NHL patients (9%) died before PET-CT scan evaluation, without obvious progression, after infection with ongoing IEC-HS and were not considered as responder ([table 6](#)). Most of B-ALL patients (n = 8, 66.7%) had complete hematologic response at 1 month with negative minimal residual disease (MRD), and 2 patients (16.7%) were refractory to CAR T-cell therapy. Also, 2 B-ALL patients (16.7%) died after septic shock and invasive aspergillosis before evaluation and were not consider as responder ([table 6](#)).

With median follow up (mFU) of 19.6 months (IQR 17.7-NR) for B-ALL patients, median event-free survival (EFS) was 5.0 months (IQR 0.9-7.9) and median OS was 9.0 months (IQR 1.6-18.5) with 1-year OS at 46.3% (95%CI 17.2% ; 71.4%) ([figure 6](#)). With mFU of 12.2 months (IQR 11.8-24) for B-NHL patients, median progression-free survival (PFS) was short at 2.4 months (IQR 1.1-3.1) and median OS was 2.9 months (IQR 1.2-6.5) with 1-year OS at 22% (95%CI 7.2% ; 41.9%) ([figure 6](#)). Outcomes were summarized in swimmer plot shown in figure 7.

Table 6. Response and survival following anti-CD19 CAR T-cells infusion

Lymphoma N = 22		ALL N = 12	
Response at 1 month			
CR	10 (45.5%)	Hematologic CR	8 (66.7%)
PR	4 (18.2%)	Refractory	2 (16.7%)
SD	0	Dead or NE	2 (16.6%)
PD	6 (27.3%)	If CR, MRD negativity	8 (100%)
Death or NE	2 (9%)	By	
Best ORR	63.6%	Flow cytometry	2 (25%)
95% CI	[40.7% ; 82.8%]	Ig/TCR in PCR	6 (75%)
Time to best response (months)		Median OS (months)	9 (0.6 ; NR)
Median	1	1-year OS [95%CI]	46.3 [17.2% ; 71.4%]
Q1 ; Q3	1 ; 1	Median EFS (months)	5.5 (0.8 ; 7.9)
Median OS (months)	2.9 (1.2 ; 6.1)		
1-year OS [95%CI]	22% [7.2% ; 41.9%]		
Median PFS (months)	2.4 (1.1 ; 3.1)		
1-year PFS [95%CI]	12.9% [2.6% ; 31.8%]		

NE : Not evaluated ; NR : not reached

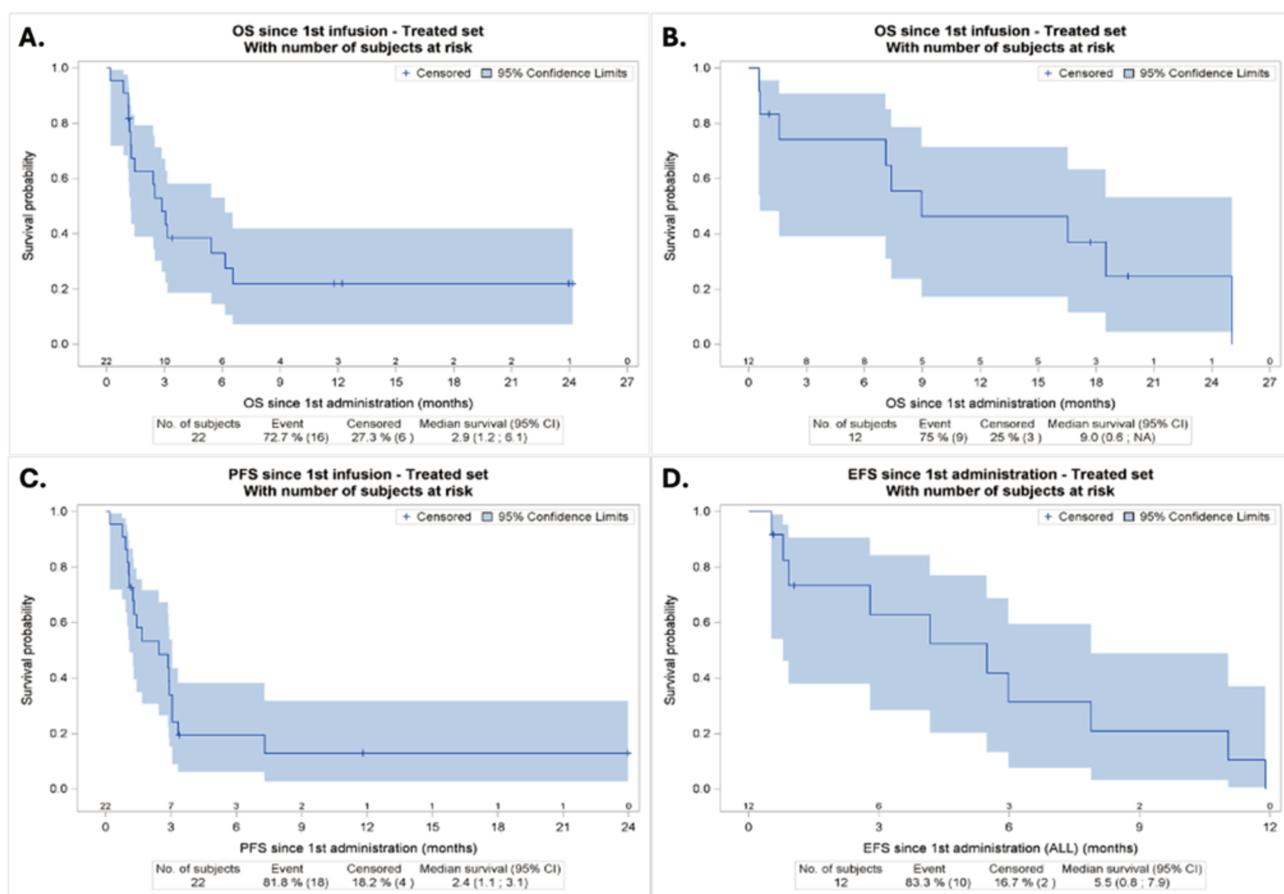


Figure 6. Overall survival, progression-free survival, and event-free survival for IEC-HS patients. A. OS of lymphoma patients who experienced IEC-HS. B. OS of ALL patients who experienced IEC-HS. C. PFS of lymphoma patients who experienced IEC-HS. D. EFS of B-ALL patients who experienced IEC-HS.

