



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Complications infectieuses post CAR-T cells anti BCMA

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2025 à 16h
au Pôle Formation

Par Julie ROGALSKI

JURY

Président :

Monsieur le Professeur YAKOUB-AGHA Ibrahim

Assesseurs :

Monsieur le Professeur FAURE Emmanuel

Monsieur le Professeur MANIER Salomon

Madame le Docteur DEMARET Julie

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur CHAUVET Paul

AVERTISSEMENT

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

LISTE DES ABREVIATIONS

MM : myélome multiple

CRAB : hyperCalcémie, insuffisance Rénale, une Anémie et une atteinte osseuse

DFG : débit de filtration glomérulaire

TEP : tomodesitométrie à émissions de positons

CLL : chaines légères libres

EPO : erythropoïétine

SMD : syndrome myélodysplasique

Ig : immunoglobulines

Nk : natural-killer

Fas-L : Fas-ligand

TRAIL : tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand

MBL2 : mannan-binding lectin encoding

sBCMA : Antigène soluble des cellules B matures

ADCs : Anticorps monoclonal conjugué avec un agent cytotoxique

BiTEs : bispecific T cell engager

CAR : récepteur antigénique chimérique

CMF : cytométrie en flux

MRD : maladie résiduelle minimale

RC : réponse complète

RCs : réponse complète stringeante

TBRP : très bonne réponse partielle

EPS : electrophorèse des protéines sériques

RP : réponse partielle

MS : maladie stable

MP : maladie progressive

TCR : récepteur des lymphocytes T

scFv : fragment variable de la chaine simple

SSP : survie sans progression

SAM : syndrome d'activation macrophagiques

G-CSF : facteur de croissance lignée granulocytaire

TPO : analogues du récepteur de la thrombopoïétine

CSH : cellules souches hématopoïétiques

LT : lymphocyte T

LB : lymphocyte B

Nk : natural killer

ILC : infection liée au catheter

TLR : récepteur de type Toll

TGF beta : facteur de croissance transformant-beta

EBMT : European bone marrow transplantation

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée

OR : odds ratio

SG : survie globale

Pc5.5 : phycoérythrinecyanine

PE : phycoérythrine

EDTA : acide éthylènediaminetétraacétique

ISS : International Scoring System

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

LAL-B : leucémie aiguë lymphoblastique B

MUC-1 : mucine-1

MAPK : protéine-kinases activées par mitogène

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I) MYÉLOME MULTIPLE	1
1) Histoire	1
2) Définition	1
3) Épidémiologie	2
4) Aspects cliniques	2
5) Diagnostic	3
5.1) <i>Myélome multiple</i>	3
5.2) <i>Autres proliférations plasmocytaires</i>	3
6) Complications classiques du myélome	5
6.1) <i>Complications osseuses et rénales</i>	5
6.2) <i>Cytopénies</i>	5
7) Complications infectieuses du myélome	7
7.1) <i>Épidémiologie</i>	7
7.2) <i>Modifications immunitaires</i>	7
7.3) <i>Facteurs de risque et description des infections</i>	9
7.4) <i>Stimulation des cellules tumorales par l'infection</i>	10
8) Traiter le myélome	11
8.1) <i>Les traitements disponibles</i>	11
8.2) <i>La réponse aux traitements</i>	11
II) LA CIBLE BCMA	13
III) CAR-T CELLS	15
1) Généralités	15
2) L'histoire des CAR-T cells	15
3) Étapes nécessaires avant le traitement par CAR-T cells	16
3.1) <i>Production</i>	16
3.2) <i>La lymphodéplétion</i>	17
4) Indications et place thérapeutique dans le myélome multiple	18
5) Principales complications des CAR-T cells hors infections	19

5.1) CRS	19
5.2) ICANS	20
5.3) Cytopénies	22
6) Complications infectieuses des CAR-T cells anti BCMA	24
6.1) Généralités	24
6.2) Épidémiologie	24
6.3) Facteurs de risque et reconstitution immunitaire	25
6.4) Description des infections	26
6.5) Prévention	27
7) Efficacité des CAR-T anti BCMA	28
7.1) Ide-cel	28
7.2) Cilta-cel	29
7.3) Comparaison entre Cilta-cel et Ide-cel	29
8) Rationnel et objectifs de l'étude	30
METHODE	31
I) PATIENTS ET ÉTUDE	31
II) VARIABLES ÉTUDIÉES	32
1) Facteurs de risque d'infections	32
2) Description des infections	32
3) Reconstitution immunitaire	33
4) Immunophénotypage des CAR-T cells	34
5) Rechute	35
III) ANALYSES STATISTIQUES	36
RESULTATS	37
I) CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	37
II) COMPLICATIONS INFECTIEUSES	40
1) Description des infections	40
2) Facteurs de risque d'infections	45
3) Facteurs de risque d'infections hospitalisées	46
4) Risque infectieux selon la reconstitution immunitaire	48
5) Supplémentation en Immunoglobulines	49

III) RECHUTE	50
1) Reconstitution immunitaire et rechute	51
DISCUSSION	52
1) Complications infectieuses	52
2) Risque de rechute	57
3) Limites de l'étude	58
CONCLUSION	59
INDEX - TABLEAUX ET FIGURES	60
REFERENCES	61
ANNEXES	65

INTRODUCTION

I) Myélome multiple

1) Histoire

Le myélome multiple (MM) est une maladie ancienne, dont les premiers cas ont été décrits dans les années 1840 par Samuel SOLLY.

Le premier cas concernait Sarah NEWBURY, une patiente de 39 ans, femme au foyer, qui avait développé des douleurs dorsales intenses et une asthénie, puis qui avait présenté par la suite une évolution vers des fractures du fémur, du radius et de l'ulna.

La prise en charge avait consisté en une perfusion d'écorce d'orange, une pilule de rhubarbe, des opiacés ainsi que du vin, de l'arrow-root et une côtelette de mouton d'après Thomas MOEHLER et Hartmut GOLDSCHMIDT. (1) Depuis, la description de cette pathologie et les thérapeutiques ont fortement évolué.

2) Définition

Le myélome multiple correspond à une prolifération clonale des plasmocytes au niveau médullaire entraînant une augmentation anormale des immunoglobulines monoclonales. À noter que le myélome multiple est précédé d'un état précurseur, d'une phase pré-tumorale, appelée gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) correspondant à une phase asymptomatique pouvant évoluer ou non vers le MM. Cette évolution vers le MM est sous-tendue par des changements génomiques et immunitaires ainsi que des modifications du micro-environnement tumoral. (2-3)

Il existe aussi un état intermédiaire, nommé myélome multiple indolent (SMM, smoldering multiple myeloma), où est retrouvée une plasmocytose médullaire entre 10% et 60% et ne présentant donc ni critères CRAB ni critères SLIM-CRAB (critères détaillés plus tardivement).

3) Épidémiologie

De nos jours, le MM, bien que décrit comme une maladie rare, est le 2e cancer hématologique le plus fréquent. (4-5) L'incidence en Europe est estimée à 4,5 à 6/100 000/an (5) et c'est une maladie dont le diagnostic est fait après 65 ans dans 60% des cas et dans moins de 15% chez des sujets de moins de 55 ans. L'âge médian est d'environ 69 ans avec une prédominance masculine. (3)

Quant à la prévalence de la MGUS qui est probablement sous-estimée de part son caractère asymptomatique et l'absence de recommandations de dépistage systématique, elle serait de 2 à 4% chez les plus de 50 ans et de plus de 5% chez les plus de 70 ans (6). On dit que le risque d'évolution de la MGUS vers le MM est d'environ 1% par an. (7) Concernant le SMM, le risque d'évolution est plus important et est de 10% par an dans les 5 premières années puis décroît ensuite.

4) Aspects cliniques

Le diagnostic de MM peut être suspecté devant plusieurs symptômes tels que les douleurs osseuses ou une asthénie franche avec perte de poids. Cependant, il est dans la plupart des cas asymptomatique et le diagnostic est établi sur des critères biologiques ou d'imagerie.

5) Diagnostic

5.1) Myélome multiple

Il existe des critères permettant de poser le diagnostic de MM à savoir : l'existence d'un clone plasmocytaire dans la moelle supérieur ou égale à 10% ou une biopsie osseuse en faveur de la maladie ou présence d'un plasmocytome extramédullaire ainsi qu'un ou plusieurs des critères suivants (5) :

Mise en évidence d'un dommage d'organe qui peut être attribué à la prolifération plasmocytaire spécifiquement avec :

- Hypercalcémie avec un taux $> 0,25\text{mmol/L}$ de la limite haute
- Insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire $< 40\text{mL/min}$ ou un dosage de la créatinine $> 177\mu\text{mol/L}$
- Anémie avec une baisse de l'hémoglobine de 2 points sous la norme basse ou une hémoglobine $< 10\text{g/dL}$
- Lésions osseuses dont une ou plusieurs sont ostéolytiques, visualisées sur radiographie, scanner ou TEP-TDM

Ces atteintes sont regroupées sous l'acronyme CRAB associant donc une hyper**C**alcémie, une insuffisance **R**énale, une **A**némie et une atteinte osseuse (**B**ones).

À ces critères s'associent aussi les critères SlimCRAB :

- $\geq 60\%$ de plasmocytes clonaux dans la moelle osseuse.
- Rapport des chaînes légères sériques libres impliquées/non impliquées ≥ 100 (le taux de chaînes légères libres impliquées doit être $\geq 100\text{ mg/l}$).
- Au moins une lésion focale d'au moins 5 mm sur les examens d'imagerie par résonance magnétique.

5.2) Autres proliférations plasmocytaires

Dans le cadre des proliférations plasmocytaires, on retrouve aussi d'autres pathologies comme le plasmocytome solitaire et la leucémie à plasmocytes.

Le plasmocytome solitaire est une tumeur plasmocytaire caractérisée par une prolifération localisée des cellules tumorales présentant un risque d'évolution vers le MM. La prolifération est essentiellement au niveau osseux mais peut aussi être extra-médullaire.

L'âge médian du diagnostic est de 55 ans, soit plus jeune que le MM. Le diagnostic est retenu si le pourcentage de plasmocytes clonaux intra-médullaire est inférieur à 10%, s'il n'existe aucune lésion classante MM sur les imageries et s'il n'existe aucune atteinte d'organe. (8)

La leucémie à plasmocytes peut être de 2 types : primaire ou secondaire (à un diagnostic de MM). En Europe, l'incidence brute de cette hémopathie est de 0,4 pour un million et représente 0,5% des cas de MM. (9)

Les critères diagnostics initiaux de Kyle datant de 1974 comprenaient la présence d'une plasmocytose circulante d'au moins 20% ou supérieure à 2000/mm³ en valeur absolue. Cependant, selon l'IMWG et les nouvelles révisions de la définition parues en 2021, la leucémie à plasmocytes primaire est maintenant définie par la présence d'au moins 5% de plasmocytes circulants dans le sang périphérique chez les patients présentant un MM symptomatique par ailleurs. (10)

6) Complications classiques du myélome

Le myélome multiple présente un risque de complications pouvant engendrer notamment des complications osseuses, une hypercalcémie, une atteinte rénale, des cytopénies et des infections pouvant franchement altérer la qualité de vie des patients. En plus de ces complications classiques, il existe aussi des complications infectieuses liées à la maladie dont la description sera réalisée plus loin dans la thèse.

6.1) Complications osseuses et rénales

Il faut savoir qu'environ la moitié des patients atteints d'un MM connaîtront des événements osseux tels qu'une compression médullaire et des fractures pathologiques. Cela n'est pas sans conséquences car ces événements augmentent le risque de mortalité de 20 à 40%. Ces complications sont dues à un déséquilibre induit par les cellules tumorales entre la résorption osseuse via les ostéoclastes et la formation osseuse via les ostéoblastes, résultant en un environnement favorable à la résorption osseuse. (11) Cette ostéolyse peut aussi engendrer l'hypercalcémie retrouvée fréquemment dans le MM.

La principale raison avancée pour la dysfonction rénale dans le cadre du MM est la surproduction d'immunoglobulines toxiques pour le rein. Concernant les causes liées aux Ig, la néphropathie à cylindres (CAST nephropathy) est la plus fréquente (40 à 63%) suivie de la maladie de dépôts de chaînes légères (20-25%) et de l'amylose (15-35%). (12) Les causes non reliées aux Ig comprennent notamment l'atteinte rénale dans le cadre d'hypercalcémie (2ème cause d'atteinte rénale dans le MM), les infections, l'hypovolémie, les médicaments néphrotoxiques ou l'utilisation de produits de contraste.

6.2) Cytopénies

Chez les patients atteints d'un MM, l'anémie normochrome normocytaire est la cytopénie la plus fréquente, du moins lors du diagnostic, puisqu'elle touche au moins deux tiers des patients. (13) Les mécanismes responsables de cette baisse de l'hémoglobine peuvent être multiples et imbriqués ; on y retrouve le déficit plus ou moins relatif en érythropoïétine (EPO) (notamment si la fonction rénale est altérée par la maladie) ou les effets myélosuppresseurs des chimiothérapies utilisées, par exemple.

De plus, les plasmocytes tumoraux peuvent induire l'apoptose de la population érythroïde au sein de la moelle osseuse via la régulation positive dans les cellules malignes de Fas-L et de TRAIL. (14) Une pancytopenie peut être expliquée par un envahissement important de la moelle osseuse par les plasmocytes tumoraux, un effet secondaire de l'utilisation des chimiothérapies ou anti-microbiens, une infection en cours ou des carences vitaminiques. (15)

L'homéostasie immunitaire étant perturbée par l'expansion médullaire plasmocytaire, il en résulte une neutropénie, une altération des lymphocytes et une hypogammaglobulinémie, tout cela augmentant la susceptibilité aux infections. (16)

7) Complications infectieuses du myélome

7.1) Épidémiologie

La survenue d'infections constitue la principale cause de mortalité chez les patients atteints de MM. Dans une étude menée par Bradley M. AUGUSTSON *et al.*, sur 3107 patients en Grande-Bretagne, 45% des décès étaient attribuables à une infection. (17) De plus, une étude suédoise récente publiée en 2025 (18) met en évidence un risque multiplié par 5 de contracter une infection bactérienne chez les patients atteints d'un MM, multiplié par 6 pour les infections virales et par 7 pour les infections fongiques.

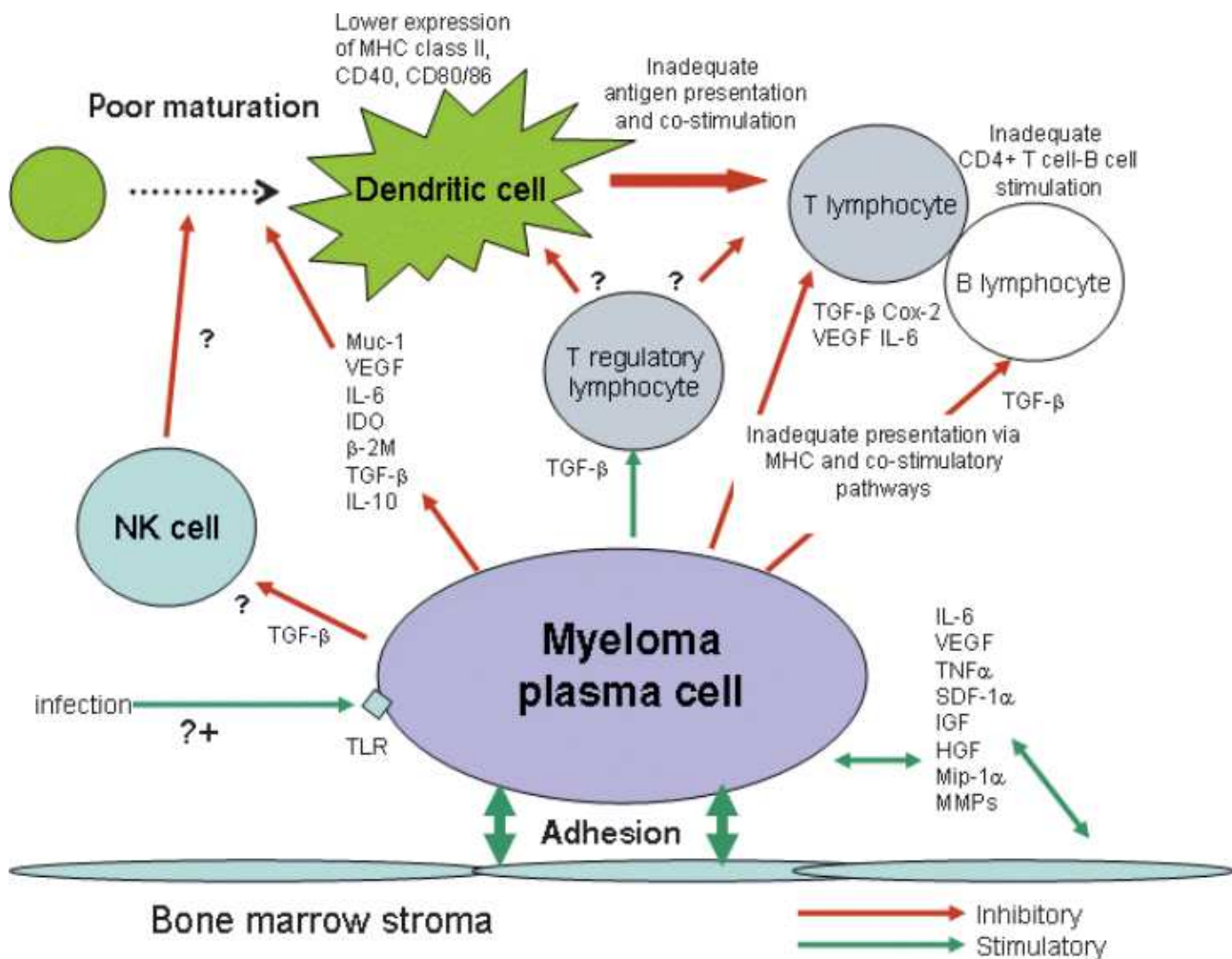
Il existe des infections bactériennes dont le risque est spécifiquement majoré (18) : la méningite (risque multiplié par 21), la bactériémie (risque multiplié par 9), la pneumonie (risque multiplié par 8), l'endocardite (risque multiplié par 5), l'ostéomyélite (risque multiplié par 2,6), la cellulite (risque multiplié par 3,5) et enfin la pyélonéphrite (risque multiplié par 2,5).