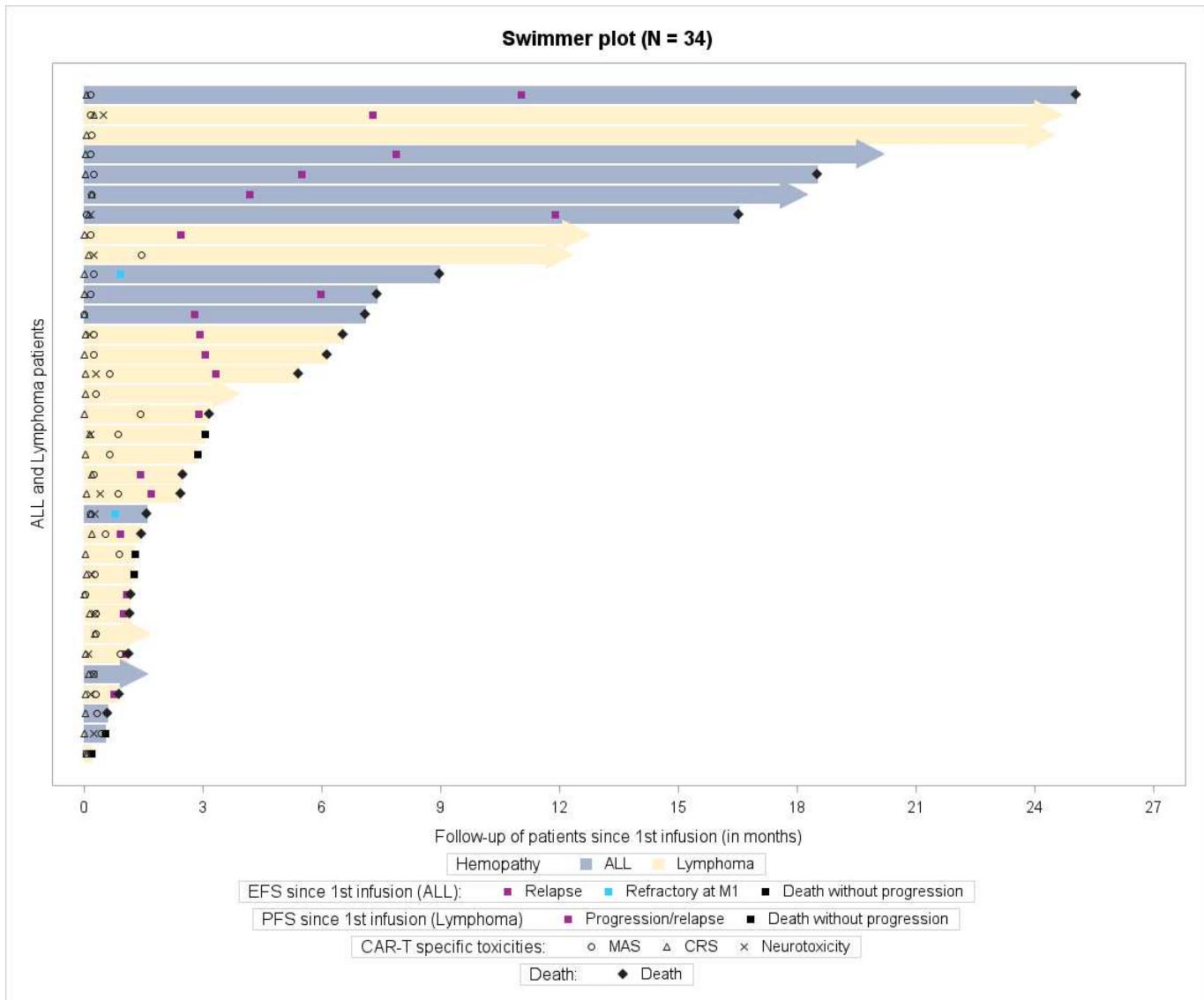


Figure 7. Outcomes summarize in swimmer plot. Swimmer's plot depicting clinical course and outcomes of patients that met criteria for IEC-HS. B-ALL are in blue and B-NHL in yellow. EFS and PFS are reported as CAR T-cells toxicities. ALL = acute lymphoblastic leukemia; CRS = cytokine release syndrome; MAS = macrophagic activation syndrome (= IEC-HS).

Mortality, non-relapse mortality and infection

Death occurred in 74% of patients (9 B-ALL, 16 B-NHL) as shown in table 7. The main cause of death was disease relapse or progression in 68% of patients ($n = 17$), followed by infection in 16% of patients ($n = 4$) (table 7, figure 7AB). Non-relapse mortality (NRM) rate was at 28% ($n = 7$) and led by infection in 57.1% of patients including one fungal infection and 3 unknown germs (table 7, figure 7AB). Death with unresolved IEC-HS occurred in 28% of patients ($n = 7$). In our study, 6-months NRM in B-ALL and B-NHL were 16.7% (95%CI 2.3% ; 42.5%) and 24.1% (95%CI 8.3% ; 44.2%), respectively (table 7, figure 7C).

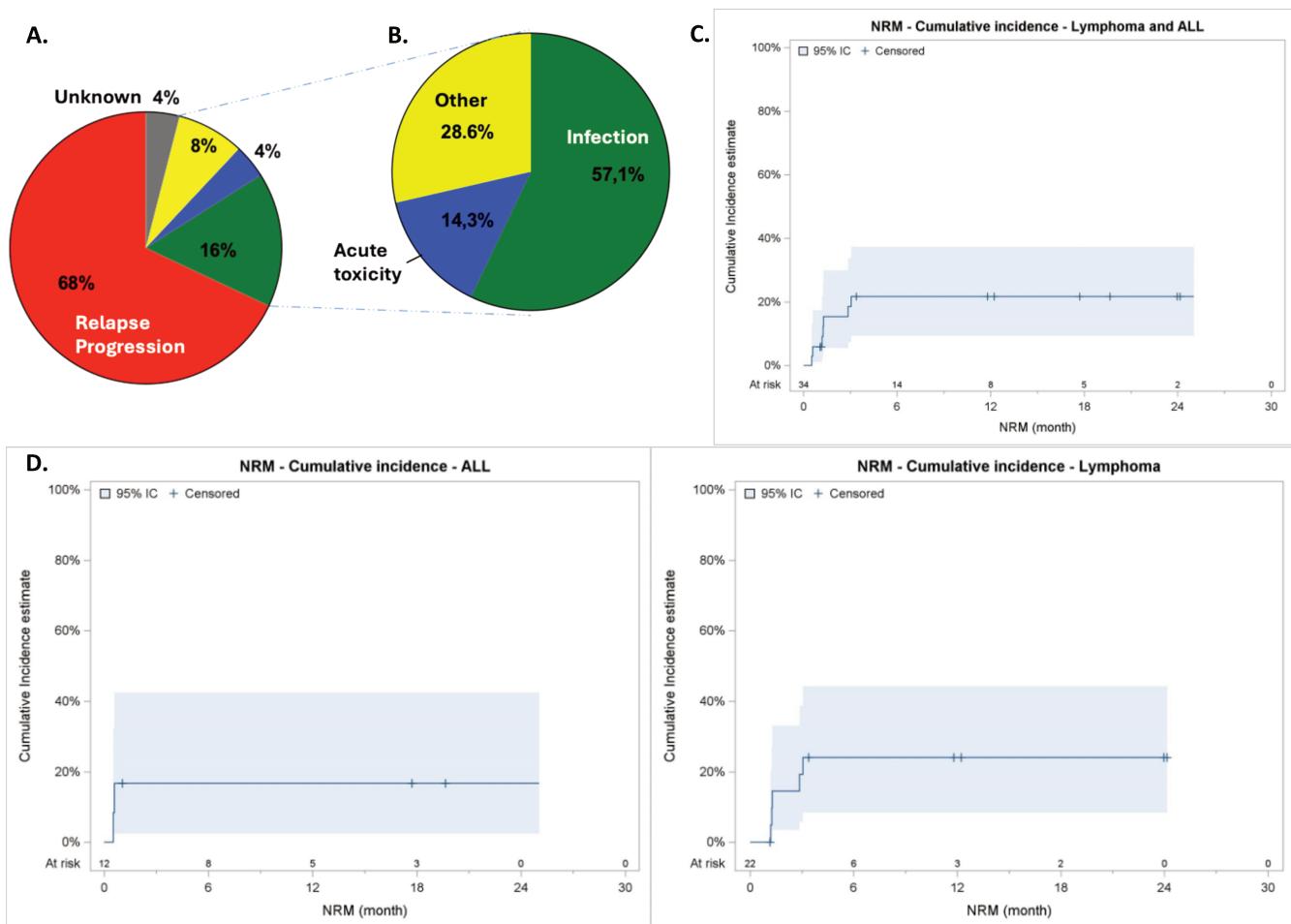


Figure 8. Cause of death and Non-Relapse Mortality (NRM) of patients who experienced IEC-HS. A. All cause of death for patients who experienced IEC-HS. **B.** Cause of death for non-relapse mortality patients. **C.** Cumulative incidence of non-relapse mortality for all patients. **D.** Cumulative incidence of non-relapse mortality for B-ALL and B-NHL patients

Table 7. Mortality and non-relapse mortality after IEC-HS.

	ALL N = 12	Lymphoma N = 22	All patients N = 34
Death			
Yes	9 (75%)	16 (72.7%)	25 (74%)
No	3 (25%)	6 (27.3%)	9 (26%)
If Yes, cause of death			
Relapse / progression	7 (77.8%)	10 (62.5%)	17 (68%)
Acute toxicity	2 (22.2%)	5 (31.3%)	7 (28%)
Infection	2 (100%)	2 (40%)	4 (57.1%)
CAR-T toxicity	0	1 (20%)	1 (14.3%)
Other	0	2 (40%)	2 (28.6%)
Unknown	0	1 (6.3%)	1 (4%)
If infection,			
Fungal infection	1 (50%)	0	1 (25%)
Viral infection	0	0	0
Bacterial infection	0	0	0
Infection, NOS	1 (50%)	2 (100%)	3 (75%)
Death with unresolved IEC-HS	2 (22.2%)	5 (31.2%)	7 (28%)
Non-relapse mortality	22%	31.3%	28%
6 months-NRM	16.7%	24.1%	21.7%
95% CI	[2.3% ; 42.5%]	[8.3% ; 44.2%]	[9.3% ; 37.3%]

NOS : not otherwise specificity ; NRM : non-relapse mortality

Table 8. Summarize of infection before and after IEC-HS.

	ALL N = 12	Lymphoma N = 12	All patients N = 34
At least one infection during FU	7 (58.3%)	16 (72.7%)	23 (67.7%)
Infection severity¹			
2	0	2 (12.5%)	2 (8.7%)
3	4 (57.1%)	9 (56.3%)	13 (56.5%)
4	1 (14.3%)	2 (12.5%)	3 (13%)
5	1 (14.3%)	3 (18.8%)	4 (17.4%)
Missing	1 (14.3%)	0	1 (4.3%)
Infection before IEC-HS²			
No	4 (57.1%)	7 (43.8%)	11 (47.8%)
Yes	3 (42.9%)	9 (56.2%)	12 (52.2%)
If yes,			
Bacterial	1 (33.3%)	6 (66.7%)	7 (63.6%)
Fungal	2 (66.7%)	0	2 (18.2%)
Viral	0	3 (33.3%)	3 (27.3%)
Unknown germ	0	2 (22.2%)	2 (18.2%)
Infection after IEC-HS²			
No	3 (42.9%)	3 (18.8%)	6 (26.1%)
Yes	4 (57.1%)	13 (81.2%)	17 (73.9%)
If yes,			
Bacterial	2 (50%)	8 (61.5%)	10 (58.8%)
Fungal	1 (25%)	5 (38.5%)	6 (35.3%)
Viral	0	5 (38.5%)	5 (29.4%)
Unknown germ	1 (25%)	3 (23.1%)	4 (23.5%)
Death after infection	2 (22.2%)	2 (12.5%)	4 (16%)
Unknown germ	1 (50%)	2 (100%)	3 (75%)
Fungal	1 (50%)	0	1 (25%)

FU: Follow-up ;

¹Highest grade.