Les infections virales quant à elles, elles sont aussi majorées chez les patients atteints de MM avec par exemple un risque multiplié par 15 de contracter une infection à l'*herpès virus* ou multiplié par 6 pour l'*Influenza* (18).

7.2) Modifications immunitaires

La gravité des infections est également due à l'immunodéficience induite par le dysfonctionnement des lymphocytes B tel que l'hypogammaglobulinémie ainsi que la dysrégulation des cellules T, dendritiques et Nk. Le micro-environnement du MM apparaît lui aussi comme étant immunosuppresseur de part l'augmentation de nombreux composés immunologiques actifs tels que le facteur de croissance (TGF-B), l'IL-6 et 10, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), le ligand FAS, mucine-1 (Muc-1), la cyclooxygénase 2 (COX-2) ainsi que les métalloprotéinases matricielles. (16-19-20)
Ce micro environnement immunosuppresseurs favorise alors les infections.

Figure 1 : Interactions entre la cellule tumorale et le système immunitaire de l'hôte.
(16)



De plus, une diminution des lymphocytes B CD19+, des cellules T CD4+ et CD8+ est négativement corrélée à la survie dans le MM. Trouver les voies les plus importantes dans le dysfonctionnement immunitaire du myélome reste toutefois toujours difficile. On observe surtout des anomalies des voies de co-stimulation ainsi que des anomalies quantitatives, phénotypiques et fonctionnelles des lymphocytes T, B et Nk avec des mécanismes plus ou moins spécifiques au MM. (16)

7.3) Facteurs de risque et description des infections

Il a été rapporté que le stade International Scoring System (ISS) avancé et le faible indice de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) étaient aussi des facteurs de risque indépendants d'infections chez les patients nouvellement diagnostiqués d'un MM. (21) À cela, nous pouvons évoquer l'adjonction des facteurs physiques comme la présence de cathéter à demeure, l'altération des muqueuses, l'altération des protections respiratoires via la diminution de l'élimination microbienne locale de part la douleur et l'usage d'opioïdes.

Si nous portons plus attention aux organismes retrouvés, il s'avère que les pathogènes gram positifs sont responsables de plus de la majorité des infections durant le traitement d'induction tandis que les gram négatifs se retrouvent plus au fur et à mesure de la prise en charge thérapeutique ou lors d'une progression de la maladie (22). D'ailleurs, *E.coli* est l'agent pathogène le plus fréquemment retrouvé chez les patients infectés, suivi de *S.aureus*, *Staphylocoque à coagulase négative* et *P.aeruginosa*. (23)

En plus d'un contexte favorisant dû uniquement à la maladie et aux modifications immunologiques qu'elle implique, le risque infectieux est aussi majoré par les traitements reçus. Il apparaîtrait que la majoration du risque infectieux persiste même après l'arrivée des nouveaux traitements et que, bien que la transition de l'immunochimiothérapie aux nouveaux traitements ait eu un effet à la baisse de l'incidence de la neutropénie sévère, le risque et l'incidence des infections sévères restent marqués. (24)

Le risque infectieux post-chimiothérapie est relié à la fois à la molécule et son action mais aussi au polymorphisme génétique du système immunitaire qui peut influencer l'occurrence des infections. Par exemple, il apparaît qu'un polymorphisme du gène codant pour le mannan-binding lectin encoding (MBL2) protège des infections les plus sévères notamment lors d'une autogreffe de cellules souches dans le MM. Il existerait donc un risque diminué de sepsis chez les patients homozygotes « wild-type » pour MBL2. (25)

7.4) Stimulation des cellules tumorales par l'infection

Par ailleurs, se pose aussi la question du rôle potentiel des infections dans la stimulation, la croissance et la survie des cellules myélomateuses. Les micro-organismes présentent des signatures moléculaires appelées Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMP) qui sont reconnues par les Toll-Like receptor (TLR) présents sur les cellules immunitaires, ce qui permet le déclenchement d'une réponse immunitaire innée.

Il a été montré que les plasmocytes malins expriment des récepteurs TLR, avec notamment la présence de TLR7 et TLR9, induisant la croissance des cellules tumorales et une prévention de l'apoptose chimio-induite s'ils sont déclenchés par un PAMP. Cela est permis grâce au déclenchement d'une voie d'interleukine de type IL-6. (19)

Les infections sont alors des complications fréquentes et graves chez les patients atteints d'un myélome multiple, qu'il convient de considérer lors du choix d'un traitement.

8) Traiter le myélome

8.1) Les traitements disponibles

Bien que l'incidence du MM ait augmenté de 126 % dans le monde et de plus de 40 % aux États-Unis depuis 1990, la survie à 5 ans aux États-Unis a plus que doublé au cours des dernières décennies avec l'introduction de nouvelles thérapies ciblées et de nouvelles techniques de greffe (3).

Le traitement est choisi en fonction de plusieurs critères dont l'âge, l'état général, la sévérité de la maladie et la ligne de traitement en cours. La première ligne de traitement comprend plusieurs phases : l'induction, l'intensification si éligible, la consolidation puis la maintenance. On retrouve alors, en tant que traitement d'induction, l'utilisation de 3 à 4 molécules en combinaison. (26) Ce traitement est souvent composé d'un immunomodulateur (LENALIDOMIDE, POMALIDOMIDE), un inhibiteur du protéasome (BORTEZOMIB, CARFILZOMIB), d'un stéroïde (DEXAMETHASONE, PREDNISONE) et d'un inhibiteur du CD38 (DARATUMUMAB, ISATUXIMAB).

Les patients, s'ils sont éligibles, bénéficient ensuite d'une intensification par MELPHALAN puis d'une autogreffe. Cette dernière (ou directement après l'induction si non éligible) est suivie d'un traitement de maintenance/d'entretien composé en général d'un immunomodulateur.

La place des nouveaux traitements du myélome se trouve plutôt dans le cas où se présente la rechute ou si la maladie est réfractaire. Ainsi, on peut évoquer en tant que nouvelles approches thérapeutiques, l'utilisation d'anti-BCMA. Cette classe est composée d'anticorps monoclonal conjugués avec un agent cytotoxique (ADCs) tel que le BELANTAMAB MAFODOTIN, des anticorps bispécifiques "bispecific T cell engager" (BiTEs) avec le TECLISTAMAB par exemple et des CAR-T cells. (27)

8.2) La réponse aux traitements

Depuis 2006, The International Myeloma Working Group (IMWG) a établi des critères concernant la réponse de la maladie. (28) Les différentes formes de réponse sont expliquées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : évaluation de la réponse selon les critères de l'IMWG (28).

REPONSE	CRITERES
Réponse complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"> - Immunofixation négative du sérum et des urines ET <ul style="list-style-type: none"> - Disparition de tout plasmocytome des tissus mous ET <ul style="list-style-type: none"> - Plasmocytose médullaire < 5%
Réponse complète stringente (RCs)	<ul style="list-style-type: none"> - RC tel que décrite ci dessus ET <ul style="list-style-type: none"> - Ratio des CLL normal ET <ul style="list-style-type: none"> - MRD négative en CMF
Très bonne réponse partielle (TBRP)	<ul style="list-style-type: none"> - Détection du composant monoclonal dans le sérum et les urines en IF mais non retrouvé à l'EPS OU <ul style="list-style-type: none"> - Diminution ≥ 90% du composant monoclonal sérique avec composant monoclonal dans les urines < 100mg/24h
Réponse partielle (RP)	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution ≥ 50% du composant monoclonal dans le sérum ET <ul style="list-style-type: none"> - Diminution ≥ 90% dans les urines (ou diminution à moins de 200mg/24h) ET <ul style="list-style-type: none"> - Diminution ≥ 50% de la taille des plasmocytomes si présents initialement
Maladie stable (MS)	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de critères correspondant à une réponse partielle ou une progression
Maladie progressive (MP)	<ul style="list-style-type: none"> - En prenant compte de la plus petite valeur obtenue de réponse, augmentation ≥ 25% du composant sérique (augmentation absolue d'au moins > 5g/L) ET/OU <ul style="list-style-type: none"> - Apparition de nouvelles lésions osseuses ou plasmocytomes des tissus mous ET/OU <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation absolue d'au moins 200mg/24h du composant urinaire OU <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation significative des lésions osseuses existantes ou de la taille des plasmocytomes OU <ul style="list-style-type: none"> - Apparition d'une hypercalcémie imputable au MM (Calcémie corrigée > 2,75mmol/L) OU <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du ratio CLL sérique kappa/lambda d'au moins > 100mg/L

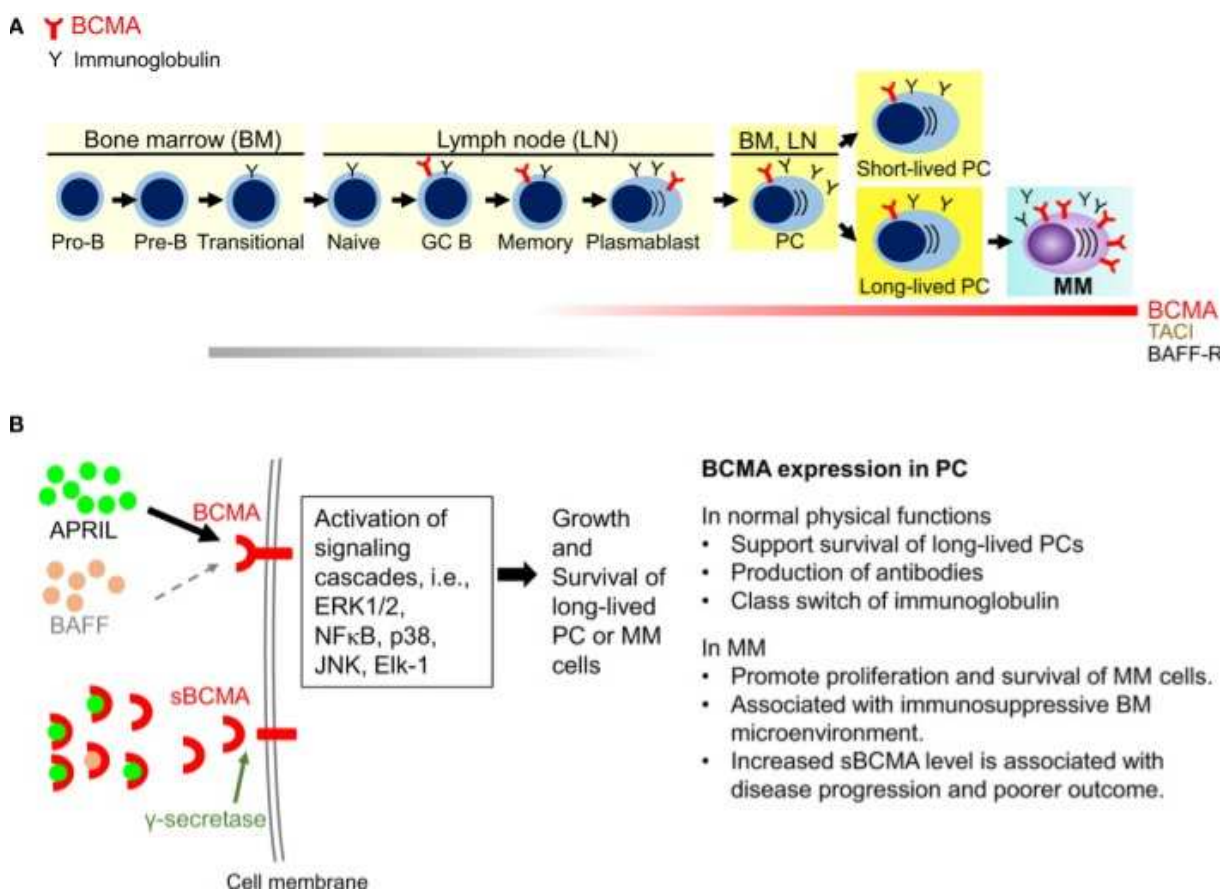
II) La cible BCMA

L'antigène de maturation des cellules B (BCMA) est un membre de la super-famille des récepteurs au facteur de nécrose tumoral (TNF). (29) Il existe sous 2 formes : soluble et non soluble, qui est clivé à la surface des plasmocytes.

BCMA possède 2 ligands, qui sont le facteur d'activation des lymphocytes B (BAFF) et le ligand induisant la prolifération (APRIL).

L'interaction d'APRIL et du BCMA active une cascade de signalisation via le facteur nucléaire canonique et non canonique kappa-B, la protéine kinase B (AKT) et les protéine-kinases activées par mitogène (MAPK), entraînant la prolifération, la différenciation et la survie des plasmocytes. (30) Les ligands BAFF et APRIL activent les voies de la prolifération cellulaire et inhibent l'apoptose. (32)

Figure 2 : Targeting du BCMA dans le myélome multiple (32)



L'expression du BCMA est presque exclusivement retrouvée au niveau des plasmablastes et des plasmocytes, suggérant que l'expression du BCMA se produit tard au cours de la différenciation des cellules B (33). On note toutefois une faible expression sur certains lymphocytes B mémoires engagés dans la différenciation plasmocytaire et sur les cellules dendritiques plasmacytoides. (34) Il est également exprimé, à des concentrations plus faibles, au niveau des cellules dendritiques qui aident à promouvoir la survie des plasmocytes tumoraux dans l'environnement de la moelle osseuse.

Il est indétectable dans les lymphocytes B naïfs, les cellules souches hématopoïétiques ou dans les tissus non hématologiques (sauf quelques organes comme les testicules, la trachée ou une partie du système digestif car ce sont des lieux où on retrouve la présence de plasmocytes) (35)

Le BCMA a aussi une forme soluble, sBCMA, dérivée de l'excrétion directe de la membrane BCMA par l'activité de la γ -sécrétase. Chez les patients atteints de MM, l'expression de BCMA est retrouvée à la surface de presque toutes les lignées cellulaires du myélome et est plus abondante au niveau des plasmocytes tumoraux que sains (31-36).

Ainsi, la cible BCMA semble intéressante pour élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques compte tenu de son expression sélective sur les plasmocytes. Cibler le BCMA, dont l'expression se produit tardivement, permettrait donc d'empêcher la survie et la prolifération cellulaires sans avoir trop d'effet off-target.

III) CAR-T cells

1) Généralités

Les CAR-T cells font partie des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI). Leur principe général repose sur la « modification » cellulaire et génique des lymphocytes T afin de leur faire exprimer à la surface un récepteur capable de reconnaître un antigène présent sur les cellules tumorales et ainsi générer un effet cytotoxique. Ils représentent une avancée majeure pour la prise en charge des hémopathies malignes.

2) L'histoire des CAR-T cells

Les CAR-T cells, notamment leur principe, ont été développés dans les années 90 lorsque l'on a commencé à expérimenter le fait de modifier les cellules immunitaires pour agir directement sur le cancer. (37) On avait alors tenté de modifier les lymphocytes T pour qu'ils expriment des récepteurs spécifiques à la tumeur ciblée.