²One patient may have one infection before MAS and one after. Also, one patient may have several types of infection.

Most of patients ($n = 23$, 67.7%) experienced infection during their follow-up and 86.9% ($n = 20$) were grade ≥ 3 (table 8). Half of patients ($n = 12$) experienced infection before IEC-HS including bacterial infection ($n = 7$), viral infection ($n = 3$), fungal infection ($n = 2$) and infection with unknown germs ($n = 2$) (figure 8).

After IEC-HS, there is an increased risk of infection with most of patients who experienced infection ($n = 17$, 73.9%) led by bacterial infection ($n = 10$, 58.8%) and increased cases of fungal infection ($n = 6$, 35.3%) and viral infection ($n = 5$, 29.4%) (figure 8). Four patients died from infection: 3 from unknown germ infection and one after uncontrolled invasive aspergillosis (table 8).

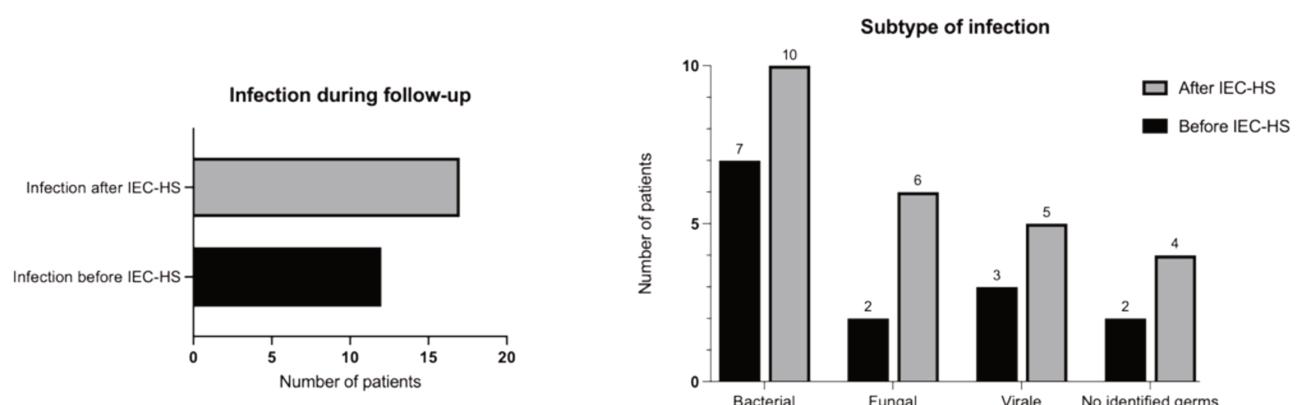


Figure 9. Description of infections for patients who experienced IEC-HS.

Discussion

Anti-CD19 CAR T-cell therapy has revolutionized the treatment of B-cell malignancies, though it is associated with significant adverse effects, including well-documented complications such as CRS and ICANS. In contrast, Immune Effector Cell Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-like Syndrome (IEC-HS) remains an underexplored and poorly understood complication, with limited clinical and biological data, and no established consensus on management strategies^{40,41,44,112,113}. Despite its relatively low incidence (1–3%), IEC-HS is a life-threatening condition, marked by high morbidity and mortality^{112,119}.

This real-world study represents one of the largest cohorts examining IEC-HS, highlighting its severity with a concerning 74% mortality rate and survival significantly lower than that expected in B-ALL and B-NHL patients treated with anti-CD19 CAR T-cells^{78,85,88,103}. The main cause of death remains relapse or progression affecting 68% of patients, followed by infection. Additionally, non-relapse mortality (NRM) was strikingly high, at 28%, with a 6-month cumulative incidence of 16.7% for B-ALL and 24.1% for B-NHL. This results shown a 4 to 5-fold increase NRM compared to results from clinical trials and retrospective data from meta-analysis^{124,125}. The relapse-related mortality rate of 68%, with a median OS of 2.9 months for B-NHL and 9 months for B-ALL, as well as NRM rate of 28%, align with the limited survival data published for these patient populations and highlighting the poor prognosis of this population^{112,113,119}.

Patients in this cohort presented with known risk factors for CAR T-cell failure and severe toxicity, including high tumor burden and elevated inflammatory profiles before LD¹²⁶. Most of these patients were primary refractory with advanced-stage disease and a marked inflammatory profile, as indicated by elevated CAR-HEMATOTOX scores. This suggests that high pre-treatment inflammation and tumor burden may play a role in the development of IEC-HS.

Diagnosis of IEC-HS remains challenging and relies primarily on biomarkers such as hyperferritinemia and severe cytopenia, often accompanied by organ dysfunction. In our study, ferritin levels were notably high, often exceeding 10,000 µg/L, which differentiates IEC-HS from CRS and could be significantly higher according to some studies^{40,41,112,113}. This result highlights ferritin as a crucial marker for IEC-HS diagnosis in CAR T-cell therapy. However, the inclusion of cytopenias in IEC-HS diagnosis is challenging due to confounding factors such as chemotherapy-induced cytopenias or cytopenias related to the underlying disease. Patients in our cohort exhibited severe cytopenias, which were more profound than expected based on clinical trial data, and these patients had all risk factor for prolonged cytopenia^{41,127}. One of the limitations of this study is the lack of data on transfusion requirements or late and prolonged cytopenias. In addition, the lack of a matched cohort which may limit the results and the statistical power to identify risk factor and difference compared to patients who did not experienced IEC-HS.

The risk factors for IEC-HS remain unclear. Some studies suggest that high inflammation and tumor burden may contribute to its development, but the evidence is inconsistent^{41,112}. Our cohort includes primary refractory patients with advanced disease stages and high pre-lymphodepletion inflammatory profiles. This ability to develop IEC-HS compared with patients who have only developed CRS or ICANS could suggest a potential genetic susceptibility, such as polymorphisms in genes linked to HS severity, in association with high tumor burden and inflammatory profile at baseline²⁵.

While tumor burden was not precisely measured in our cohort, most patients had progressive disease and elevated LDH levels. Among B-NHL patients, 86.4% were in stage III-IV of the Ann Arbor classification, with a third having bulky disease, defined as a mass ≥5 cm. An accessible method for tumor burden assessment is the total metabolic tumor volume (TMTV) measured via PET-CT, with high TMTV linked to poor prognosis and increased CAR

T-cell failure risk¹²⁶. Given its association with IEC-HS, retrospective analysis of PET-CT data could provide valuable insights.

The underlying pathophysiology of IEC-HS is not fully understood, but several mechanisms have been suggested. CAR T-cells themselves exhibit properties that predispose to hemophagocytic syndrome, including the expansion of cytotoxic T lymphocytes and possible defects in cytotoxic function, in context of persistent antigen. Cofounding factors such as infections or the underlying hematologic malignancy further complicate the mechanism. Studies have noted an increased expansion of CD8⁺ CAR T-cells relative to CD4⁺ in IEC-HS patients, with reduced perforin and granzyme levels compared to those with CRS alone, suggesting a distinct immune profile⁴¹. Additionally, the pro-inflammatory cytokine profile in IEC-HS, dominated by IL-1 and IFNy rather than IL-6, suggests that therapeutic strategies should target these pathways, favoring agents like anakinra, corticosteroids, and JAK inhibitors, over IL-6 targeting which have shown limited efficacy in our cohort^{40,41}.

One major challenge in IEC-HS management is optimizing treatment, with limited retrospective and no prospective data on the efficacy and safety of immunosuppressive therapies. The key is balancing symptom control to prevent multiorgan failure, preserving CAR T-cell viability and expansion, and minimizing immunosuppressant toxicity, particularly infection risks. Immune and cytokine profile suggest that corticosteroids or/and Anakinra, commonly used in severe CAR T-cell complications, should be preferred in 1st line as demonstrated by their high response rate (68% and 70% respectively). However, the poor prognosis in this population, partly due to high relapse rates, suggests inadequate disease control, potentially exacerbated by multiple immunosuppressants. Accumulated immunosuppression, alongside IEC-HS- or chemotherapy-induced cytopenia, contributes to high NRM, particularly from infections. Beyond bacterial infections, there is a notable rise in fungal (e.g., invasive aspergillosis) and viral (e.g., CMV) infections. ASTCT guidelines

recommend prophylactic measures upon IEC-HS diagnosis and during immunosuppressant use. Evaluating letermovir for primary CMV prevention, azoles (posaconazole or voriconazole) for invasive aspergillosis, and early polyvalent immunoglobulin substitution at 0.4 g/kg for encapsulated bacteria could help mitigate infection-related mortality. Based on these observations, we propose the following treatment protocol for managing IEC-HS (figure 10).