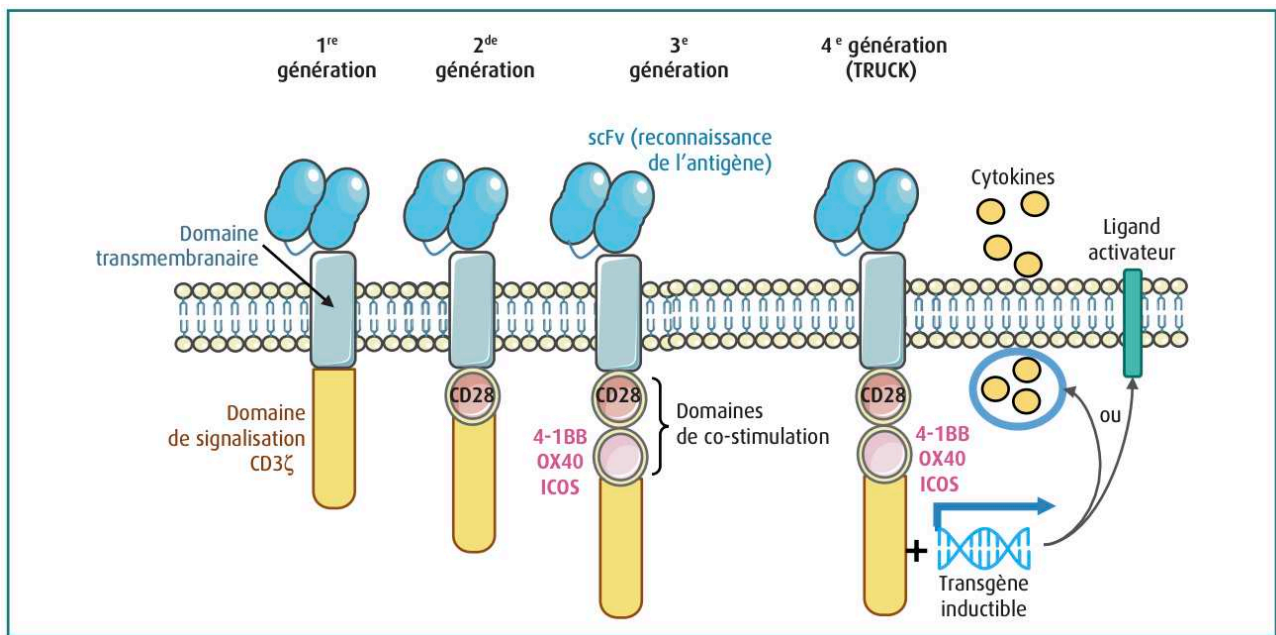
Un immunologiste, nommé Zelig ESSHAR, durant les années 90 a donc développé le tout premier « CAR ». (38)

Ce CAR de première génération était composé d'une région variable (scFv) d'immunoglobuline reconnaissant l'antigène cible et de récepteurs servant de molécules de signalisation lymphocytaires (chaînes γ et ζ du TCR) pouvant stimuler directement les lymphocytes T. Cependant, le niveau d'activation et d'expansion était insuffisant pour produire une réponse immune efficace et durable. (39) C'est de ce constat qu'il a fallu élaborer des CAR-T cells de 2ème génération. Ces derniers ont comme particularité d'avoir un domaine intracellulaire de co-stimulation, couramment CD28 ou 4-1BB.

Ce n'est finalement que dans les années 2010 que l'utilisation des premiers CAR-T cells apparaît et que leur efficacité est constatée. Il s'agit alors de CAR-T cells ciblant le CD19, chez des patients atteints de lymphome folliculaire ou de leucémie lymphoïde chronique qui présentaient une régression tumorale post traitement. (40-41)

Les CAR de 3e, 4e voire de 5e génération combinant 2 voire plusieurs domaines de co-stimulation sont pour l'heure en essai thérapeutique ou en développement.

Figure 3 : Concept des CAR T cells de différentes générations (42)



3) Étapes nécessaires avant le traitement par CAR-T cells

3.1) Production

La production de CAR T cells suit des étapes clés (43) :

- **La leucaphérèse**, première étape permettant de collecter les cellules mononucléées du patient via le sang périphérique. Le produit d'aphérèse est ensuite traité en laboratoire.
- **L'activation des lymphocytes T** par différentes techniques telles que l'utilisation de microbilles couplées à des anticorps qui permettront d'amplifier l'activité des lymphocytes T.
- **La transduction** : c'est-à-dire faire exprimer un CAR à la surface des lymphocytes T activés. Ainsi, on utilise couramment et le plus souvent un vecteur viral (lentivirus, retrovirus) permettant d'introduire le matériel génétique. Il est aussi possible d'utiliser des techniques telles que l'usage des nanoparticules ou l'électroporation, beaucoup moins répandus.
- **Expansion**, permettant d'augmenter le nombre de CAR T Cells.

- **Cryopréservation et contrôle qualité** : le produit obtenu est contrôlé puis prêt à être congelé avant administration au patient.
- **Lymphodéplétion** : chimiothérapie réalisée avant traitement par CAR-T cells.
- **Administration** : les CAR T sont réinjectés au patient après que ce dernier ait reçu une chimiothérapie lymphodéplétive.

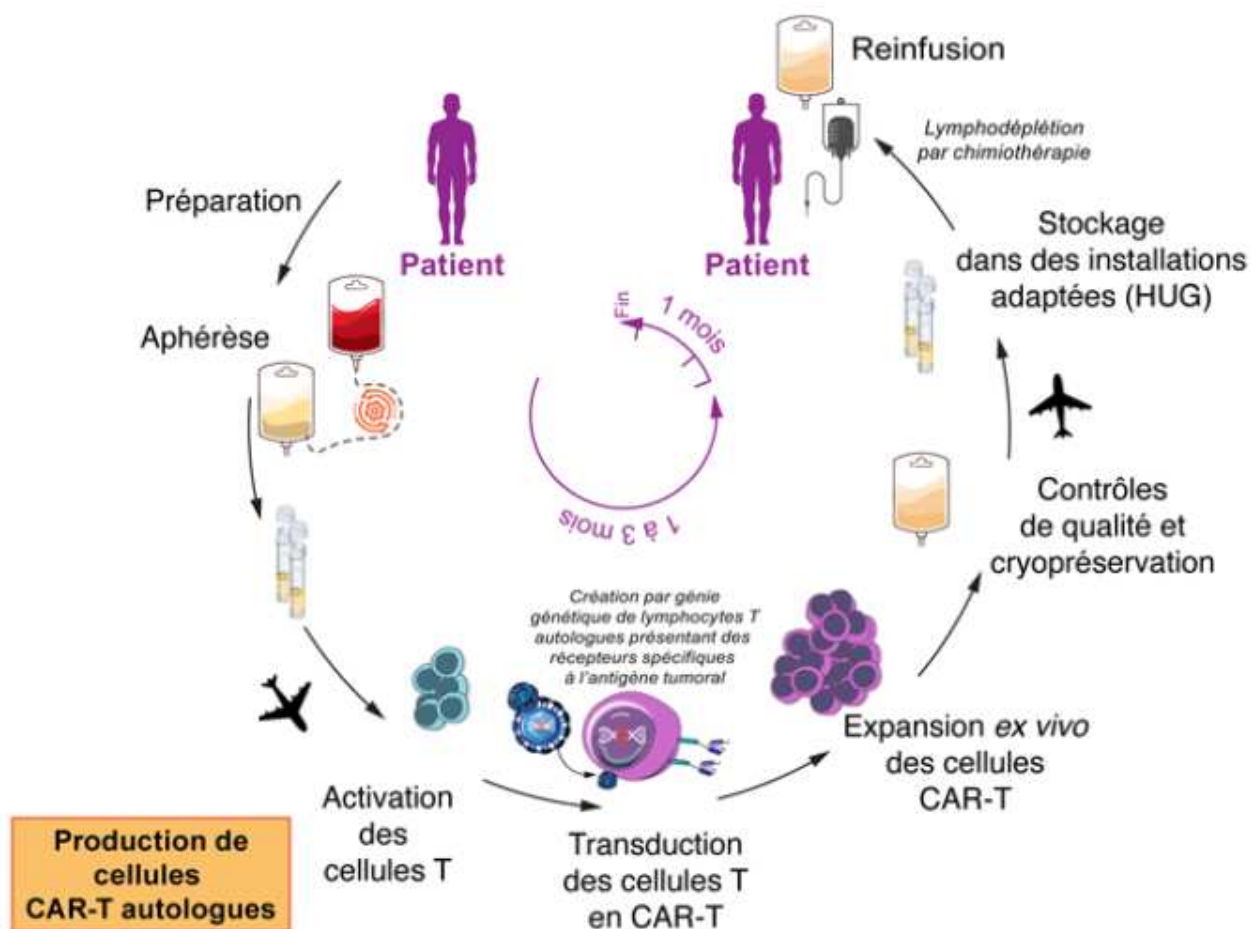
3.2) La lymphodéplétion

La lymphodéplétion est une étape clé dans la réussite du traitement. L'objectif de la lymphodéplétion est de réduire les lymphocytes endogènes et de réduire les cellules tumorales pour éviter l'épuisement trop rapide du CAR. Elle permet aussi une meilleure expansion des CAR T cells dont un des mécanismes avancés est l'induction d'IL-15. (44)

La chimiothérapie utilisée en pratique repose sur l'utilisation de la FLUDARABINE (analogue des purines) et du CYCLOPHOSPHAMIDE (agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine). Le CYCLOPHOSPHAMIDE permet, entre autres, une aplasie B profonde et une bonne expansion des CAR-T cells. (45) La FLUDARABINE associée exerce un effet synergique en augmentant l'expansion des CAR T cells. (44)

La lymphodéplétion est alors essentielle pour la bonne réponse au traitement par CAR T cells mais est aussi inductrice d'immunosuppression de par l'aplasie B profonde induite.

Figure 4 : Etapes de fabrication des CAR-t cells.



4) Indications et place thérapeutique dans le myélome multiple

L'Agence européenne du médicament approuve 2 CAR-T cells dans le myélome à savoir idecabtagene vilcleucel (Abecma) et ciltacabtagene autoleucel (Carvykti).

L'idecabtagene vilcleucel (ide-cel) et le ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) ont été approuvés sur la base des études pivots KarMMA et CARTITUDE-1.

En France, leur usage dans l'arsenal thérapeutique est possible dès lors que le patient est en rechute ou réfractaire d'un MM après avoir été exposé à au moins 3 lignes antérieures et ayant été exposé à un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38.

Outre leur cible, Cilta-cel et Ide-cel ont en commun un domaine de co-stimulation (4-1BB) avec une transduction lentivirale. Leur efficacité est constatée (voir ci-après) mais des complications sont à souligner.

5) Principales complications des CAR-T cells hors infections

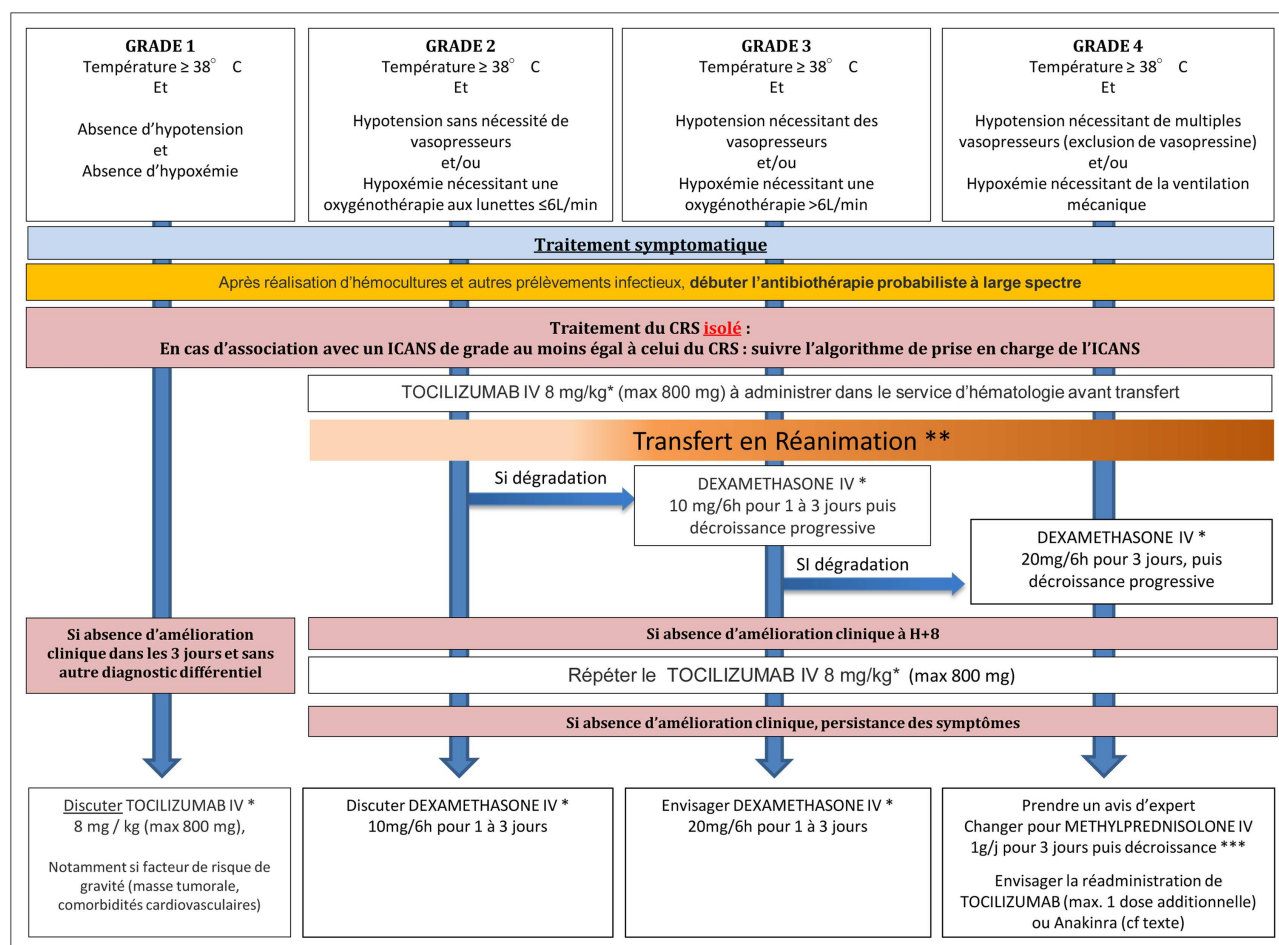
5.1) CRS

Le syndrome de relargage des cytokiniques (CRS) correspond à la complication la plus fréquente après traitement par CAR-T cells. Il est présent dans 30 à 100% des cas, tous CAR-T cells confondus. (46) On estime que pour Ide-cel, le taux de CRS est de 90% mais avec peu de formes sévères et de 70 à 80% pour Cilta-Cel. (67)

Le CRS se déclenche après contact entre le CAR et sa cible entraînant une libération de cytokines telles que INFgamma, TNFalpha et IL2. (46) S'en suit alors une activation du système monocyte/macrophage qui induit à son tour la production de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-6. Le CRS survient en général entre le premier jour post-traitement et jusqu'à 3 semaines après. Il peut durer d'un à une dizaine de jours.

Les premiers symptômes se résument essentiellement à une forte fièvre, une asthénie et des myalgies. Cela peut aussi évoluer vers une forme mettant en jeu le pronostic vital et se présentant cliniquement par un état de choc vasoplégique engendrant vasodilatation, perméabilité capillaire, hypoxémie puis dysfonction d'organes. En fonction de la sévérité du CRS (son grade), la prise en charge comprend l'utilisation d'antipyrétique essentiellement avec parfois la nécessité d'utiliser le TOCILIZUMAB (anti-IL-6). (46)

Figure 5 : Recommandations de prise en charge du CRS selon le grade selon la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), février 2023.



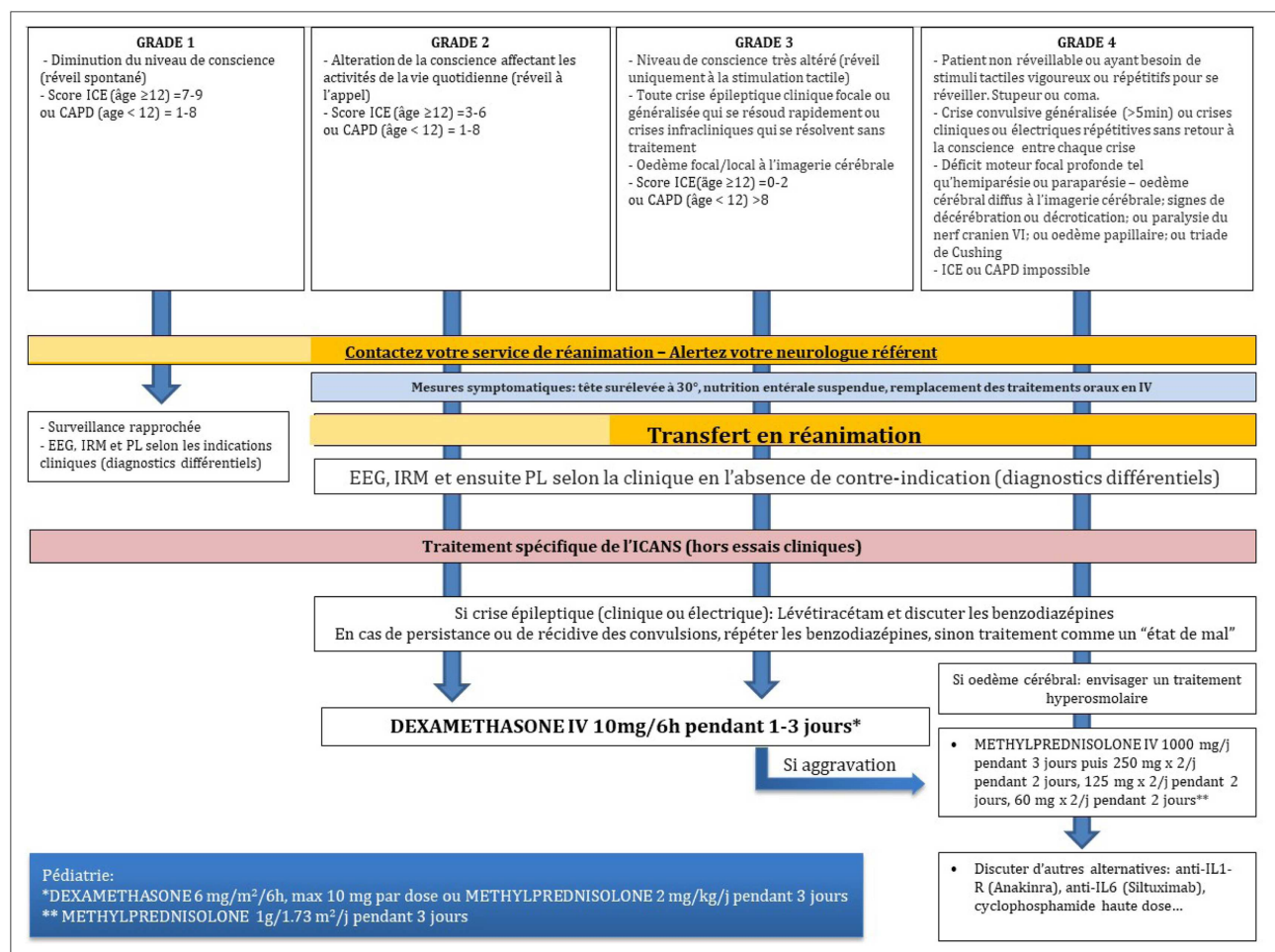
5.2) ICANS

L'ICANS représente le second effet indésirable le plus fréquent avec une incidence qui varie entre 12 et 55% selon les études. Il apparaît en moyenne 5 jours après la perfusion de cellules CAR-T. La présentation initiale peut être variable et non spécifique mais correspond le plus souvent à un tableau d'encéphalite. On peut retrouver des tremblements, une confusion pouvant évoluer vers un état d'agitation, des convulsions, ou encore une aphasie. Un des signes les plus évocateurs est l'apparition d'une difficulté à l'écriture avec une dysgraphie. Parfois, le pronostic vital peut être engagé avec un état de mal épileptique, un œdème cérébral majeur ou une hémorragie intra-cérébrale. (47)

La prise en charge repose sur la gravité de l'ICANS. S'il est léger, la prise en charge est uniquement symptomatique. S'il est plus sévère, on a recours à l'utilisation de

la DEXAMETHASONE avec diminution rapide des posologies. Dans les cas graves de non réponse, on peut avoir recours à l'ANAKINRA (antagoniste du récepteur IL-1) ou à une chimiothérapie haute dose telle que le CYCLOPHOSPHAMIDE.

Figure 6 : Recommandations de prise en charge pratique d'une encéphalopathie liée au traitement par cellules CAR-T chez l'adulte et l'enfant : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), février 2023.



5.3) Cytopénies

5.3.1) Généralités

Les cytopénies sont une complication très fréquente post-traitement par CAR-T cells car en effet, elles surviennent chez la majorité des patients, voire même jusqu'à chez 80% d'entre eux. Les classifications habituellement utilisées en post-chimiothérapie telles que le CTCAE semblent ne pas être adaptées pour le grading de ces cytopénies. La notion de « immune effector cell-associated hematotoxicity » (ICAHT) a donc été introduite. (48)

Il a donc été défini :

- Les cytopénies précoces, survenant avant J30
- Les cytopénies tardives, survenant après J30

Tableau 2 : ICAHT précoce et retard, traduit en français (49)

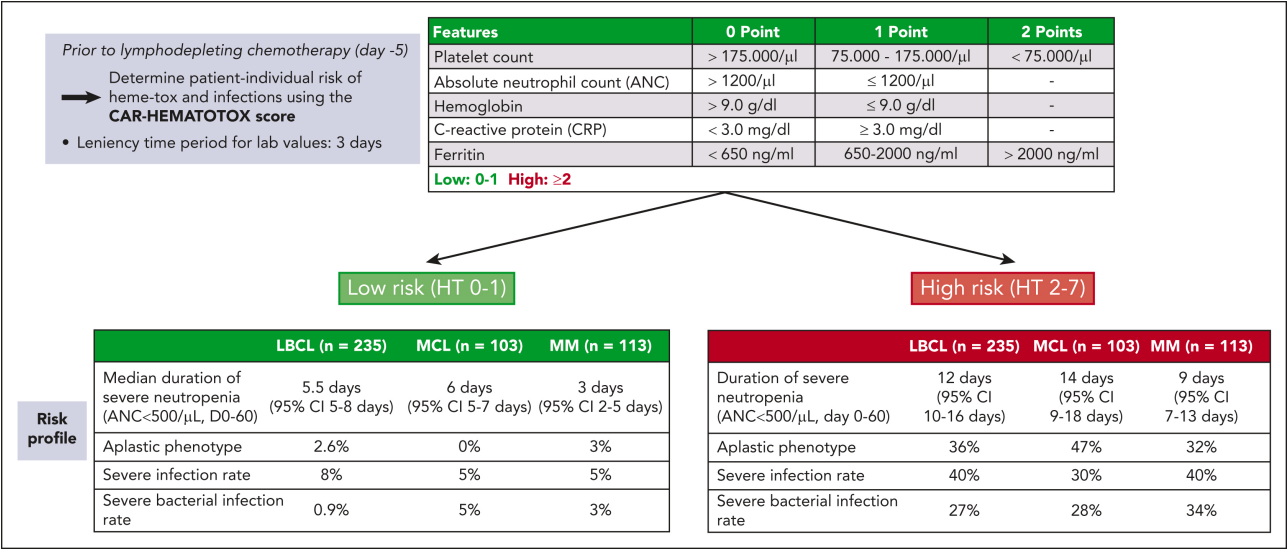
Grade	1	2	3	4
ICAHT précoce (J0-30)				
PNN \leq 500/mm ³	< 7 jours	7-13 jours	\geq 14 jours	Jamais au dessus de 500/mm ³
PNN \leq 100/mm ³	-	-	\geq 7 jours	\geq 14 jours
ICAHT retardé (après J30)				
PNN	\leq 1500/mm ³	\leq 1000/mm ³	\leq 500/mm ³	\leq 100/mm ³

PNN, polynucléaires neutrophiles

Afin d'harmoniser les pratiques, un score a été développé pour identifier les patients à haut risque de neutropénie prolongée : « CAR-HEMATOTOX ».

Ce score est défini avant la lymphodéplétion. Les patients présentant donc des cytopénies peuvent être classés « plus ou moins à risque d'infection ».

Figure 7 : critères du score HEMATOTOX et critères de classification en haut/bas risque (48)



5.3.2 Prise en charge

La prise en charge est étiologique et symptomatique avec l'utilisation de transfusions, facteurs de croissance, analogues du récepteur de la thrombopoïétine (TPO) voire, dans des cas sévères, le recours à l'injection d'un greffon autologue de CSH ou le recours à l'allogreffe de CSH. (48)

6) Complications infectieuses des CAR-T cells anti BCMA

6.1) Généralités

Les infections post-traitement sont des complications relativement fréquentes et pouvant être graves, mettant parfois en jeu le pronostic vital du patient.

De manière générale et afin d'harmoniser les résultats des différentes études, les infections sont gradées selon 5 stades à savoir (49) :

- Grade 1 ou légère : ne nécessite pas de traitement
- Grade 2 ou modérée : Traitement par voie orale nécessaire
- Grade 3 ou sévère : nécessite un traitement par IV ou avec symptôme clinique considéré comme sévère
- Grade 4 ou mettant en jeu le pronostic vital : compliqué de symptômes mettant en jeu le pronostic vital
- Grade 5 ou fatal : conduisant au décès.

On considère donc qu'une infection est sévère si elle est au moins du grade 3.

6.2) Épidémiologie

Les infections sont la principale cause de décès après le traitement par CAR-T cells (anti CD19 et anti BCMA), avec 33,8 % des patients présentant une complication infectieuse selon une méta-analyse. (51) Les cibles des CAR-T étant différentes (BCMA sur les plasmocytes et non pas sur les lymphocytes B comme la cible CD19), il conviendrait d'effectuer des études supplémentaires et spécifiques pour mieux définir les infections et leurs facteurs de risque.

Concernant les CAR-T cells anti-BCMA, les infections surviennent dans 58% à 69% des cas avec tout de même 20 à 48% de grade 3 ou plus. Une étude récente de mars 2025, impliquant 80 patients, révèle même une prévalence élevée d'infections post-CAR-T cells anti-BCMA, atteignant 71,3%. (52) On remarque qu'elles apparaissent plus tardivement que les infections post-CAR-T cells anti-CD19, avec une prévalence des infections surtout entre J30 et J100 post CAR-T. (53)

Ces nombreuses infections rapportées incitent donc à en rechercher les facteurs de risque pour mieux les prévenir et en diminuer la mortalité.

6.3) Facteurs de risque et reconstitution immunitaire

Les facteurs de risque d'infection sont à la fois reliés au patient et à la fois reliés au traitement par CAR-T cells. Ainsi, il a été établi une liste de facteurs de risque (tous CAR-T cells confondus) qui est la suivante :

Tableau 3 : liste des facteurs de risque reliés au patient et aux traitements par CAR-T cells (53)

Facteurs de risque liés au patient	Facteurs de risque liés aux CAR-T cells
Nombre de lignes antérieures	Haute dose de CAR-T ou forte intensité de conditionnement
Antécédents de greffe (allogreffe/ autogreffe)	Présence et sévérité du CRS
Etre atteint d'un myélome multiple ou d'une LAL-B	Hématotoxicité associée aux cellules effectives immunitaires (ICAHT)
Antécédents d'infection dans les 100 derniers jours	Utilisation de corticoïdes
Score OMS initial	Hypogammaglobulinémie post traitement
Hypogammaglobulinémie de base	Présence d'un syndrome d'activation macrophagique
Age avancé	

En plus des facteurs de risque propres au patient, à ses caractéristiques biologiques ou encore son nombre de lignes antérieures, on peut aussi souligner des facteurs de risque propres au traitement par CAR-T cells. Ces facteurs de risque peuvent être indirectement liés, via la lymphodéplétion ou directement lié au traitement en lui-même.

On retrouve alors, après réinjection, des facteurs de risques liés au CRS : les infections les plus graves semblent survenir chez les patients ayant présenté un CRS de grade 3 ou plus et qui avaient donc reçu des corticoïdes et/ou du Tocilizumab. (54)

Les CAR-T cells sont aussi responsables de modifications immunitaires favorisant les complications infectieuses avec :

- une aplasie B, une neutropénie et une lymphopénie dans 100% des cas, secondaire notamment à la lymphodéplétion
- une hypogammaglobulinémie dont l'incidence semble varier selon les études avec jusqu'à 70% d'hypogammaglobulinémie retrouvée nuanciant toute fois avec des taux plus proches des 40% pour les CAR-T cells anti BCMA (50)
- Et un retard de reconstitution immunitaire LT, LB, Nk et gammaglobulines.

Plusieurs études se penchent sur l'impact de la reconstitution immunitaire et le risque infectieux après CAR-T cells. Cependant, les effectifs sont souvent très faibles pour les CAR-T anti BCMA et les tendances nécessitent d'être confirmées par des études plus robustes. Ce qu'il en ressort toute fois est que, un déficit en lymphocyte CD4, CD8 et CD19 semble constant lors de la première année post CAR-T cells.

La reconstitution humorale a aussi été observée et on peut noter que tous les patients présentent une diminution des IgG, IgA et IgM (55) et que le taux d'IgM serait le premier à se normaliser, suivi des IgG et des IgA. Les IgA et IgM jouant un rôle important dans l'immunité des muqueuses notamment. (56)

6.4) Description des infections

La médiane des premières infections se situe vers J40 et les infections les plus sévères surviennent avant J30. (54-60) Les infections concernent surtout les voies respiratoires (52,6%) suivies des bactériémies (12,3%) et enfin des voies urinaires (8,8%). Les infections bactériennes sont surtout retrouvées avant J30 puis elles laissent place aux infections virales.

Les réactivations virales post-traitement sont relativement rares. Dans une cohorte de 61 patients ayant reçu des CAR-T cells anti-BCMA, WANG Di *et al.*, mettent en évidence des réactivations CMV chez 6 patients (3 symptomatiques, 3 asymptomatiques) survenant toutes durant les 6 premiers mois post-traitement.

Chez les patients EBV+ avant les CAR-T cells, la charge virale s'est négativée dans les 2 mois post-CAR-T sans thérapeutique probablement dû à un effet off-target des CAR-T cells anti-BCMA éliminant les lymphocytes B infectés par le virus. Chez les patients

réactivant leur EBV après avoir reçu le traitement, aucun n'a nécessité de traitement spécifique. À noter que les réactivations CMV semblent survenir préférentiellement chez les patients ayant recours aux corticoïdes, au contraire de la réactivation EBV qui survient moins souvent si utilisation de ces derniers. (57)

Les infections fongiques sont relativement rares. (52-70)

6.5) Prévention

Des mesures de prévention ont été décrites par l'EBMT afin d'éviter les complications infectieuses. (59) La prévention des infections post-CAR-T cells peut reposer sur plusieurs aspects :

- Raccourcir la longueur de la neutropénie avec l'utilisation du G-CSF si possible.
- L'utilisation d'une prophylaxie antivirale par VALACICLOVIR 500mg x 2 par jour ou ACICLOVIR 800mg x 2 par jour en débutant dès le conditionnement, jusqu'à 1 an après infusion de CAR-T cells et jusqu'à ce que les CD4+ soient supérieurs à 200/mm³.
- L'utilisation d'une prophylaxie contre la pneumocystose par le CO-TRIMOXAZOLE. Le traitement débute en général lors du conditionnement et jusqu'à un an post CAR-T cells et jusqu'à ce que les CD4+ soient supérieurs à 200/mm³. Le début pouvant différer selon les centres et pouvant être reporté dans le cas d'une forte myélosuppression jusqu'à ce que les PNN soient supérieurs à 500/mm³.

Les prophylaxies antibactériennes et antifongiques ne sont pas recommandées en routine. La prophylaxie antifongique pourra être introduite par POSACONAZOLE ou FLUCONAZOLE dans le cas où la neutropénie est sévère et prolongée, en cas de recours à la corticothérapie (forte dose ou longue durée) ou s'il existe un antécédent d'aspergillose invasive ou d'antécédent d'allogreffe antérieure.

L'utilisation du G-CSF, des prophylaxies par BACTRIM et VALACICLOVIR sont très largement validées et utilisées en pratique clinique courante. Au contraire, la prévention de l'hypogammaglobulinémie engendrée par le traitement via la supplémentation en Ig reste une question débattue. Certaines études suggèrent que chez les patients recevant des CAR-T cells anti-BCMA, il conviendrait d'utiliser de stratégies de supplémentation même sans antécédents infectieux (61).

Cependant, compte tenu des coûts, de l'accès limité aux immunoglobulines et du manque de preuves fortes soulignant l'intérêt de l'utilisation, elles sont réservées aux patients présentant une récurrence d'infections à organismes encapsulés.

Les habitudes en vie réelle sont ainsi dépendantes du centre.

7) Efficacité des CAR-T anti BCMA

7.1) Ide-cel

L'Ide-cel a été approuvé en 2021 par l'EMA sur la base de l'essai pivot I/II KarMMa (62). Cette étude comparait l'utilisation de l'Ide-cel au traitement standard chez les patients atteints d'un myélome multiple réfractaire ou en rechute (MM R/R) après quatre lignes de traitement antérieures ou plus comprenant au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38. Les patients avaient reçu, en médiane, six lignes de traitements antérieurs et la majorité avaient une forme de mauvais pronostic (dont 35% de cytogénétique à haut risque).