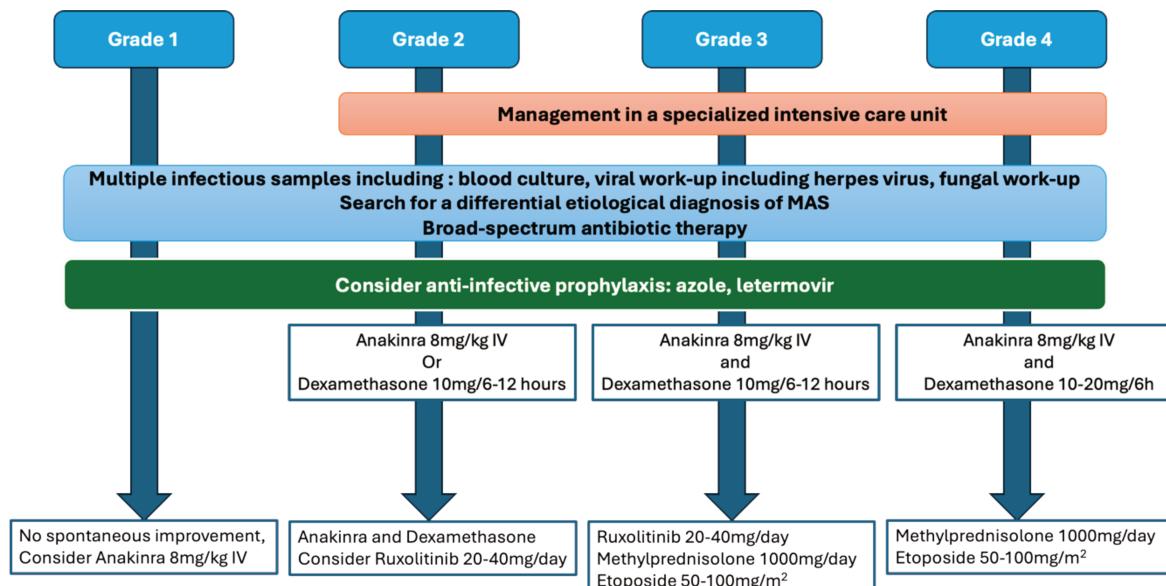


Figure 10. Protocol for managing IEC-HS based on our observation.

Our study has several limitations, including the relatively small sample size and retrospective nature, which may limit the generalizability of the findings. Moreover, the lack of a matched control group reduces the statistical power to identify definitive risk factors for IEC-HS. Future studies with larger, prospective cohorts are needed to validate these findings and improve the management of IEC-HS.

In conclusion, our study demonstrates that patients who experienced hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome following anti-CD19 CAR T-cell therapy have higher risk of relapse, progression, and non-relapse mortality compared to previously reported data. These findings highlight the urgent need for prospective studies to better understand the pathophysiology of IEC-HS and to optimize its management, aiming to mitigate its potentially fatal outcomes.

DISCUSSION

Le traitement par CAR-T cells anti-CD19 a révolutionné la prise en charge des hémopathies malignes B sans pour autant être dénué d'effets indésirables tels que le CRS ou l'ICANS pour les plus étudiés^{78,80,85,86,99}. Cependant, l'IEC-HS reste une complication méconnue avec un manque de données clinico-biologiques et de consensus. Malgré une faible incidence évaluée entre 1 et 3%, cette complication est potentiellement fatale et associée à une morbi-mortalité élevée^{111–113,119}.

Cette étude en vie réelle constitue l'une des plus vastes cohortes évaluant les IEC-HS, et met en lumière la gravité de cette complication avec un taux de mortalité alarmant de 74 % et une survie 1 an nettement inférieure à celle attendue après traitement par CAR-T cells anti-CD19 chez les patients atteints de LAL-B ou LNH-B. En effet, dans l'essai ELIANA évaluant tisa-cel dans les LAL-B, l'OS à 3 ans était de 63% tandis qu'on retrouve une médiane d'OS à 9 mois dans notre population, ce qui souligne le très mauvais pronostic même si cette comparaison indirecte n'est pas statistiquement valable⁸⁵. De même, la médiane d'OS dans les LNH-B R/R est estimée entre 11 et 24 mois, contre 2,9 mois dans notre étude^{79,128}. La rechute ou la progression de l'hémopathie maligne demeure la principale cause de décès. La NRM est particulièrement préoccupant (28 %), avec une incidence cumulée à 6 mois de 16,7 % pour les LAL-B et 24,1 % pour les LNH-B. Cette NRM est particulièrement inquiétant étant 4 à 5 fois supérieure à celles connues. En effet, dans des études rétrospectives, la NRM des CAR-T cells anti-CD19 était estimée entre 5 et 10% dans les LNH-B^{112,119}. Ces chiffres sont cohérents avec les rares données de survie publiées pour ce type de patients et soulignent le très mauvais pronostic de ces patients^{111,112,119}.

Le diagnostic des IEC-HS repose essentiellement sur une hyperferritinémie marquée et des cytopénies sévères ou récurrentes après une amélioration initiale, souvent accompagnées de défaillances d'organes, voire d'une défaillance multi-viscérale. Dans le cadre des

thérapies CAR-T, le diagnostic peut s'avérer complexe en raison de facteurs de confusion tels que les infections, l'hémopathie sous-jacente ou le CRS, ainsi que de l'inadéquation des scores diagnostiques couramment utilisés dans ce contexte spécifique¹²⁰. Bien que nous n'ayons pas de cohorte de comparaison appariée avec des patients sans IEC-HS, la médiane de ferritine observée dans notre étude est extrêmement élevée, dépassant généralement les 10 000 µg/L, ce qui la distingue des niveaux observés dans d'autres complications comme le CRS. Certaines études ont d'ailleurs mis en évidence des différences significatives des taux de ferritine entre les IEC-HS et le CRS, renforçant le rôle central de la ferritine comme biomarqueur clé pour suspecter un SAM, même après une thérapie par CAR-T cells^{40,41,112}. Les cytopénies sont difficiles à évaluer comme une conséquence purement liée à l'IEC-HS. En effet, l'impact de la chimiothérapie de LD ou de l'hémopathie sous-jacente compliquent l'analyse de ces anomalies hématologiques. Certaines études suggèrent une augmentation des besoins transfusionnels chez les patients présentant un IEC-HS, mais peu de travaux démontrent une différence significative entre les cytopénies observées chez les patients atteints de CRS et ceux présentant un IEC-HS⁴¹. Cependant, il est important de noter que la majorité des études rétrospectives concernent des patients atteints de LAL-B réfractaires, lesquels sont naturellement associés à des cytopénies dues à l'envahissement médullaire. Nous pouvons observer que les patients de notre cohorte semblent présenter des cytopénies plus profondes que celles rapportées dans les études en vie réelle. De plus, nos patients cumulent plusieurs facteurs de risque de cytopénies prolongées ou tardives, ainsi qu'une augmentation des besoins transfusionnels, comme le montre leur score CAR-HEMATOTOX élevé¹²⁷. Bien que le recueil des données sur les cytopénies prolongées et tardives soit en cours, l'absence de cohorte appariée, à ce stade, pourrait limiter la portée des extrapolations futures concernant ces résultats.

Les facteurs de risque associés à l'apparition des IEC-HS restent mal définis et sont sujets à débat. Les rares études rétrospectives sont contradictoires quant à une différence significative en pré-LD^{40,41,112}. Les études rétrospectives disponibles sont contradictoires concernant la présence de différences clinico-biologiques significatives en pré-LD entre les cohortes d'IEC-HS et de CRS^{41,112}. Certaines études ne relèvent pas de différences notables en pré-LD, tandis que d'autres mettent en évidence une inflammation systémique marquée (taux élevés de ferritine et de CRP) ainsi qu'une masse tumorale importante comme facteurs potentiels de risque d'IEC-HS^{41,112}. Notre cohorte reflète en grande partie cette dernière hypothèse, avec une majorité de patients réfractaires primaires, présentant des stades avancés de la maladie et des profils biologiques hautement inflammatoires, comme en atteste un score CAR-HEMATOTOX élevé. Ce constat suggère qu'un terrain sous-jacent, associé à un état inflammatoire prononcé, pourrait prédisposer certains patients au développement de l'IEC-HS. Notamment, l'IEC-HS semble fréquemment associé à d'autres syndromes hyperinflammatoires graves, tels que le CRS de grade ≥ 3, présent chez plus de 50 % de nos patients, et 35.3% des patients ont présenté un ICANS^{40,41,112,113}. La nature sévère de l'inflammation initiale, combinée à une susceptibilité accrue à des complications post-CAR-T au-delà des facteurs de risque traditionnels, soulève la question d'une prédisposition génétique. Une hypothèse plausible serait que des polymorphismes dans des gènes impliqués dans le risque et la sévérité des syndromes d'activation macrophagique (SAM) – comme LYST, PRF1, UNC13-D, STX11, STXBP2, RAB27A, XIAP, et SAP25 – pourraient rendre ces patients, déjà à risque en raison de leur maladie avancée et de leur hyper-inflammation, plus susceptibles de développer un IEC-HS, plutôt qu'un CRS ou un ICANS isolé. Cette piste génétique pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pour mieux comprendre et anticiper l'apparition de l'IEC-HS chez les patients traités par CAR-T cells²⁵.