Concernant l'efficacité, dans cette étude, on retrouvait un taux de réponse de 73% dont 52% de RC ou TBRP. La durée de réponse médiane était de 19 mois si RC, 10,4 mois si TBRP et 4,5 mois pour tout autre type de réponse.

Ainsi, la médiane de survie sans progression (SSP) globale était de 8,8 mois voire 20 mois pour les patients en RC. Les effets indésirables retrouvés étaient : le CRS (90% avec peu de grade ≥ 3), la neutropénie (89%), l'anémie (60%) et la thrombopénie (52%). De plus, 18% des patients ont présenté une toxicité neurologique (dont 3% \geq grade 3).

Ces résultats ont pu être mis à jour après un suivi de 30,9 mois en 2024 via KarMMa-3 (63) : confirmation du bénéfice en termes de SSP avec une médiane de 13,8 mois (vs 4,5). Le taux de réponse avec MRD négative était de 22% dans le bras Ide-cel contre 1% dans le bras traitement standard. Cependant, il n'existait finalement pas de différence de survie entre le bras Ide-cel ou le traitement standard avec des médianes de survie de 41,4 mois pour Ide-cel contre 37,9 mois pour le traitement standard. Il n'y a pas eu de nouveau signal de toxicité avec ces mises à jour.

7.2) Cilta-cel

Quant à Cilta-cel, son approbation auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA) remonte à 2022 dans les suites de l'étude CARTITUDE-1 (64). Le taux de réponse globale était de 98% et le taux de réponse complète de 78%. La durée médiane de la réponse était de 21,8 mois. À ce moment-là, l'utilisation du Cilta-cel était en 4^e ligne de traitement. Son utilisation a pu être avancée dès la 3^{ème} ligne de traitement depuis de nouveaux résultats confirmant son efficacité comparée à un traitement standard de 3^e ligne. (65) Il était aussi souligné une incidence de 6% d'effets neurologiques type syndrome parkinsonien.

Les résultats ont pu être mis à jour en 2025 avec un suivi total de plus de 5 ans permettant de retrouver que (66) :

- 33% des patients ont une survie sans progression après plus de 5 ans
- La médiane de survie est de 60,7 mois

Une toxicité est rapportée avec, chez 2 patients, la présence de néoplasie secondaire. Il n'y avait cependant pas de nouveau cas de syndrome parkinsonien ou de paralysie des nerfs crâniens.

7.3) Comparaison entre Cilta-cel et Ide-cel

Ces 2 CAR-T cells diffèrent par la présence d'un seul domaine de liaison pour l'ide-cel contre 2 domaines pour le cilta-cel.

Leur efficacité a été démontrée dans des essais rétrospectifs mais il n'y a jamais eu d'essai randomisé comparant l'efficacité et la tolérance de Cilta-cel et Ide-Cel. Ils ont été mis en parallèle dans une étude rétrospective récente comparant donc les résultats de vie réelle de l'utilisation de ces 2 types de CAR-T cells. L'étude, multicentrique (19 centres différents), incluait les patients atteints d'un MM R/R ayant eu des CAR-T cells.

Au total, il s'agissait de 641 patients inclus, dont 386 ayant reçu Ide-cel et 255 Cilta-cel, et dont 586 ont bel et bien reçu le traitement par CAR-T cells avec un suivi médian d'environ 13 mois. Les patients étaient traités après au moins 3 lignes de traitements antérieurs. On retrouvait alors une supériorité en termes de réponse pour le cilta-cel mais avec une toxicité plus sévère. (67)

Le Cilta-cel était associé à une meilleure réponse dans cette étude avec :

- réponse complète : OR, 2,42 [95% CI, 1,63 à 3,60]
- SSP plus longue (HR à 0,48)
- Survie globale (SG) plus longue (HR à 0,67)

Cependant, le cilta-cel présentait plus de toxicité :

- Un risque accru de CRS de grade ≥ 3 : OR = 6,80 [IC à 95% 2,28-20,33]
- Une neutropénie prolongée : OR = 20,07 [IC à 95% 4,46-90,2]
- Un risque infectieux majoré : OR = 2,03 [IC à 95% 1,41-2,92]

On retrouvait aussi un risque de néoplasie secondaire mais non significatif OR = 1,77 [IC à 95% 0,89-3,56].

Une équipe allemande a repris le registre allemand de transplantation de cellules souches hématopoïétiques et thérapie cellulaire (DRST) afin de comparer les 266 patients traités par Ide-cel et les 77 patients traités par Cilta-cel après 3 lignes de traitements antérieurs au minimum (6 lignes reçues en médiane). Le suivi médian pour Cilta-cel était de 9 mois et 12 mois pour Ide-cel. La SSP et la SG à 10 mois étaient respectivement de 76% et 88% pour Cilta-cel contre 47% et 74% pour Ide-cel. La réponse complète était de 61% et de 39% respectivement pour Cilta-cel et Ide-cel. Concernant la toxicité, elle était plus marquée avec Cilta-cel retrouvant 11% d'ICANS de grade 3 ou 4 contre 4% avec Ide-cel. (68)

Cilta-cel semble donc permettre une meilleure réponse au prix d'une toxicité plus sévère.

8) Rationnel et objectifs de l'étude

Les complications infectieuses représentent la première cause de mortalité après traitement par CAR-T cells, mais celles-ci sont imparfaitement décrites avec, pour l'heure, des études essentiellement portées sur les CAR-T cells anti CD19. Les CAR anti BCMA ciblant préférentiellement les plasmocytes et non les lymphocytes B, on peut supposer que le profil infectieux diffère.

Notre objectif principal est alors de décrire les infections survenant après CAR T cells anti BCMA. Les objectifs secondaires sont de définir les facteurs de risque d'infections graves et d'étudier l'impact de la reconstitution immunitaire cellulaire et humorale sur leur survenu et enfin évaluer l'intérêt de la prophylaxie par immunoglobulines substitutives.

METHODE

I) Patients et étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique réalisée au CHU de Lille. L'étude a été déclarée auprès du département des ressources numériques. Par ailleurs, les patients ont tous signé le registre CAR-Lille.

Nous avons inclus l'ensemble des patients :

- Atteints d'un myélome multiple
- Ayant reçu un traitement par CAR-T cells anti BCMA entre 2018 et mars 2024
- Agés de plus de 18 ans

Les CAR-T cells pouvaient être reçus dans le cadre d'un protocole de recherche ou d'une autorisation de mise sur le marché.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Les patients ayant reçu un traitement par CAR-T cells précédemment (2e CAR)
- Les patients dont le suivi post-CAR-T cells n'était pas assez exhaustif, engendrant un franc manque de données (absence de suivi des gammaglobulines, absence de suivi du taux de CAR-T cells en 2018 post-injection).
- Suivi post réinjection de moins d'un mois

Les données relatives à chaque patient ont été prises en compte jusqu'au moment de leur rechute, de leur décès ou à la fin du suivi de 12 mois.

Le suivi général est d'un an, avec une consultation pour chaque patient à M1 (1 mois après CAR-T cells), M3, M6, M9 et M12. Les hospitalisations et consultations intermédiaires étaient également analysées quand elles existaient.

II) Variables étudiées

1) Facteurs de risque d'infections

Pour chaque patient, ont été recueillis l'âge, le sexe, le nombre de lignes avant le traitement par CAR-T cells, la numération formule sanguine 15 jours avant l'hospitalisation et lors du suivi, l'immunophénotypage des lymphocytes avec dosage des CAR-T cells, l'évolution des marqueurs de suivi de la maladie (électrophorèse des protéines sériques, dosage des chaînes légères libres sériques et analyse du composant urinaire) avant et après traitement ainsi que les toxicités telles que l'ICANS et le CRS survenues lors du traitement.

Le grading du CRS et de l'ICANS est réalisé selon l'ASTCT. (69)

Sont pris en considération dans le risque infectieux :

- les cytopénies préexistantes au traitement avec : le nombre de leucocytes, de neutrophiles, de lymphocytes
- Le taux de gammaglobulines, IgA, IgM et IgG avant CAR T cells
- Le taux de LTCD8, LTCD4, LB et Nk avant traitements par CAR T cells et avant lymphodéplétion.

2) Description des infections

Nous avons défini les groupes d'infections tels que suivants :

- Le groupe 1 représente les patients n'ayant jamais été hospitalisés pour une infection lors du suivi d'un an.
- Le groupe 2 représente les patients ayant au moins été une fois hospitalisés durant le suivi pour une infection soit une infection gradée ≥ 3

Un recours à l'hospitalisation est indiqué lors d'une infection de grade 3 car elle nécessite un traitement par voie intraveineuse (IV) ou lorsque les symptômes sont sévères.

Une infection est considérée comme documentée quand les prélèvements infectieux retrouvent un organisme compatible avec la clinique. Plusieurs documentations peuvent être associées à la même infection.

Le début de l'infection a été défini comme le jour de la réalisation de l'examen diagnostic ou des premiers symptômes. Une hyperthermie survenue après la perfusion de CAR-T cells sans aucune preuve que ce soit microscopique, radiographique ou sans point d'appel clinique était attribuée au CRS et non pas à une infection non documentée.

Les infections post-hospitalisation pour CAR T cells ont été retrouvées par analyse des dossiers médicaux précisant l'atteinte et le traitement associé.

Tous les patients bénéficient d'une prophylaxie par VALACICLOVIR 500 mg matin et soir et par BACTRIM FORTE 1 comprimé 3 fois par semaine. La prophylaxie antifongique est introduite dans le cas où le patient possède des antécédents d'atteinte fongique (suspectée ou confirmée) avant CAR T cells ou introduite lors d'une utilisation du TOCILIZUMAB ou de la DEXAMETHASONE.

3) Reconstitution immunitaire

Pour la reconstitution immunitaire, les LT CD4, LTCD8, LB, Nk ainsi que les immunoglobulines IgG/A/M sont analysés. Le dosage des LT/LB/Nk à J0 (baseline) survient avant la lymphodéplétion, 15 jours environ avant l'hospitalisation pour recevoir les CAR-T cells.

Les dosages étaient réalisés aux temps suivant :

Temps	Définition	Intervalle tolérable
Baseline (J0)	15 jours avant la réinjection	1 jours
J7 et J14	Dosage à 7 et 14 jours post réinjection	3 jours
M1	Dosage à 1 mois post réinjection	7 jours
M3	Dosage à 3 mois post réinjection	15 jours
M6	Dosage à 6 mois post réinjection	1 mois
M12	Dosage à 12 mois post réinjection	1 mois

Nous avons défini un retour à la norme si :

- LTCD4 > 200/mm³
- LTCD8 > 200/mm³
- LB > 100/mm³
- Nk > 100/mm³
- IgA > 0,70 g/L, IgG > 7 g/L et IgM > 0,40 g/L
- Gammaglobulines > 4 g/L

L'aplasie B est définie comme un taux de lymphocytes B = 0 en cytométrie en flux.

4) Immunophénotypage des CAR-T cells

Concernant la réalisation de l'immunophénotypage des CAR-T cells, cette dernière est réalisée au CHU de Lille tel que suivant :

Les cellules sanguines sont recueillies sur tube acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA) puis sont acheminées à température ambiante au laboratoire, où elles sont marquées dans les 24h. Parallèlement au marquage du CAR, un autre panel permet le marquage des sous-populations lymphocytaires TCD4+, T CD8+, B et NK, qui sont quantifiées en CMF.

100 µL de sang sont incubés avec un premier panel, composé des anticorps conjugués avec les fluorochromes suivants : anti-CD45 couplé au KrO, anti-CD3 couplé à la Fitc, anti-CD8 couplé à l'APc, anti-CD4 couplé au Pac Blue, anti-CD19 couplé à la phycoérythrine-cyanine (Pc5.5), et anti-CD56 et anti-CD16 couplés à la phycoérythrine (PE). Tous les réactifs sont fournis par Beckman-Coulter® (Brea, Californie).

Après 10 minutes d'incubation, les globules rouges sont lysés à l'aide du Immunoprep Reagent System (Beckman-Coulter®) sur le Beckman Coulter TQ-Prep. Des billes FlowCount fluorosphère (Beckman-Coulter®) sont ajoutées en quantité connue dans le mélange pour permettre la quantification en valeur absolue des lymphocytes.

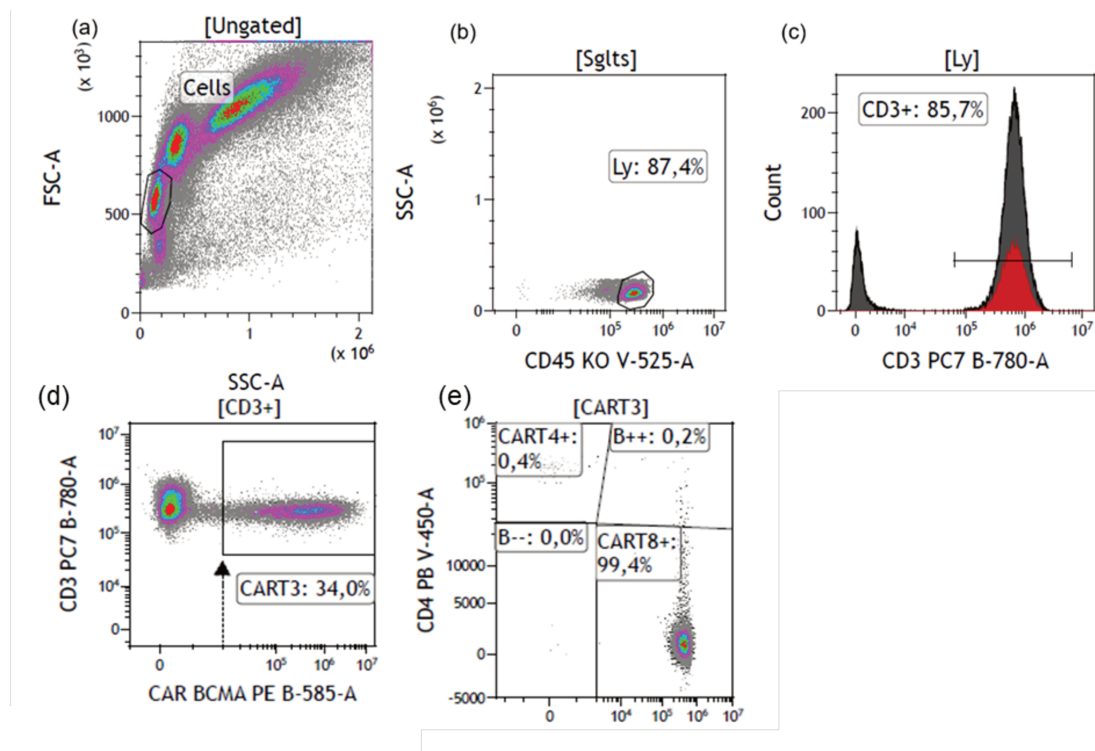
Le second panel est réalisé à partir de 300µL de sang EDTA, afin que la forte lymphopénie des patients ne soit pas un obstacle au marquage.

Pour ce marquage, les globules rouges sont lysés directement avec deux tampons de lyse, mélangés avec du PBS et traités avec le second panel, composé d'un anti-CD45 couplé au KrO, d'un anti-CD3 couplé à la Pc7, d'un anti-CD8 couplé à l'APc, d'un anti-CD4 couplé au Pac Blue, et de la protéine BCMA biotinylée (Miltenyi Biotec®, Allemagne). Le mélange est incubé pendant 15 min puis, après un lavage avec du PBS, l'anticorps anti-

biotine couplé au fluorochrome PE est ajouté. Deux lavages avec du PBS sont réalisés avant l'analyse sur un cytomètre en flux DxFlex (Beckman Coulter ®). La stratégie de fenêtrage des cellules CAR-T anti-BCMA appliquée avec Kaluza software et expliquée en figure 8.

Figure 8 : Stratégie de fenêtrage pour l'étude des cellules CAR-T anti-BCMA.

En (a), la région « cells » est déterminée selon l'exclusion des singulets sur le Side Scatter (SSC) / Forward Scatter (FSC) graph. En (b), une région « Ly » est définie sur un graphique CD45/SSC afin de s'assurer de la pureté des lymphocytes fenêtrés. Le graphique (c) sert à s'assurer de l'expression positive du CD3 pour identifier les lymphocytes T. Les cellules CAR-T en (d) sont définies comme les lymphocytes exprimant à la fois le CD3 et reconnaissant la protéine anti-BCMA. On détermine ensuite en (e) les proportions de CD4 et de CD8 parmi les lymphocytes CD3 + CAR+.



5) Rechute

La rechute était définie selon les critères de l'IMWG (tableau 1).

III) Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. L'incidence cumulée d'infection a été estimée et représentée graphiquement selon la méthode de Kalbfleish & Prentice, en considérant la rechute comme un événement concurrent. La recherche de facteurs de risque d'infection a été réalisée par des analyses bivariées, à partir du test du Log-Rank pour les facteurs catégoriels, par le modèle de Cox cause-spécifique pour les facteurs quantitatifs. Les paramètres de reconstitution immunitaire ont été analysés, en valeur brute et selon le seuil de normalité, par un modèle de Cox à temps dépendant.

L'incidence cumulée de rechute a été estimée et représentée graphiquement selon la méthode de Kaplan-Meier. La recherche de lien entre les paramètres de reconstitution immunitaire et la rechute a été étudiée par la même méthodologie que celle décrite précédemment.

Les hazard ratio ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% ont été rapportés comme mesure de taille d'effet.

La comparaison du nombre d'infections entre avant et après supplémentation en immunoglobulines a été réalisée par une régression linéaire dont la variable à expliquer était la variation après-avant ; la durée d'observation des infections étant similaire entre avant et après la supplémentation pour un même patient mais différente d'un patient à l'autre, elle a été considérée comme un facteur d'ajustement.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

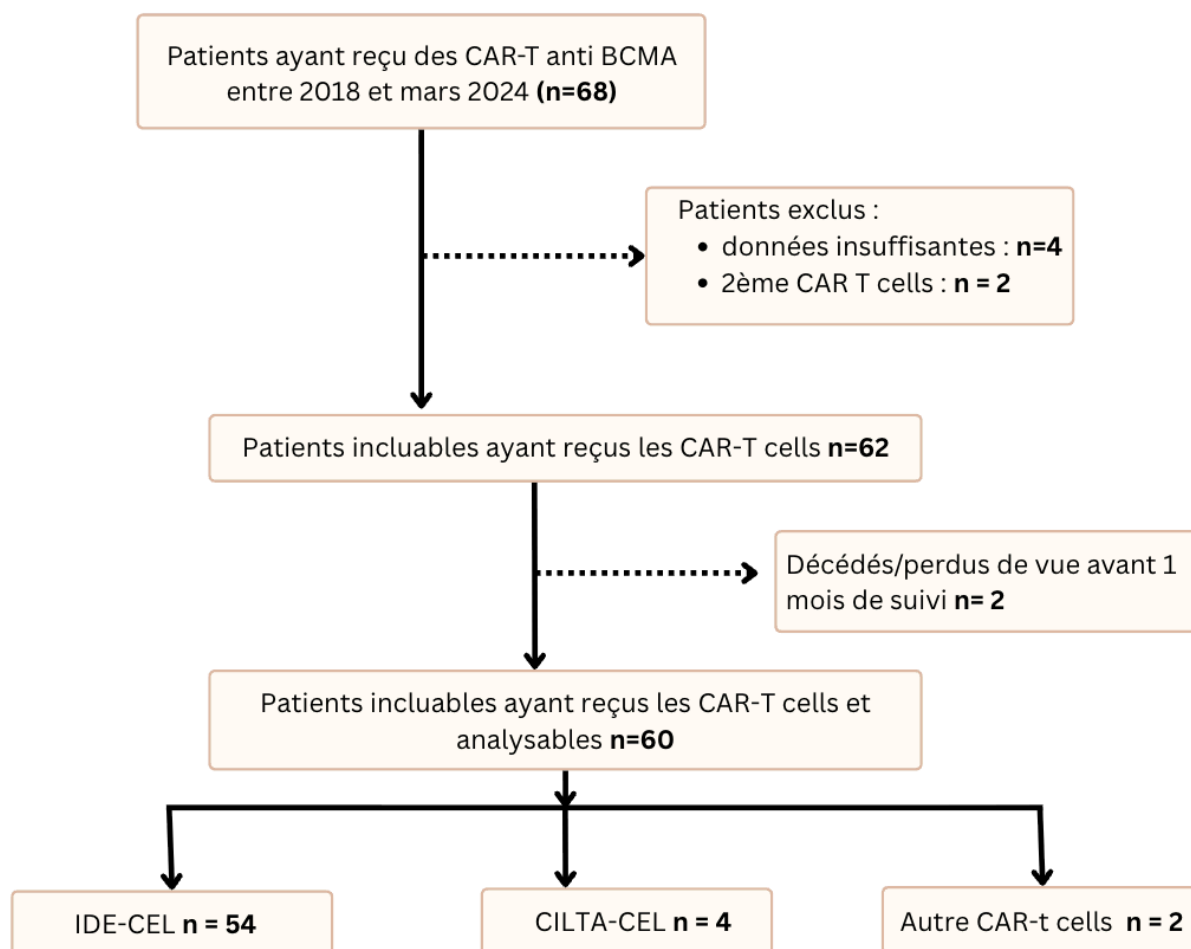
RESULTATS

I) Caractéristiques des patients

68 patients ont reçu un traitement par CAR-T cells dans le cadre d'un myélome multiple entre 2018 et mars 2024. (Figure 9) 4 patients ont été exclus du fait de données insuffisantes. 2 patients ont été exclus, s'agissant de leur 2e CAR-T cells.

62 patients étaient alors incluables mais 2 patients sont décédés précipitamment lors du premier mois de suivi. Un patient en raison d'un CRS de grade 4 et un autre d'un choc hémorragique. Aucun de ces 2 patients ne présentait d'infection au moment du décès. 60 patients ont pu être analysés, dont 54 (88,3%) ayant reçu un traitement par Ide-cel, 4 (8,3%) par cilta-cel et enfin 2 (3,3%) par un autre type de CAR-T cells anti-BCMA, dans le cadre d'un protocole de recherche.

Figure 9 : Flow chart de l'étude



Les caractéristiques de la population d'étude sont présentées dans le tableau 4. L'âge médian des patients était de 67 ans sans prédominance de genre. Près de 40% de la population présentait un antécédent respiratoire, 10% un diabète de type 2 et enfin 18,4% un antécédent oncologique. (Tableau 4) La très grande majorité des patients avait un bon état général avec 90% des patients présentant un score OMS égal à 0 ou 1 à l'entrée en hospitalisation pour recevoir les CAR-T cells.

Concernant les caractéristiques du myélome, la chaîne lourde était de type IgG dans 48,3% des cas, 20% IgA et 1,7% IgD. 30% des patients avaient un MM à chaînes légères. Le nombre médian de lignes de traitements antérieurs reçues était de 3 (min 1 ; max 10). Avant le traitement par CAR-T cells, plus de 90% des patients avaient déjà reçu une autogreffe.

Avant traitement, une immunodéficience cellulaire était retrouvée avec 70% des patients présentant une lymphopénie (lymphocytes $\leq 1000/\text{mm}^3$). Il existait aussi une neutropénie avant traitement avec des neutrophiles $\leq 1000/\text{mm}^3$ chez 6,7% des patients. Le taux de LB CD4+ médian était de $202/\text{mm}^3$ (min 9 ; max 936). Les leucocytes étaient à $4190/\text{mm}^3$ de médiane (min 390 ; max 11160), $2700/\text{mm}^3$ (min 0 ; max 8100) pour les PNN et $700/\text{mm}^3$ (min 0 ; max 2400) pour les lymphocytes. De plus, il existait aussi chez 43,3% des patients une immunodéficience humorale certaine avec des gammaglobulines avant traitement $< 4 \text{ g/L}$.

La lymphodéplétion comprenait FLUDARABINE 30 mg/m^2 et CYCLOPHOSPHAMIDE 300 mg/m^2 de J-5 à J-3 avant réinjection des CAR-T.

Après réinjection, 93,4% des patients ont présenté un CRS \geq grade 1, avec un recours au TOCILIZUMAB chez 60% des patients. Le TOCILIZUMAB était systématiquement utilisé si CRS ≥ 2 et était également administré en cas de persistance d'un CRS de grade 1 à l'appréciation du clinicien. La DEXAMETHASONE était administrée chez 11,7% des patients lors d'un CRS de grade ≥ 2 ou d'un ICANS (présent dans 3,3% des cas).

13,3% des patients sont décédés lors du suivi.

Tableau 4 : caractéristiques de la population

	N = 60		
Sexe masculin	31 (51,7%)	Cytopénies avant CAR-t	
Age (en années) - médiane (min ; max)	67 (41 ; 80)	<i>Leucocytes (/mm3) - médiane (min ; max)</i>	4190 (390 ; 5280)
Score OMS		<i>PNN (/mm3) - médiane (min ; max)</i>	2700 (0 ; 8100)
0	26 (43,3%)	<i>Lymphocytes (/mm3) - médiane (min ; max)</i>	700 (0 ; 2400)
1	30 (50%)	<i>Gammaglobulines (g/L) - médiane (min ; max)</i>	5,6 (1,2 ; 47)
≥ 2 (%)	4 (6,7%)	Type CAR	
ATCD		<i>Ide-cel</i>	53 (88,3%)
<i>Respiratoire</i>	23 (38,3%)	<i>Cilta-cel</i>	5 (8,3%)
Diabète de type 2	6 (10%)	<i>Autre CAR-t cells anti BCMA</i>	2 (3,3%)
Antécédents oncologiques dont :	11 (18,4%)	CRS	
<i>Cancer du sein</i>	3 (5%)	<i>Grade 1</i>	40 (66,7%)
<i>Adénocarcinome prostate</i>	3 (5%)	<i>Grade 2</i>	15 (25%)
<i>Cancer cutané agressif</i>	3 (5%)	<i>Grade 3</i>	1 (1,7%)
<i>Carcinome baso cellulaire</i>	1 (1,7%)	<i>Grade 4</i>	0
<i>Carcinome rénal</i>	1 (1,7%)	ICANS	2 (3,3%)
Nombres lignes antérieures - médiane (min ; max)	3 (1 ; 10)	Utilisation TOCILIZUMAB	36 (60%)
Type de chaines lourdes		Utilisation DEXAMETHASONE	7 (11,7%)
<i>IgG</i>	29 (48,3%)	Réponse à M12	
<i>IgA</i>	12 (20%)	<i>RC/TBRP</i>	34 (61,8%)
<i>IgD</i>	1 (1,7%)	<i>RP</i>	0
<i>NA</i>	18 (30%)	<i>MS</i>	0
Type de chaines légères		<i>MP</i>	21 (38,2%)
<i>Kappa</i>	37 (61,7%)	<i>Données manquantes</i>	5
<i>Lambda</i>	22 (36,7%)	Décès	8 (13,3%)
Autogreffé avant CAR T	55 (91,7%)		

MP, maladie progressive ; MS, maladie stable ; RC/TBRP, réponse complète/très bonne réponse partielle ; RP, réponse partielle

II) Complications infectieuses

1) Description des infections

Les infections étaient analysées à partir de J1 post CAR T cells. 5 patients ont cependant présenté une infection à J0 (le jour de la réinjection) se manifestant par une hyperthermie et une documentation positive à *E.Coli* avec porte d'entrée urinaire pour 4 d'entre eux et une infection de KT à *S.epidermidis* pour le 5e.

Durant le suivi, l'incidence cumulée d'infection est de 13% à 30 jours, 41% à J100 et de 63,3% à 1 an. Avant J30, l'incidence des infections était de 13,3%. Elle était maximale entre J30 et J100 soit une incidence de 27,7%. 75% des patients recevant Ide-cel ont été infectés durant le suivi, 50% recevant Cilta-cel et 50% recevant le 3e type de CAR. (Tableau 5)

Les sites les plus fréquemment touchés étaient très majoritairement l'arbre respiratoire bas (54,7% des infections) suivi de l'arbre respiratoire haut (23,4%), de l'appareil urinaire (7,8%), infections liées au cathéter (4,7%) et des bactériémies (3,1%). D'autres localisations plus rares concernaient l'appareil digestif (3,1%) et enfin le tissu cutané (1,6%) voire même cérébral (1,6%).

Tableau 5 : description des infections rencontrées post traitement par CAR-T cells

Nombre d'infections analysés (sur toute la population)	64 épisodes
Patients ayant présenté au moins 1 infection	38 (63,3%)
Incidence d'infections	
<i>Avant J30</i>	13,3 %
<i>Entre J30 et J100</i>	27,7 %
<i>Après J100</i>	22,3 %
Sévérité des infections	
<i>Hospitalisation hors réanimation(% patients)</i>	19 (31,6%)
<i>Hospitalisation en réanimation (% patients)</i>	7 (11,7%)
<i>Décès liés à une infection</i>	3 (5%)
Site d'infection	
<i>Arbre respiratoire haut</i>	15 (23,4%)
<i>Arbre respiratoire bas</i>	35 (54,7%)
<i>Urines</i>	5 (7,8%)
<i>Infection liée au catheter</i>	3 (4,7%)
<i>Bactériémie</i>	2 (3,1%)
<i>Digestif</i>	2 (3,1%)
<i>Cutané</i>	1 (1,6%)
<i>Cérébral</i>	1 (1,6%)
% de patients infectés selon type de CAR T	
<i>Ide-cel</i>	75 %
<i>Cilta-cel</i>	50 %
<i>Autre type de CAR anti BCMA</i>	50 %

Parmi les agents pathogènes (47 micro-organismes au total), on retrouvait de nombreuses bactéries à gram négatif avec *Pseudomonas aeruginosa* (10,6%), *Escherichia coli* (8,5%) et *Haemophilus influenza* (2,1%). On retrouvait aussi des bactéries à gram positif avec *Staphylococcus epidermidis* (4,2%), *Streptococcus pneumoniae* (6,4%), *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (3,8%) ou encore *Enterococcus faecium* (2,1%). (Tableau 6)

Les agents viraux étaient représentés essentiellement par le SARS-CoV-2 (10,6%), la grippe A/B confondues (10,6%) ou les rhinovirus (6,4%). Ils devenaient quant à eux majoritaires entre J30 et J100 avec 43,5% d'infections virales retrouvées durant cette période. (Figure 10)

La réactivation virale la plus fréquente était le CMV (4,2%). (Tableau 6) Cette réactivation asymptomatique a été retrouvée chez 2 patients, pour l'un à J29 et pour l'autre à J70. Un patient a présenté une manifestation clinique de zona vers J30 malgré la prophylaxie par VALACICLOVIR.

Seul *Aspergillus fumigatus*, représentant 4,2% des complications infectieuses, était retrouvé dans les infections fongiques. Il n'y avait aucune infection à *Candida spp* ni aucune infection à *Pneumocystis jirovecii*. Pour les 2 patients ayant présenté une infection fongique à *Aspergillus fumigatus*, il s'agissait d'une aspergillose invasive probable mais non prouvée avec augmentation des marqueurs sanguins et nodules pulmonaires sur le scanner thoracique ainsi que des critères d'hôte.