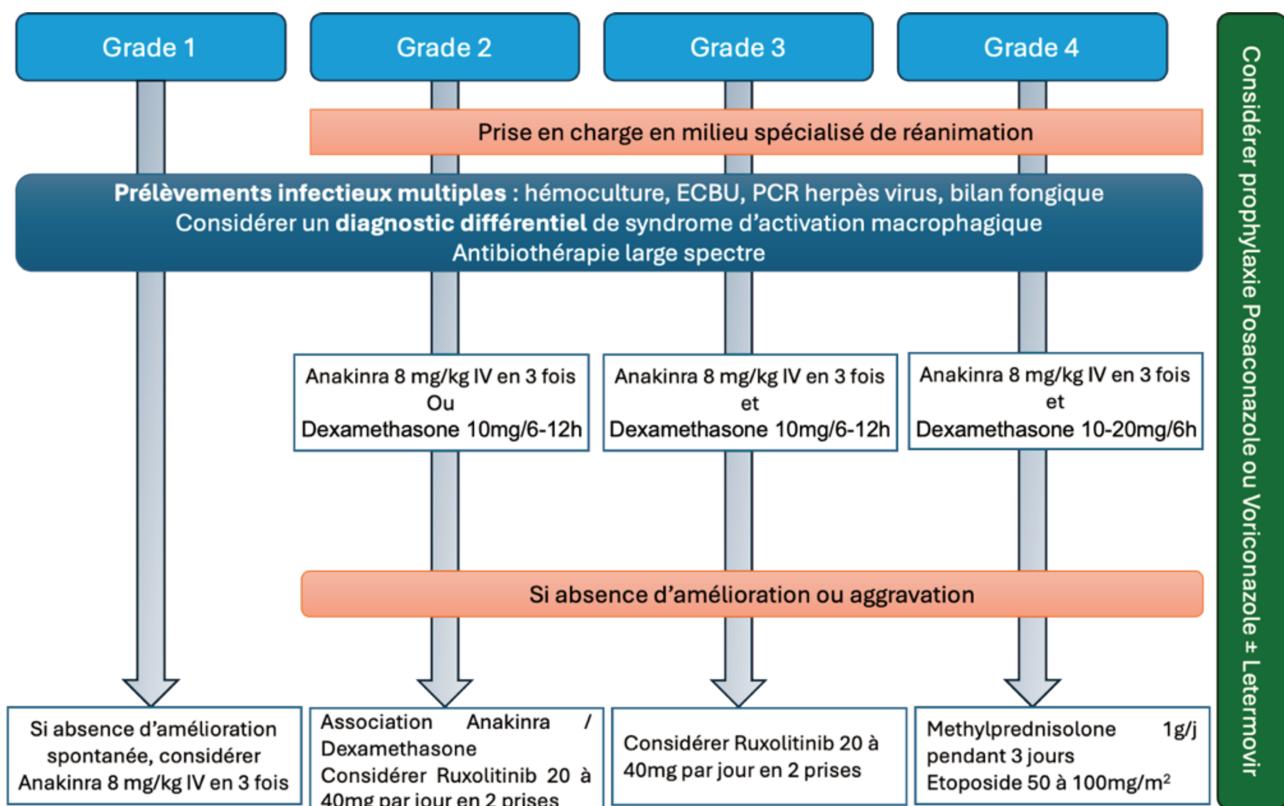
La masse tumorale est l'un des facteurs de risque débattus dans l'échec des CAR-T cells ou comme facteur de risque de toxicité. Il pourrait jouer un rôle clé dans la survenue des IEC-HS. En effet, une masse tumorale élevée conduit à une persistance importante de l'antigène avec un potentiel défaut de cytotoxicité pouvant conduire physiopathologiquement à un IEC-HS^{112,126}. Bien que la masse tumorale des patients avec IEC-HS n'ait pas été évaluée précisément, il est à noter que la maladie de ces patients est progressive avant LD, avec des niveaux de LDH souvent supérieurs à la normale. Pour les patients atteints de LNH-B, la majorité (86,4 %) était au stade III-IV selon la classification d'Ann Arbor, avec une masse ≥ 5 cm pour environ un tiers des cas. Une méthode relativement simple pour évaluer la masse tumorale consiste à déterminer le volume métabolique tumoral total (TMTV) exprimé en cm^3 , à l'aide de la TEP-TDM, permettant ainsi de quantifier le volume tumoral de l'hémopathie. Un TMTV élevé est associé à un pronostic défavorable dans les études sur les lymphomes B diffus à grandes cellules (DLBCL) et est corrélé à un risque accru d'échec des CAR-T cells¹²⁶. Étant donné que la masse tumorale semble être un facteur de risque pour les IEC-HS, il serait pertinent d'examiner rétrospectivement les données de TEP-TDM, pré-LD, de nos patients en collaboration avec le groupe LYSA Imagerie. Les caractéristiques de notre cohorte, comprenant des patients à un stade avancé, réfractaires et avec un profil inflammatoire marqué, pourraient en partie expliquer le taux élevé de rechutes ou de progression et la mauvaise survie observée chez les patients présentant un IEC-HS¹²⁶.

La physiopathologie de l'IEC-HS n'est pas connue, mais nous pouvons facilement comprendre que le traitement par CAR-T cells remplit tous les critères pouvant conduire à un SAM : une expansion de lymphocytes T cytotoxiques, un potentiel défaut de cytotoxicité et une persistance de l'antigène tumoral, s'associant à d'autres facteurs cumulatifs tels que les infections ou l'hémopathie sous-jacente. Certaines études ont observé une expansion accrue des CAR-T cells CD8⁺ par rapport aux CD4⁺ chez les patients développant des IEC-

HS, avec des taux réduits de perforines et de granzymes, suggérant un défaut de cytotoxicité par rapport aux patients présentant uniquement un CRS⁴¹. Le profil cytokinique dans les IEC-HS se distingue par une implication prédominante de l'IL-1 et de l'IFNy, par rapport à l'IL-6^{40,41}. Malheureusement, au sein de notre étude, l'immunophénotypage des CAR-T cells n'a pas pu être réalisé de manière systématique en raison de données manquantes, ce qui limite l'analyse de ces mécanismes. De plus, le dosage régulier des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 et l'IL-6, est rarement effectué en routine clinique. Pour surmonter ces limitations, nous proposons d'inclure un recueil systématique, notamment lors du diagnostic d'IEC-HS, de l'immunophénotypage des CAR-T cells et du dosage des cytokines inflammatoires, dont IL-6, IL-1 et IFNy, dans le cadre du registre DESCAR-T. Cela permettrait non seulement une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, mais aussi une optimisation des approches thérapeutiques, facilitant ainsi une médecine plus précise et personnalisée. Les données suggèrent également que l'orientation thérapeutique devrait cibler préférentiellement les voies de signalisation de l'IFNy et de l'IL-1. En effet, conformément à la littérature ainsi qu'aux résultats de notre étude, des traitements tels que l'Anakinra ou les corticoïdes, voire les inhibiteurs de la voie JAK, semblent plus appropriés que ceux ciblant la voie de l'IL-6. Dans notre cohorte, et comme observé dans d'autres études, les agents bloquant l'IL-6, tels que le Tocilizumab (anti-IL6R), ont montré une efficacité limitée avec un taux de réponse d'environ 40 %, tandis que le Siltuximab (anti-IL6) n'a démontré aucune réponse significative. Ces observations renforcent l'idée que l'IL-1 et l'IFNy sont des cibles thérapeutiques prioritaires dans la gestion des IEC-HS.

L'une des principales interrogations dans la prise en charge des IEC-HS concerne donc l'optimisation de son traitement. Il existe un manque notable de données, tant rétrospectives que prospectives, sur l'efficacité et la tolérance des traitements immunsupresseurs dans ce contexte. Le défi réside dans la recherche d'un équilibre délicat entre plusieurs objectifs

: d'abord, maîtriser les symptômes pour prévenir et contrôler la défaillance multi-viscérale ; ensuite, préserver la viabilité et l'expansion des CAR-T cells sans compromettre leur efficacité ; et enfin, minimiser la toxicité des traitements immunsupresseurs, en particulier en réduisant le risque infectieux. Trouver ce juste milieu est essentiel pour améliorer la prise en charge des patients atteints d'IEC-HS tout en maximisant le bénéfice des CAR-T cells. Pour le premier point, les corticostéroïdes et l'Anakinra, couramment utilisés pour gérer les complications sévères des CAR-T cells, semblent efficaces dans le contrôle des IEC-HS dans la majorité des cas avec un profil de toxicité connu^{44,112,113}. Pour le second point, le pronostic des patients reste défavorable, en grande partie en raison d'un taux élevé de rechute ou de progression, et d'une PFS médiocre, indiquant un contrôle insuffisant de la maladie. Cette situation peut s'expliquer par deux phénomènes interconnectés : une masse tumorale importante et une inflammation plus sévère avant la lymphodéplétion¹²⁶ et l'impact négatif des traitements immunsupresseurs multiples sur l'efficacité des CAR-T cells. En ce qui concerne le troisième point, l'accumulation de traitements immunsupresseurs, combinée aux cytopénies induites par le SAM et/ou la chimiothérapie, conduit à une NRM élevée, en particulier due aux infections. Outre les infections bactériennes, une fréquence augmentée des infections fongiques et virales est observée, telles que l'aspergillose invasive, ou le cytomégalovirus (CMV). Conformément aux recommandations de l'ASTCT, il semble essentiel de débuter des prophylaxies anti-infectieuses dès la détection de l'IEC-HS et encore plus après l'initiation des traitements immunsupresseurs. Il serait pertinent d'évaluer l'impact du letermovir pour la prévention primaire du CMV, des azolés (posaconazole ou voriconazole) pour prévenir l'aspergillose invasive, et d'instaurer rapidement une substitution par immunoglobuline polyvalente à 0,4 g/kg pour prévenir les infections à germes encapsulés. En ce sens, nous proposons un schéma de prise en charge des IEC-HS largement inspiré des recommandations de l'ASTCT ([figure 10](#)). La prise en compte des prophylaxies semble essentielle afin de diminuer la mortalité non liée à la



rechute, actuellement estimée entre 15 et 30%, bien supérieure à celle connue en post-CART cells^{124,125}.

Figure 10. Prise en charge du syndrome d'activation macrophagique associé aux CAR-T cells

Notre étude comporte certaines limites, notamment un effectif restreint de 34 patients et son caractère rétrospectif, ce qui peut entraver la généralisation des résultats et réduire la puissance statistique nécessaire pour identifier des facteurs de risque. Pour approfondir la compréhension des facteurs de risque spécifiques aux IEC-HS, il serait judicieux de mener des études complémentaires sur des cohortes appariées, en incluant des patients ayant présenté un CRS de grade 1-2 ou ≥ 3. Une telle approche comparative permettrait de mieux distinguer les facteurs de risque propres aux IEC-HS par rapport aux CRS, et contribuerait à l'optimisation des stratégies thérapeutiques et à une gestion plus personnalisée des patients traités par CAR-T cells. Une telle approche comparative permettrait de mieux distinguer les facteurs de risque propres aux IEC-HS par rapport aux CRS, et contribuerait

à l'optimisation des stratégies thérapeutiques et à une gestion plus personnalisée des patients sous CAR-T cells et la mise en place d'une médecine de précision en isolant les groupes de patients chez lesquels la balance bénéfice/risque serait maximale.

De plus, l'impact des données manquantes constitue une autre limitation majeure. Certaines informations, telles que la chronologie des lignes utilisées pour traiter l'IEC-HS, l'évaluation des cytopénies (prolongées et/ou tardives) et les besoins transfusionnels, ne sont pas entièrement disponibles dans le registre DESCAR-T. Ces lacunes sont en partie attribuées aux contraintes liées au recueil de données de registre. Cependant, ces points feront l'objet d'une analyse rétrospective afin de mieux comprendre l'efficacité des traitements et l'impact des cytopénies dans cette population de patients.

Enfin, une question majeure qui émerge est celle de la physiopathologie et de la place des patients ayant présenté un SAM « tardif », généralement survenant plus d'un mois après la réinjection des CAR-T cells, au moment de la rechute post-CAR-T cells après une réponse initiale à M1. Nous observons une augmentation des cas de SAM associés aux rechutes de lymphomes, en particulier chez des patients n'ayant jamais développé de SAM associé à leur lymphome avant l'administration des CAR-T cells. Pourtant, la prévalence des SAM associés aux LNH-B reste habituellement rare. Cette augmentation suggère une implication possible du traitement par CAR-T cells dans le développement de SAM lors des rechutes, probablement en lien avec une persistance des CAR-T cells présentant un défaut de cytotoxicité et la réapparition de l'antigène tumoral. Afin d'approfondir cette question, les patients ayant été initialement exclus de l'analyse pour SAM tardif seront réintégrés, et de nouveaux patients identifiés dans le registre DESCAR-T seront ajoutés pour une analyse plus complète. Cela permettra de mieux comprendre le lien entre rechute tumorale, persistance des CAR-T cells et risque de SAM.

En conclusion, notre étude met en évidence que les patients présentant un SAM après traitement par CAR-T cells anti-CD19 ont un taux de rechute ou de progression plus élevé, une survie médiocre et une mortalité non liée à la rechute qui semble supérieure aux données rapportées dans les études précédentes. Ce pronostic sombre met en lumière l'urgence de mener des études prospectives afin de mieux comprendre la physiopathologie de l'IEC-HS et d'optimiser les stratégies thérapeutiques, dans le but de réduire la morbi-mortalité et d'améliorer la prise en charge de cette complication potentiellement fatale.

REFERENCES

- 1 Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020; **34**: 101515.
- 2 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet* 2014; **383**: 1503–1516.
- 3 Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology* 2019; **58**: 5–17.
- 4 Henter J-I, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; **48**: 124–131.
- 5 Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A et al. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. *Am J Clin Pathol* 2016; **145**: 862–870.
- 6 Ambruso DR, Hays T, Zwartjes WJ, Tubergen DG, Favara BE. Successful treatment of lymphohistiocytic reticulosclerosis with phagocytosis with epipodophyllotoxin VP 16-213. *Cancer* 1980; **45**: 2516–2520.
- 7 Johnson TS, Terrell CE, Millen SH, Katz JD, Hildeman DA, Jordan MB. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Immunol Baltim Md* 1950 2014; **192**: 84–91.
- 8 Trottestam H, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011; **118**: 4577–4584.
- 9 Meng G, Wang Y, Wang J, Wang Z. The DEP regimen is superior to the HLH-1994 regimen as first-line therapy for lymphoma-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk Lymphoma* 2021; **62**: 854–860.
- 10 Wang Y, Huang W, Hu L, Cen X, Li L, Wang J et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2015; **126**: 2186–2192.
- 11 Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, Bockenstedt P, Campagnaro E, Devata S et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol* 2019; **6**: e630–e637.
- 12 Keenan C, Nichols KE, Albeituni S. Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2021; **12**: 614704.
- 13 Ono R, Ashiarai M, Hirabayashi S, Mizuki K, Hosoya Y, Yoshihara H et al. Ruxolitinib for hematopoietic cell transplantation-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2021; **113**: 297–301.
- 14 Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, Bockenstedt P, Campagnaro E, Devata S et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol* 2019; **6**: e630–e637.
- 15 Bami S, Vagrecha A, Soberman D, Badawi M, Cannone D, Lipton JM et al. The use of anakinra in the treatment of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2020; **67**: e28581.
- 16 Naymagon L. Anakinra for the treatment of adult secondary HLH: a retrospective experience. *Int J Hematol* 2022; **116**: 947–955.
- 17 Summerlin J, Wells DA, Anderson MK, Halford Z. A Review of Current and Emerging Therapeutic Options for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Ann Pharmacother* 2023; **57**: 867–879.
- 18 Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, Behrens EM, Cron RQ. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatol Oxf Engl* 2011; **50**: 417–419.