Concernant les micro-organismes spécifiques, les patients ayant fait une infection à bactérie encapsulée sont au nombre de quatre :

- 1 était supplémenté en immunoglobulines avant l'infection
- 2 ont été supplémentés juste après l'infection
- 1 n'a jamais été supplémenté durant le suivi malgré l'infection à organisme encapsulé et l'hypogammaglobulinémie

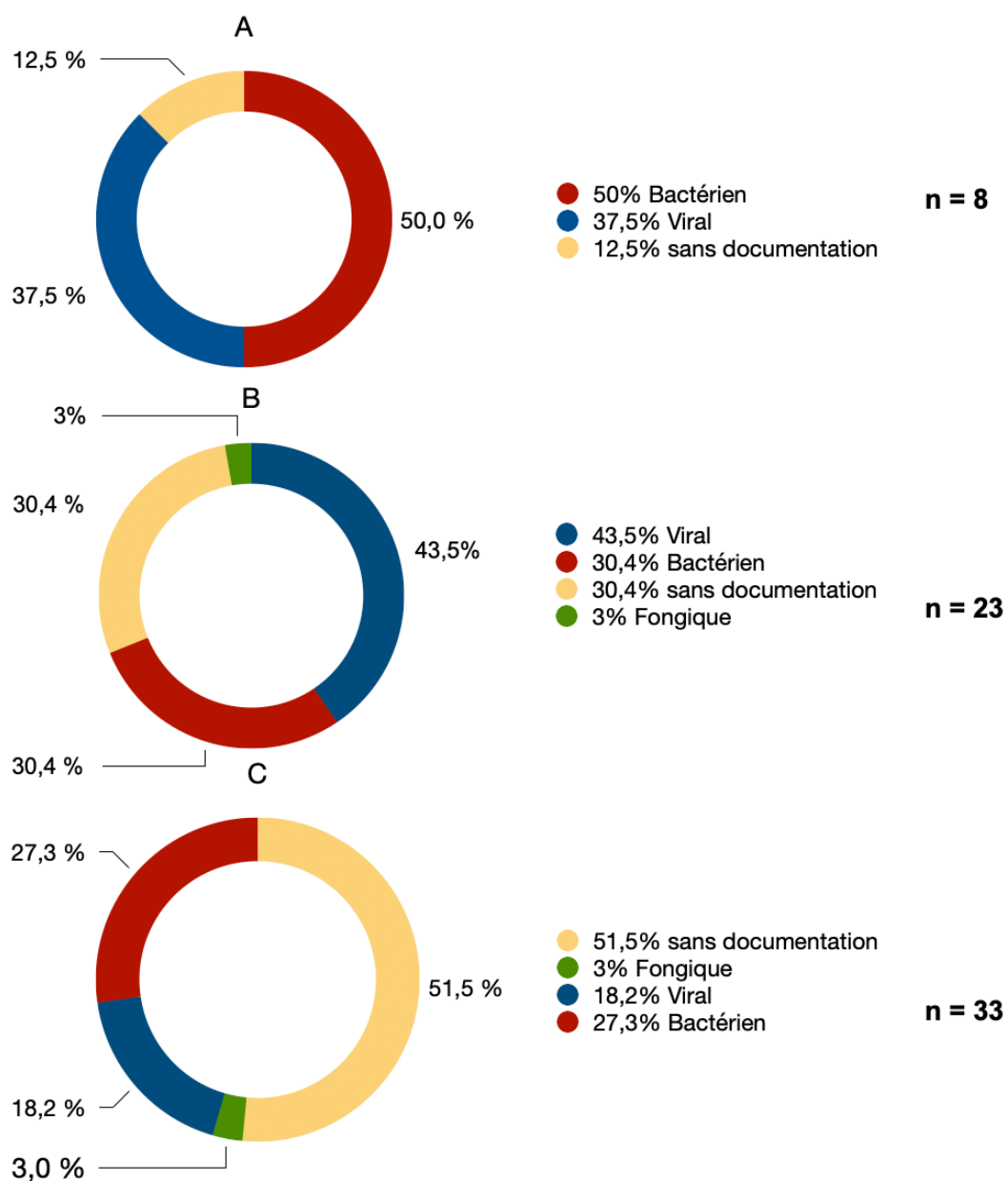
Tableau 6 : Micro organismes retrouvés

Micro-organismes retrouvés	N = 47
<i>Grippe A/B</i>	5 (10,6%)
<i>Sars CoV 2</i>	5 (10,6%)
<i>Rhinovirus</i>	3 (6,4%)
<i>CMV</i>	2 (4,2%)
<i>VRS</i>	2 (4,2%)
<i>Metapneumovirus</i>	2 (4,2%)
<i>Parainfluenzae</i>	2 (4,2%)
<i>VZV</i>	1 (2,1%)
<i>Enterovirus</i>	1 (2,1%)
<i>Coronavirus</i>	1 (2,1%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (10,6%)
<i>Escherichia coli</i>	4 (8,5%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (6,4%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (4,2%)
<i>SARM</i>	2 (4,2%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2,1%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (2,1%)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (2,1%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (2,1%)
<i>Mycobacterium chimeara</i>	1 (2,1%)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2 (4,2%)

CMV, cytomégalovirus ; *ILC* , infection liée au cathéter ; *SARM*, staphylococcus aureus résistant à la méticilline ; *VRS*, virus respiratoire syncytial ; *VZV*, virus varicelle zona

Concernant la répartition de ces infections, on retrouvait alors des infections bactériennes majoritaires avant J30, représentant 50% des infections, avec très peu d'infections non documentées (12,5%). Entre J30 et J100, les infections virales étaient majoritaires (43,5%). Après J100, 27,3% d'infections bactériennes, 18,2% d'infections virales et 3% d'infections fongiques. (Figure 10) On retrouvait alors, pour chaque période respectivement, 0,27 infections par jour, 0,33 infections par jour et enfin 0,12 infections par jour, ce qui faisait de J30-J100 la période la plus propice aux infections.

Figure 10 : Répartition de la nature des épisodes infectieux selon la période. A : Répartition avant J30, B : Répartition entre J30 et J100 C : Répartition après J100.



Le nombre d'infections par patient était très hétérogène, un patient ayant présenté à lui seul 7 infections durant le suivi. (annexe n°2)

Au sujet de la sévérité des infections, 43,3% des patients ont été hospitalisés pour une infection dont 11,7% en unité de réanimation ou soins continus. 3 patients au total sont décédés d'une infection. (annexe n°3)

2) Facteurs de risque d'infections

Nous avons cherché à identifier les facteurs associés à la survenue d'infections après la réinjection.

On observait une tendance aux infections si le patient était de sexe féminin ($p=0,0772$, HR 1,8). En revanche, l'âge ou une altération de l'état général définie par un score OMS ≥ 2 n'étaient pas associés à un risque infectieux majoré. Il n'y avait pas d'association significative entre les antécédents respiratoires, oncologiques, cardiologiques ou de diabète de type 2 et le risque de développer des infections. Le type de chaînes lourdes et légères n'influait pas sur le risque infectieux. Cela était vrai aussi pour le délai de recours aux CAR T cells, le nombre de lignes antérieures, le nombre de lymphocytes, de LTCD4, de LTCD8 et de LB. (Tableau 7)

Il y avait aussi une tendance à l'augmentation du risque infectieux chez les patients ayant présenté un CRS de grade 2 ou 3 ($p=0,43$; HR 1,32) ainsi qu'une tendance pour l'utilisation du TOCILIZUMAB ($p=0,1$; HR 1,77) sans que cela ne soit significatif. La leucopénie et un faible taux de Nk avant CAR T étaient significativement associés au risque infectieux ($p=0,04$ et $p=0,01$ respectivement). La neutropénie était associée à un risque infectieux majoré sans être significatif ($p=0,06$). (Tableau 7)

3) Facteurs de risque d'infections hospitalisées

Nous avons aussi cherché à identifier les facteurs associés à la survenue d'infections nécessitant une hospitalisation, soit une infection d'au moins grade 3 (classification détaillée en introduction).

L'incidence cumulée de la première hospitalisation pour infection, en considérant la rechute comme risque concurrent, était de :

- 8,3% (IC95% : 3-17,1) à J30
- 26,7% à M6 et M12 (IC95% : 16,2-38,3)

La première hospitalisation pour infection intervenait donc dans les 6 premiers mois post-traitement par CAR-T cells.

Selon le type de CAR-T cells, le pourcentage d'infections hospitalisées différait avec une hospitalisation chez :

- 30% des patients ayant reçu Ide-cel,
- Aucun patient ayant reçu Cilta-cel,
- 50% des patients ayant reçu le 3e type de CAR, soit 1 patient sur les 2.

Il existait une tendance du sexe féminin à présenter des complications infectieuses nécessitant une hospitalisation ($p=0,07$). (Tableau 7)

La présence d'un CRS de grade 2 ou 3 semblait être associée au risque d'infection hospitalisée sans en être significatif ($p=0,09$). L'utilisation du TOCILIZUMAB était significativement associée au risque d'être hospitalisé pour une infection ($HR = 5,8$; $p=0,02$). L'utilisation de la DEXAMETHASONE n'était pas significativement associée à une majoration du risque infectieux dans notre cohorte.

De façon notable et contrairement au reste de la cohorte, on retrouvait la présence de CAR-T cells circulants à la consultation de suivi M3 chez les patients présentant des infections tardives ($> J100$) sévères \geq grade 3 avec hospitalisation en réanimation.

Tableau 7 : facteurs de risque d'infections et d'infections hospitalisées

Facteurs de risque	Infection		Infection hospitalisée	
	HR	P-value	HR	P-value
<i>Sexe féminin</i>	1,80	0,07	2,53	0,08
<i>Antécédents respiratoires</i>	1,2	0,58	1,73	0,27
<i>Antécédents cardiologiques</i>	0,73	0,38	0,86	0,78
<i>Chaines légères lambda</i>	1,25	0,52	2,10	0,14
<i>CRS grade 2 ou 3</i>	1,32	0,43	2,29	0,10
<i>Utilisation du TOCILIZUMAB</i>	1,77	0,10	5,80	0,02
<i>Age</i>	0,97	0,19	0,97	0,24
<i>Nombre de lignes antérieures</i>	0,88	0,26	0,95	0,78
<i>Leucopénie avant traitement</i>	1	0,04	1	0,23
<i>Neutropénie avant traitement</i>	1	0,06	1	0,22
<i>Lymphopénie avant traitement</i>	1	0,84	1	0,78
<i>Nk avant traitement</i>	1	0,01	1	0,76

CRS, syndrome de relargage cytokinique ; Nk , natural killers

4) Risque infectieux selon la reconstitution immunitaire

Dans notre cohorte, l'aplasie B était d'une durée de 3 mois en médiane. L'augmentation du taux de LB n'était pas associée à une augmentation significative du risque infectieux avec HR = 0,97 (IC95% : 0,93–1,02 ; $p = 0,22$). Il en était de même pour les LTCD8, LTCD4 et Nk. (Tableau 8) Cependant, sur les périodes où les LB étaient dans des taux considérés normaux, on ne retrouvait aucune infection.

Concernant la reconstitution des immunoglobulines, la concentration d'IgM a été la première à se rétablir entre M3 et M6, suivie des IgG entre M4 et M6 et enfin des IgA à partir de M7. Tous les patients n'ont pas récupéré un taux normal d'IgM, IgG et IgA à la fin du suivi. (annexe n°1)

La majorité des patients présentant une infection avaient un taux d'IgA indétectable. Lorsque le taux d'IgA (hors MM-IgA) était considéré dans les normes, il n'y a eu aucune infection rapportée. 100% des patients MM-non IgA ayant présenté une infection requérant une hospitalisation en réanimation n'avaient jamais récupéré leur taux d'IgA durant le suivi. Les épisodes infectieux semblaient être précédés d'un dosage d'IgA, IgM et IgG indétectable.

20 patients n'ont jamais récupéré un taux de gammaglobulines > 4g/L durant tout le suivi. Parmi ces patients :

- 25% ne se sont jamais infectés,
- 55% ont eu une atteinte de l'arbre respiratoire,
- 8 patients uniquement ont été supplémentés en immunoglobulines,
- aucun de ces patients n'a été hospitalisé en réanimation.

Tableau 8 : reconstitution immunitaire et risque infectieux

Reconstitution	HR	P-value
<i>LB</i>	0,97	0,21
<i>LTCD4</i>	1	0,63
<i>LTCD8</i>	1	0,24
<i>Nk</i>	1	0,18
<i>Gammaglobulines</i>	1,033	0,23
<i>IgA</i>	0,003	0,23
<i>IgG</i>	0,2	0,07
<i>IgM</i>	2,4	0,62
<i>LTCD4</i>	1,75	0,32
<i>LTCD8</i>	3,87	0,03
<i>Nk</i>	0,58	0,39
<i>Gammaglobulines</i>	0,78	0,67

5) Supplémentation en Immunoglobulines

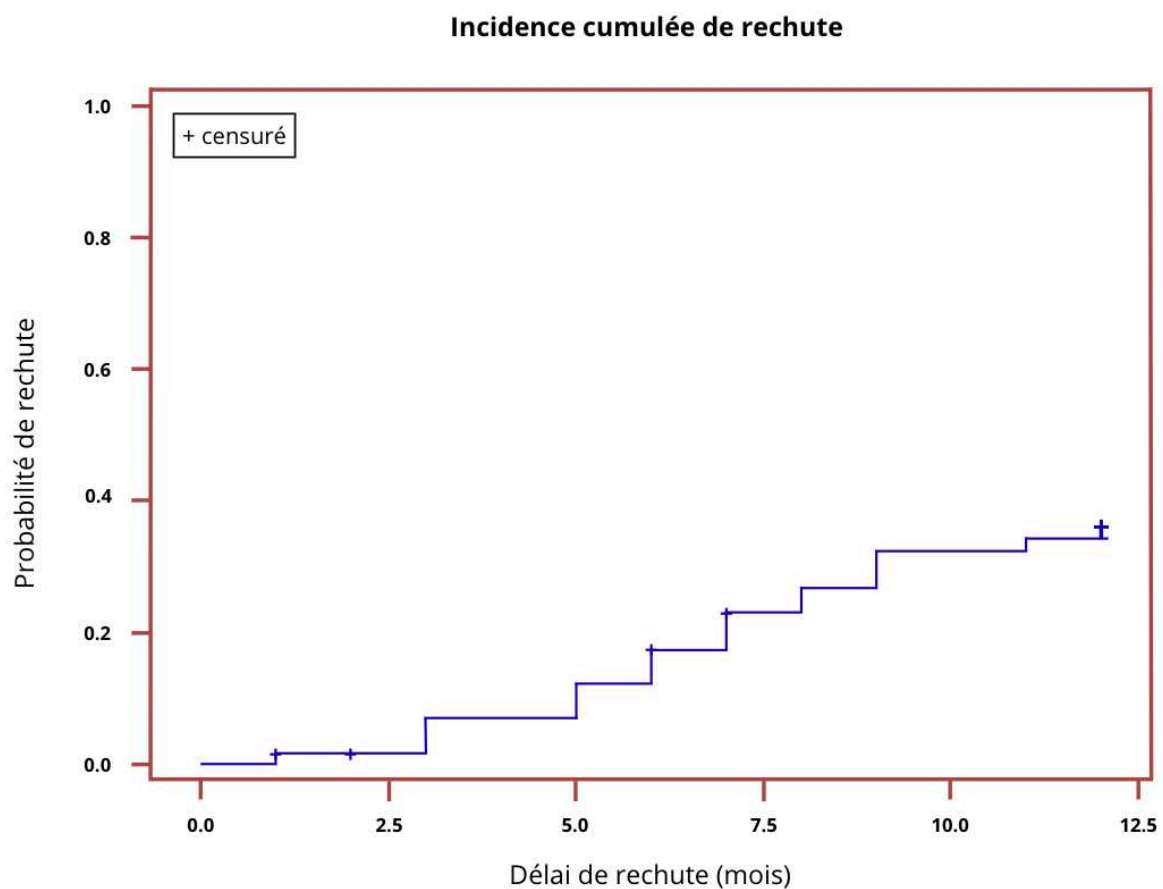
Dans notre cohorte, nous avons étudié l'impact de la supplémentation en immunoglobulines sur le risque infectieux. 25 patients au total sont supplémentés en Ig durant le suivi. La médiane de supplémentation se situe à J130.

Le nombre médian d'infections était de 1 (1;4) avant supplémentation contre 0 (0;2) après supplémentation. Il existait une réduction très significative du risque infectieux après supplémentation ($p < 0,0001$). Le délai d'instauration des Ig n'influçait pas le nombre d'infections ($p = 0,44$). Aucun patient ayant débuté une supplémentation ne l'a arrêtée avant la fin du suivi.

III) Rechute

L'incidence cumulée de rechute était de 1,6% à M1. Elle augmentait ensuite pour être de 6,9% à M3, 17,5% à M6 et enfin 36,1% à M12 (Figure 10). 61,8% des patients étaient au moins en TBRP ou en RC après 12 mois de suivi. Il n'y avait ni réponse partielle ni maladie stable à M12.

Figure 10 : Courbe Kaplan Meier avec incidence cumulée de rechute au fil du temps



1) Reconstitution immunitaire et rechute

Outre l'augmentation des gammaglobulines reflétant le pic monoclonal, on ne retrouvait pas de profil de reconstitution immunitaire pouvant favoriser la rechute.

La réascension du taux de LB, LTCD4, LTCD8 et Nk n'était pas associée significativement à un risque de rechute majoré.

On remarquait que tous les patients (10 au total) ayant retrouvé un taux d'IgM dans la norme étaient tous au moins en TBRP voire RC. Cette remarque était aussi vraie pour le taux d'IgG (12 patients) : ceux ayant récupéré un taux dans la norme étaient au moins en TBRP à la fin du suivi de 12 mois.

DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective monocentrique, nous avons analysé 60 patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant été traités par CAR-T cells anti-BCMA. Nous avons recherché les facteurs favorisants, les infections sévères et avons questionné l'impact de la reconstitution immunitaire cellulaire et humorale dans leur survenue. Il existe pour le moment peu d'études spécifiques aux infections post-CAR-T cells anti-BCMA.

1) Complications infectieuses

En matière d'épidémiologie, nos résultats concordent avec la littérature :

L'incidence cumulée d'infection sur 1 an est de 64%, proche de ce qui est retrouvé dans les études sur le même sujet. (54-71) L'incidence des infections prédomine sur la période J30-J100 puis diminue ensuite. Cela contraste avec les CAR-T cells anti-CD19 où les infections surviennent plutôt avant J30. (53)

La localisation préférentielle des infections reste l'arbre respiratoire haut et bas confondus (78%), comme rapporté par Kambhampati. *S et al.*, qui retrouvaient une atteinte des voies respiratoires dans 68% dans une cohorte de 55 patients ayant tous reçu des CAR-T cells anti-BCMA. (71)

Concernant les micro-organismes retrouvés, le *Pseudomonas aeruginosa* (10,6%) est retrouvé en plus grande proportion suivi du virus de la grippe ainsi que du SARS-CoV-2 probablement expliqué par la période d'inclusion coïncidant avec la période de pandémie Covid-19.