- 19 Durand M, Troyanov Y, Laflamme P, Gregoire G. Macrophage activation syndrome treated with anakinra. *J Rheumatol* 2010; **37**: 879–880.
- 20 Cheloff AZ, Al-Samkari H. Emapalumab for the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Drugs Today Barc Spain* 1998 2020; **56**: 439–446.
- 21 Garonzi C, Chinello M, Cesaro S. Emapalumab for adult and pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; **14**: 527–534.
- 22 Locatelli F, Jordan MB, Allen C, Cesaro S, Rizzari C, Rao A et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med* 2020; **382**: 1811–1822.
- 23 Filipovich AH, Chandrakasan S. Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; **29**: 895–902.
- 24 Latour S, Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: Lessons from genetic diseases. *Immunol Rev* 2019; **291**: 174–189.
- 25 Bloch C, Jais JP, Gil M, Boubaya M, Lepelletier Y, Bader-Meunier B et al. Severe adult hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLHa) correlates with HLH-related gene variants. *J Allergy Clin Immunol* 2024; **153**: 256–264.
- 26 de Kerguenec C, Hillaire S, Molinié V, Gardin C, Degott C, Erlinger S et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 852–857.
- 27 Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; **12**: 435–444.
- 28 Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2014; **66**: 3160–3169.
- 29 Gavand P-E, Serio I, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Carvelli J, Dossier A et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun Rev* 2017; **16**: 743–749.
- 30 Redjoul R, Toma A, Hicheri Y, El Maaroufi H, Maertens J, Vigouroux S et al. Hemophagocytic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: more a graft rejection than an infectious process? *Eur J Haematol* 2012; **88**: 458–460.
- 31 Abe Y, Choi I, Hara K, Matsushima T, Nishimura J, Inaba S et al. Hemophagocytic syndrome: a rare complication of allogeneic nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; **29**: 799–801.
- 32 Ishikawa J, Maeda T, Miyazaki T, Manabe N, Honda S, Nishiura T et al. Early onset of hemophagocytic syndrome following allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 2000; **72**: 243–246.
- 33 Ishida H, Yoshida H, Yoshihara T, Ito M, Morimoto A. Origin of macrophages involved in the development of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-associated hemophagocytic syndrome: observations on a patient with juvenile myelomonocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2007; **40**: 701–703.
- 34 Abdelkefi A, Jamil WB, Torjman L, Ladeb S, Ksouri H, Lakhal A et al. Hemophagocytic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective observational study. *Int J Hematol* 2009; **89**: 368–373.
- 35 Takagi S, Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Tsuji M et al. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. *Br J Haematol* 2009; **147**: 543–553.
- 36 Jaiswal SR, Chakrabarti A, Chatterjee S, Bhargava S, Ray K, Chakrabarti S. Hemophagocytic syndrome following haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Int J Hematol* 2016; **103**: 234–242.
- 37 Gower N, Coiteux V, Srour M, Magro L, Chauvet P, Terriou L et al. Haemophagocytic

lymphohistiocytosis following allogeneic hematopoietic cell transplantation from mismatched unrelated donors associated with low CD34 and CD3 cell counts in the graft. *Bone Marrow Transplant* 2022; **57**: 658–660.

38 Tudesq J-J, Yakoub-Agha M, Bay J-O, Courbon C, Paul F, Picard M et al. [Management of cytokine release syndrome and macrophage activation syndrome following CAR-T cell therapy: Guidelines from the SFGM-TC]. *Bull Cancer (Paris)* 2023; **110**: S116–S122.

39 Major A, Collins J, Craney C, Heitman AK, Bauer E, Zerante E et al. Management of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) associated with chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy using anti-cytokine therapy: an illustrative case and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2021; **62**: 1765–1769.

40 Zu C, Wu S, Zhang M, Wei G, Xu H, Cui J et al. A distinct cytokine network distinguishes chimeric antigen receptor T cell (CAR-T)-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like toxicity (carHLH) from severe cytokine release syndrome following CAR-T therapy. *Cytotherapy* 2023; : S1465324923009854.

41 Lichtenstein DA, Schischlik F, Shao L, Steinberg SM, Yates B, Wang H-W et al. Characterization of HLH-like manifestations as a CRS variant in patients receiving CD22 CAR T cells. *Blood* 2021; **138**: 2469–2484.

42 Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, Greco R, Badoglio M, Labopin M et al. Diagnosis and Management of Secondary HLH/MAS Following HSCT and CAR-T Cell Therapy in Adults: A Review of the Literature and a Survey of Practice Within EBMT Centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol* 2020; **11**: 524.

43 Martín-Rojas RM, Gómez-Centurión I, Bailén R, Bastos M, Diaz-Crespo F, Carbonell D et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS) following treatment with tisagenlecleucel. *Clin Case Rep* 2022; **10**: e05209.

44 Hines MR, Knight TE, McNerney KO, Leick MB, Jain T, Ahmed S et al. Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome. *Transplant Cell Ther* 2023; **29**: 438.e1–438.e16.

45 Zhang Q, Wang L, Zhou D, Zhu L, Li L, Xie W et al. Clinical features and prognostic analysis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: A report of 139 cases. *Oncol Lett* 2022; **25**: 13.

46 Xu H, Xu X, Cui G, Fang J, Chen W, Xue M et al. Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis With Epstein-Barr Virus-Associated Transformed Follicular Lymphoma: A Case Report and Literature Review. *Front Oncol* 2021; **11**: 681432.

47 Lindholm KE, Ewalt MD. Hemophagocytic syndrome-associated intravascular large B-cell lymphoma. *Blood* 2020; **135**: 2432.

48 Cheng J-W, Li J-H. Intravascular Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2023; **389**: 2188.

49 Wen J, Xu J, Ji J, Zhang W, Zheng Q, Liu T et al. Intravascular large B-cell lymphoma as a covert trigger for hemophagocytic lymphohistiocytosis complicated with capillary leak syndrome: a case report and literature review. *Front Immunol* 2024; **15**: 1403376.

50 Moritake H, Kamimura S, Nunoi H, Nakayama H, Suminoe A, Inada H et al. Clinical characteristics and genetic analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a Japanese retrospective study by the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group. *Int J Hematol* 2014; **100**: 70–78.

51 Singh A, Dawman L, Seth R. Malignancy associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *J Cancer Res Ther* 2018; **14**: 559.

52 Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2002; **346**: 235–242.

53 Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; **386**: 351–363.

54 Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M et al. Aggressive conventional

chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2002; **359**: 2065–2071.

55 Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1540–1545.

56 Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; **130**: 1800–1808.

57 Carbone A, Roulland S, Gloghini A, Younes A, von Keudell G, López-Guillermo A et al. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primer* 2019; **5**: 83.

58 Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haïoun C, Moreau P et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1997; **15**: 1110–1117.

59 Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019; **37**: 2815–2824.

60 Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 2013; **381**: 1203–1210.

61 Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 2018; **379**: 934–947.

62 Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquieres H, Nicolas E, Thompson CA et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019; **37**: 144–152.

63 Armitage JO, Longo DL. Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; **386**: 2495–2506.

64 Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet Lond Engl* 2016; **388**: 565–575.

65 Hermine O, Jiang L, Walewski J, Bosly A, Thieblemont C, Szymczyk M et al. High-Dose Cytarabine and Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-Up of the Randomized Mantle Cell Lymphoma Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 2023; **41**: 479–484.

66 Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH et al. Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2012; **367**: 520–531.

67 Sarkozy C, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Damaj G et al. Long-Term Follow-Up of Rituximab Maintenance in Young Patients With Mantle-Cell Lymphoma Included in the LYMA Trial: A LYSA Study. *J Clin Oncol* 2024; **42**: 769–773.

68 Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; **369**: 507–516.

69 Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton K et al. Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. *Br J Haematol* 2023; **202**: 749–759.

70 Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Lond Engl* 2020; **395**: 1146–1162.

71 Chang JH-C, Poppe MM, Hua C-H, Marcus KJ, Esiashvili N. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr*

- 72 Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2020; **105**: 2524–2539.
- 73 Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP* 2010; **19**: 173–181.
- 74 Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; **36**: 1720–1748.
- 75 Dworzak MN, Buldini B, Gaipa G, Ratei R, Hrusak O, Luria D et al. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2018; **94**: 82–93.
- 76 Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; **378**: 439–448.
- 77 Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet Lond Engl* 2021; **398**: 491–502.
- 78 Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2023; **41**: 555–567.
- 79 Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet Lond Engl* 2020; **396**: 839–852.
- 80 Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021; **22**: 1403–1415.
- 81 Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2023; **141**: 2307–2315.
- 82 Eshhar Z. Tumor-specific T-bodies: towards clinical application. *Cancer Immunol Immunother CII* 1997; **45**: 131–136.
- 83 Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; **90**: 720–724.
- 84 Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013; **368**: 1509–1518.
- 85 Laetsch TW, Maude SL, Rives S, Hiramatsu H, Bittencourt H, Bader P et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2023; **41**: 1664–1669.
- 86 Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther* 2017; **25**: 285–295.
- 87 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* 2017; **377**: 2531–2544.
- 88 Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan PM, Miklos DB et al. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2021; **5**: 4149–4155.

- 89 Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; **386**: 640–654.
- 90 Westin Jason R., Oluwole Olalekan O., Kersten Marie José, Miklos David B., Perales Miguel-Angel, Ghobadi Armin et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2023; **389**: 148–157.
- 91 Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 2022; **399**: 2294–2308.
- 92 Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood* 2023; **141**: 1675–1684.
- 93 Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; **386**: 629–639.
- 94 Chavez JC, Dickinson M, Munoz JL, Ulrickson ML, Thieblemont C, Oluwole OO et al. 3-Year Analysis of ZUMA-12: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) As First-Line Therapy in Patients with High-Risk Large B-Cell Lymphoma (LBCL). *Blood* 2023; **142**: 894–894.
- 95 Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2020; **382**: 1331–1342.
- 96 Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton K et al. Indirect treatment comparison of brexucabtagene autoleucel (ZUMA-2) versus standard of care (SCHOLAR-2) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2024; **65**: 14–25.
- 97 Herbaux C, Bret C, Bachy E, Bories P, Di Blasi R, Cuffel A et al. Brexucabtagene autoleucel in relapsed or refractory mantle cell lymphoma, intention-to-treat use in the DESCAR-T registry. *Haematologica* 2024. doi:10.3324/haematol.2023.284786.
- 98 Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J et al. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. *Blood* 2024; **143**: 1713–1725.
- 99 Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022; **28**: 325–332.
- 100 Salles G, Schuster SJ, Dreyling M, Fischer L, Kuruvilla J, Patten PEM et al. Efficacy comparison of tisagenlecleucel vs usual care in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood Adv* 2022; **6**: 5835–5843.
- 101 Ghione P, Palomba ML, Patel AR, Bobillo S, Deighton K, Jacobson CA et al. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood* 2022; **140**: 851–860.
- 102 Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022; **23**: 91–103.
- 103 Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, Epperla N, Ulrickson M, Bachy E et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood* 2024; **143**: 496–506.
- 104 Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, Martin Garcia-Sancho A, Reguera Ortega JL, Kuruvilla J et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med* 2024. doi:10.1038/s41591-024-02986-9.
- 105 Flinn IW, Jacobson CA, Nastoupil LJ, Morschhauser F, Davies A, Buske C et al. ZUMA-22: A phase

3, randomized controlled study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) versus standard-of-care therapy in patients with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol* 2023; **41**: TPS7579–TPS7579.

106 Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med* 2018; **24**: 731–738.

107 Norelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med* 2018; **24**: 739–748.

108 Rice J, Nagle S, Randall J, Hinson HE. Chimeric Antigen Receptor T Cell-Related Neurotoxicity: Mechanisms, Clinical Presentation, and Approach to Treatment. *Curr Treat Options Neurol* 2019; **21**: 40.

109 Gazeau N, Liang EC, Wu QV, Voutsinas JM, Barba P, Iacoboni G et al. Anakinra for Refractory Cytokine Release Syndrome or Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Transplant Cell Ther* 2023; **29**: 430–437.

110 Picard M, Sterin A, Bay J-O, Courbon C, Moreau A-S, Paul F et al. [Management of neurotoxicity following CAR-T cell therapy: Recommendations of the SFGM-TC]. *Bull Cancer (Paris)* 2023; **110**: S123–S131.

111 Hines MR, Keenan C, Maron Alfaro G, Cheng C, Zhou Y, Sharma A et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like toxicity (carHLH) after CD19-specific CAR T-cell therapy. *Br J Haematol* 2021; **194**: 701–707.

112 McNerney KO, Si Lim SJ, Ishikawa K, Dreyzin A, Vatsayan A, Chen JJ et al. HLH-like toxicities predict poor survival after the use of tisagenlecleucel in children and young adults with B-ALL. *Blood Adv* 2023; **7**: 2758–2771.

113 Khurana A, Rosenthal AC, Mohty R, Gaddam M, Bansal R, Hathcock MA et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy associated hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome: clinical presentation, outcomes, and management. *Blood Cancer J* 2024; **14**: 136.

114 Ayuketang FA, Jäger U. Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) and HLH. In: Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H (eds). *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*. Springer: Cham (CH), 2022 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584171/> (accessed 28 Aug2023).

115 Halyabar O, Chang MH, Schoettler ML, Schwartz MA, Baris EH, Benson LA et al. Calm in the midst of cytokine storm: a collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; **17**: 7.

116 Kennedy VE, Wong C, Huang C-Y, Kambhampati S, Wolf J, Martin TG et al. Macrophage activation syndrome-like (MAS-L) manifestations following BCMA-directed CAR T cells in multiple myeloma. *Blood Adv* 2021; **5**: 5344–5348.

117 Porter TJ, Lazarevic A, Ziggas JE, Fuchs E, Kim K, Byrnes H et al. Hyperinflammatory syndrome resembling haemophagocytic lymphohistiocytosis following axicabtagene ciloleucel and brexucabtagene autoleucel. *Br J Haematol* 2022; **199**: 720–727.

118 Hashmi H, Bachmeier C, Chavez JC, Song J, Hussaini M, Krivenko G et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis has variable time to onset following CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy. *Br J Haematol* 2019; **187**: e35–e38.

119 Ahmed S, furqan fateeha, Strati P, Westin J, Fayad L, Hagemeister FB et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in patients with large B-cell lymphoma treated with standard of care (SOC) axicabtagene ciloleucel (Axi-cel). *J Clin Oncol* 2020; **38**: 8057–8057.

120 Kim DW, Bukhari A, Lutfi F, Zaffaroni F, Merechi F, Mustafa Ali MK et al. Low utility of the H-Score and HLH-2004 criteria to identify patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis after CAR-T cell therapy for relapsed/refractory diffuse large B-Cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2022; **63**: 1339–1347.

121 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* 2018; **15**: 47–62.
- 122 Wehrli M, Gallagher K, Chen Y-B, Leick MB, McAfee SL, El-Jawahri AR et al. Single-center experience using anakinra for steroid-refractory immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). *J Immunother Cancer* 2022; **10**: e003847.
- 123 Strati P, Ahmed S, Furqan F, Fayad LE, Lee HJ, Iyer SP et al. Prognostic impact of corticosteroids on efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Blood* 2021; **137**: 3272–3276.
- 124 Cordas Dos Santos DM, Tix T, Shouval R, Gafter-Gvili A, Alberge J-B, Cliff ERS et al. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nat Med* 2024. doi:10.1038/s41591-024-03084-6.
- 125 Lemoine J, Bachy E, Cartron G, Beauvais D, Gastinne T, Di Blasi R et al. Nonrelapse mortality after CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma: a LYSA study from the DESCAR-T registry. *Blood Adv* 2023; **7**: 6589–6598.
- 126 Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, Tessoulin B, Rossi C, D'Aveni-Piney M et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020; **4**: 5607–5615.
- 127 Vic S, Thibert J-B, Bachy E, Cartron G, Gastinne T, Morschhauser F et al. Transfusion needs after CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma: predictive factors and outcome (a DESCAR-T study). *Blood Adv* 2024; **8**: 1573–1585.
- 128 Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2022; **28**: 2145–2154.

Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes traditionnels.

Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pairs.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

AUTEUR(E) : Nom : GOWER

Prénom : Nicolas

Date de soutenance : 18 octobre 2024 à 16h

Titre de la thèse : Syndrome d'activation macrophagique après traitement par CAR-T cells anti-CD19 dans les leucémies aigues lymphoblastiques B et les lymphomes non-Hodgkiniens B : une étude du registre français DESCAR-T

Thèse - Médecine - Lille « 2024 »

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Hématologie

Mots-clés : CAR-T cells, SAM, LAL, LNH, DESCAR-T

Résumé : Les CAR-T cells anti-CD19 représentent une avancée révolutionnaire dans le traitement des hémopathies malignes B. Cependant, cette thérapie est associée à des complications potentiellement graves, telles que le CRS et l'ICANS. En revanche, les données sur les syndromes d'activation macrophagique liés aux CAR-T cells (IEC-HS) restent limitées. A partir du registre français DESCAR-T, nous avons décrit les caractéristiques clinico-biologiques et la survie des patients ayant présenté un IEC-HS. Bien que rares, les IEC-HS touchent environ 1 % des patients atteints de LNH-B et 8 % de ceux atteints de LAL-B. Contrairement au CRS, les IEC-HS surviennent généralement plus tardivement, autour du 7^{ème} jour, et se distinguent par des cytopénies sévères et une hyperferritinémie extrême ($> 10\,000 \mu\text{g/L}$). L'IEC-HS entraînent des complications graves, souvent fatales, et nécessitent une prise en charge en réanimation en raison de défaillances multi-viscérales. Malgré des améliorations dans la prise en charge et l'efficacité relative des traitements, les patients atteints d'IEC-HS ont un pronostic sombre, avec un taux de mortalité de 74 % et une OS à un an de 22 % pour les LNH-B et de 46 % pour les LAL-B, bien inférieures aux attentes. Cette faible survie s'explique en partie par un taux élevé de progression de la maladie, ainsi qu'un taux de mortalité non lié aux rechutes de 28 %, environ quatre fois supérieur aux données publiées. Ces résultats soulignent la nécessité d'une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des IEC-HS et d'une optimisation des stratégies de prise en charge. L'objectif est d'améliorer la survie des patients tout en limitant l'inactivation des CAR-T cells et l'aggravation de l'immunodépression, responsable d'infections sévères, dues aux traitements immunosuppresseurs.

Composition du Jury :

Président : Pr Thierry FACON

Assesseurs :

- Dr David BEAUV AIS
- Dr Louis TERRIOU

Directeur de thèse : Pr Franck MORSCHHAUSER