Avant J30, les infections rapportées sont majoritairement bactériennes, et probablement liées à la neutropénie induite par la lymphodéplétion, le nadir des neutrophiles étant connu à J7 après traitement par CAR-T cells. (72) Les infections bactériennes les plus fréquentes sont dues au *P.aeruginosa* dans notre étude, ce qui contraste avec la plupart des études retrouvant *E.coli* comme bactérie majoritaire. (52) Dans notre cohorte, *E.coli* a très souvent été retrouvé lors des infections précoces, dont 4 ayant eu lieu à J0 mais n'ayant pas été analysées selon notre méthode d'étude qui excluait les infections survenues avant ou le jour même de la réinjection. Les 5 épisodes

infectieux exclus survenant à J0 étaient, pour 4 d'entre eux, des épisodes documentés à *E.coli*. (Le 5e étant une bactériémie à *S. epidermidis*)

En revanche, il n'y a aucune infection à *Aspergillus fumigatus* retrouvée avant J30, période où coexistent les facteurs de risque classiques d'aspergillose : neutropénie et utilisation des corticoïdes (70-73), probablement lié à un bon usage des prophylaxies antifongiques durant la période précoce post CAR-T cells. Il n'y a pas d'infection à *Pneumocystis jirovecii* non plus, expliquée par l'utilisation du BACTRIM de manière systématique.

Entre J30 et J100, les infections sont majoritairement virales. Cependant, après J100, nous retrouvons de nouveau une plus grande part d'infection bactérienne probablement lié au fait d'un suivi patient plus espacé et de la présence d'infections légères type virose sans prélèvements infectieux faisant baisser la documentation des infections après J100. (Plus de 50% d'infections non documentées)

Toutes les études sur le sujet ne retrouvent pas les mêmes conclusions sur les profils des agents pathogènes en fonction des périodes post CAR-T cells, bien que la majorité décrive, comme dans notre cohorte, des infections bactériennes avant J30 et des infections virales après. (54) L'étude de Tim Richardson *et al.*, par exemple (52), peut contraster avec la nôtre car cette dernière retrouvait 71,3% d'infections dont 45% d'infections virales et 35,1% d'infections bactériennes toutes périodes confondues.

L'absence de réactivation virale HSV est expliquée par la bonne utilisation des prophylaxies antivirales par VALACICLOVIR. Malgré sa faible activité sur le CMV, il n'y a eu que 2 réactivations dans notre cohorte, chez des patients asymptomatiques. La faible réactivation virale post CAR-T cells est décrite dans la littérature. On retrouve parfois la réactivation du VHB voire VHC chez les patients antérieurement infectés, mais cela n'a pas été retrouvé ici (1 patient présentant une infection VHB guérie avant CAR-T). (57-58)

Dans notre étude, en plus d'essayer de mettre en évidence des facteurs de risque d'infection au sens général, nous avons recherché des facteurs de risque d'infections hospitalisées (donc sévères) car nous estimons qu'une infection traitée en ville ou une infection hospitalisée n'a pas le même impact sur la qualité de vie des patients. Il existe aussi une morbi-mortalité plus importante chez les patients hospitalisés.

Même si la différence n'était pas significative, notre étude signale une tendance à l'association entre sexe féminin et infections hospitalisées ce qui n'a jamais été mis en évidence à ce jour. Cela peut être lié à notre période d'inclusion correspondant aussi à la période de Covid-19 : les femmes contractent 1,12 fois plus l'infection que les hommes (74). Ceci mérite d'être étudié dans d'autres cohortes.

Le score OMS, le nombre de lignes antérieures, l'âge, le nombre initial de lymphocytes T CD4, CD8, LB et l'âge des patients ne sont pas associés à un risque majoré d'infections. L'augmentation de l'âge était même plutôt un facteur protecteur dans notre cohorte. Les patients jeunes étant, pour la plupart, atteints d'une maladie myélomateuse plus difficile à traiter avec un délai de recours aux CAR-T beaucoup plus court : chez les patients âgés de moins de 60 ans, le délai moyen pour accéder aux CAR-T cells est de 5,6 ans contre 6,8 ans pour les patients âgés de 60 ans et plus, témoignant d'une maladie plus agressive. Le type de myélome n'a aucune incidence dans notre étude, bien qu'il ait été rapporté une augmentation du risque chez les patients avec un myélome d'isotype IgG. (58)

L'utilisation du TOCILIZUMAB augmente significativement le risque d'infection hospitalisée et explique probablement la tendance à l'association entre survenue de CRS de grade ≥ 2 et infections hospitalisées de part l'utilisation systématique du TOCILIZUMAB dans cette indication. Notre étude souligne l'importance de limiter l'emploi de ce traitement aux strictes indications. La littérature rapporte des cas d'augmentation du risque d'infections bactériennes avec l'utilisation du TOCILIZUMAB dans les maladies rhumatismales avec notamment des infections à localisation pulmonaire (75). Compte tenu de sa demi-vie d'élimination relativement longue (16 jours), l'utilisation du tocilizumab à la phase précoce post-réinjection pourrait toujours avoir un impact sur la période J30-J100 et favoriser les infections même à distance. (76) La DEXAMETHASONE, quant à elle, n'a pas dans notre cohorte d'impact sur le risque de survenue ultérieure d'une infection hospitalisée, probablement expliqué par l'exposition forte antérieure des patients

à la corticothérapie et une plus faible, bien que non négligeable, demi-vie évaluée entre 36 et 54 heures. (77)

Au sujet du type de CAR, le Cilta-cel est fréquemment rapporté comme étant le plus pourvoyeur d'infections, de l'apparition de cancers secondaires ou de toxicité neurologique (78). On peut alors légitimement se poser la question d'un nombre de complications infectieuses plus important avec Cilta-cel que Ide-cel. Dans notre étude, 75% des patients recevant Ide-cel ont présenté une infection contre 50% recevant Cilta-Cel. Aucun patient ayant reçu Cilta-cel n'a été hospitalisé pour une complication infectieuse. L'analyse en vie réelle de Gul Amna *et al.*, semble confirmer nos résultats avec plus d'infections dans le groupe Ide-cel (33,6%) que dans le groupe Cilta cel (30,8%). (79)

Dans notre cohorte, le nombre d'infections graves avec hospitalisation en réanimation semble plus élevé (11,7%) avec une mortalité liée aux infections importante de 5% en comparaison aux données publiées à ce jour (71).

La reconstitution immunitaire après CAR T cells anti BCMA est peu décrite à ce jour. Cependant nos résultats corroborent avec ceux de Wang.Y *et al.*, : la concentration d'IgM est la première à se normaliser, suivie des IgG et enfin des IgA (55). Cela peut s'expliquer par la sécrétion des IgM dès la reprise de la lymphopoïèse B tandis qu'il faut attendre l'apparition des plasmocytes et d'une commutation isotopique pour la sécrétion des IgG et IgA. (80)

La durée médiane d'aplasie B est de 3 à 4 mois, ce qui pourrait expliquer la réduction du risque d'hospitalisation après six mois observée dans notre étude. Aucune infection n'est survenue lorsque les taux de LB étaient normaux.

Cependant dans notre étude, la normalisation du taux de lymphocyte B, ainsi que des LTCD8, CD4 et Nk, ne réduit pas significativement le risque infectieux, probablement dû à une trop faible puissance de l'étude. En effet, le nombre d'infection décrit est insuffisant pour permettre une analyse fine à même de corréliser chaque micro-organismes aux différents paramètres analysés.

Le taux d'IgA, dernière Ig se reconstituant après traitement par CAR-T cells, semble avoir une conséquence importante sur le risque infectieux. Dans notre étude, aucune infection n'est survenue lorsque le taux d'IgA était dans les normes du laboratoire. Il est important de noter que l'ensemble des patients MM-non IgA hospitalisés en réanimation, pour une infection sévère, n'ont jamais récupéré leur taux d'IgA durant tout le suivi.

L'IgA joue un rôle important pour la protection des muqueuses notamment respiratoires et digestives. Les infections respiratoires étant prépondérantes après CAR T anti BCMA (81), cela pourrait donc expliquer l'impact du déficit en IgA post CAR T cells anti BCMA dans le risque infectieux. La plupart des supplémentations en immunoglobulines sont dépourvues d'IgA devant le risque de réaction allergique augmentée, jusqu'à près de 10% rapporté. (82) Il n'y a, pour l'heure, aucune évaluation de l'intérêt de la supplémentation en IgA chez les patients ayant reçu un traitement par CAR T cells. Notre étude questionne leur intérêt dans cette indication.

Par ailleurs, chez les patients hospitalisés en réanimation dans le cadre d'une infection sévère après J100, on constate la présence de CAR-T circulants sur l'immunophénotypage lymphocytaire des CAR-T cells réalisé lors de la consultation de suivi à M3. Nous posons l'hypothèse d'un lien entre persistance des CAR-T cells et immunosuppression, même si cela ne se traduit pas par une modification des taux d'immunoglobulines. De plus, les CAR-T cells semblent engendrer un micro-environnement hyper-inflammatoire (49) favorisant l'immunosuppression. Une autre hypothèse serait qu'à l'inverse, certaines infections favoriseraient la ré-expansion des cellules CAR-T (83) et expliquerait qu'elles soient toujours détectées par cytométrie en flux à distance de la réinjection.

Quant à la prévention des complications infectieuses, la supplémentation en immunoglobulines polyvalentes n'a concerné que 25 patients de notre cohorte avec un début de supplémentation aux environs de J130. Bien que dans la plupart des études, la supplémentation ne réduise pas significativement le risque d'infections, elle ressort fortement significative dans notre étude. Cette discordance tient à la fois d'une différence de prescription de ces thérapeutiques, notre centre ayant fait le choix de restreindre l'accès à ces traitements uniquement aux patients ayant présenté une infection à organisme encapsulé en général ou suite à une répétition d'infections des voies respiratoires et ayant une hypogammaglobulinémie sévère $\leq 4\text{g/L}$, ainsi qu'à notre

méthodologie utilisant chaque patient comme propre témoin et prenant en compte une période de temps avant et après identique de part et d'autre de la supplémentation en immunoglobulines. Des travaux prospectifs et randomisés sont nécessaires pour déterminer si une supplémentation systématique de l'ensemble de la population traitée par CAR-T cells anti-BCMA permettrait de limiter significativement le risque d'hospitalisation pour infection. Cette approche pourrait réduire les infections, les hospitalisations, améliorer la qualité de vie des patients, diminuer les coûts de santé publique et préserver le bon usage des antibiotiques, mais cela reste à nuancer avec la tension d'approvisionnement présente actuellement sur le territoire français.

2) Risque de rechute

Au sujet des données de survie, à 1 an on retrouve 61,8% de TBRP/RC. Ces résultats sont un peu plus faibles que ceux retrouvés dans les études pivots réalisées. Ces résultats correspondent à la réponse obtenue avec Cilta-cel et Ide-cel sans distinction, dans une cohorte où Ide-cel est très majoritairement représenté, ce dernier traitement s'accompagnant d'une survie plus courte. (67)

Nous ne retrouvons pas de profil de reconstitution immunitaire particulier pouvant favoriser la rechute. Cela pourrait éventuellement être dû à des données insuffisantes devant l'absence de dosages réguliers et de facteurs de risques confondants (supplémentation en Ig par exemple). L'augmentation du taux global de gammaglobulines n'étant pas interprétable en raison de l'intégration du pic monoclonal dans le total des gammaglobulines.

Nous ne retrouvons pas ici de marqueur de reconstitution immunitaire pouvant être pré curseur d'une maladie progressive telle que la correction de l'aplasie B dans le risque de rechute pour les CAR-T cells anti CD19. (84)

3) Limites de l'étude

Notre étude comporte des limites : il s'agit d'une étude rétrospective où les données sont recueillies via les dossiers médicaux pouvant entraîner des biais de mémoire inhérent à ce type d'étude, des biais d'information et des biais de recueil. Il s'agit aussi d'une étude monocentrique réalisée uniquement au CHU de Lille, limitant son extrapolabilité mais permettant de s'affranchir de l'effet centre et d'avoir des prophylaxies anti infectieuses identiques chez tous les patients.

Concernant les épisodes infectieux, il est possible que certaines hyperthermies puissent avoir été attribuées à tort à des infections documentées, par exemple lors d'ECBU positif sans signes fonctionnels urinaires rapportés. La définition des événements infectieux varie et la comparaison entre les différentes études semble être parfois difficile. De plus, les symptômes d'une infection en cours sont très similaires à ceux du CRS, rendant le diagnostic parfois difficile.

La taille de la cohorte peut elle aussi représenter une limite, bien qu'il s'agisse d'une des plus grosses cohortes rapportant le type d'infections et leur facteur de risque post CAR-T cells anti BCMA.

CONCLUSION

Les infections constituent des complications fréquentes, potentiellement mortelles et source d'hospitalisation après un traitement par CAR-T cells.

Notre étude met en évidence des facteurs de risque peu cités dans la littérature à savoir l'utilisation du TOCILIZUMAB ainsi qu'un signal sur le sexe féminin, ce qui mérite d'être approfondi. Un déficit prolongé en IgA semble favoriser les infections sévères avec des conséquences lourdes comme des hospitalisations en réanimation.

Enfin, notre étude confirme le rôle protecteur de la supplémentation en immunoglobulines chez des patients choisis et questionne son utilisation systématique après traitement par CAR-T cells anti BCMA.

D'autres études sont nécessaires pour mieux définir un profil de reconstitution immunitaire favorisant le risque infectieux.

INDEX - TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : évaluation de la réponse selon les critères de l'IMWG (28).	12
Tableau 2 : ICAHT précoce et retard, traduit en français (49)	22
Tableau 3 : liste des facteurs de risque reliés au patient et aux traitements par CAR-T cells (53)	25
Tableau 4 : caractéristiques de la population	39
Tableau 5 : description des infections rencontrées post traitement par CAR-T cells	41
Tableau 6 : Micro organismes retrouvés	43
Tableau 7 : facteurs de risque d'infections et d'infections hospitalisées	47
Tableau 8 : reconstitution immunitaire et risque infectieux	49
Figure 1 : Interactions entre la cellule tumorale et le système immunitaire de l'hôte. (16)	8
Figure 2 : Targeting du BCMA dans le myélome multiple (32)	13
Figure 3 : Concept des CAR T cells de différentes générations (42)	16
Figure 4 : Etapes de fabrication des CAR-t cells.	18
Figure 5 : Recommandations de prise en charge du CRS selon le grade selon la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), février 2023.	20
Figure 6 : Recommandations de prise en charge pratique d'une encéphalopathie liée au traitement par cellules CAR-T chez l'adulte et l'enfant : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), février 2023.	21
Figure 7 : critères du score HEMATOTOX et critères de classification en haut/bas risque (48)	23
Figure 8 : Stratégie de fenêtrage pour l'étude des cellules CAR-T anti-BCMA.	35
Figure 9 : Flow chart de l'étude	37
Figure 10 : Courbe Kaplan Meier avec incidence cumulée de rechute au fil du temps	50

REFERENCES

- 1) Thomas Moehler Hartmut Goldschmidt multiple myeloma
- 2) Hevroni G, Vattigunta M, Kazandjian D, Coffey D, Diamond B, Maura F, et al. From MGUS to multiple myeloma: Unraveling the unknown of precursor states. *Blood Reviews*. 1 nov 2024;68:101242.
- 3) Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)*. 20 janv 2021;9(1):3.
- 4) Kazandjian, Dickran. « Multiple Myeloma Epidemiology and Survival: A Unique Malignancy ». *Seminars in Oncology*, vol. 43, n° 6, décembre 2016, p. 676-81.
- 5) Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 1 mars 2021;32(3):309-22.
- 6) Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 30 mars 2006;354(13):1362-9.
- 7) Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 21 févr 2002;346(8):564-9.
- 8) Hatipoğlu U, Seyhan M, Ulas T, Dal MS, Altuntaş F. Solitary Plasmacytomas: Current Status in 2025. *Hematol Rep*. 30 juin 2025;17(4):32.
- 9) Gundesen MT, Lund T, Moeller HEH, Abildgaard N. Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(1):8.
- 10) Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, Paiva B, Engelhardt M, Usmani S, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J*. 2 déc 2021;11(12):192.
- 11) Bernstein, Zachary S., et al. « Bone Disease in Multiple Myeloma: Biologic and Clinical Implications ». *Cells*, vol. 11, n° 15, juillet 2022, p. 2308.
- 12) Kundu S, Jha SB, Rivera AP, Flores Monar GV, Islam H, Puttagunta SM, et al. Multiple Myeloma and Renal Failure: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Cureus*. 14(2):e22585.
- 13) Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. avr 2004;2(4):233-41.
- 14) Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood*. 15 févr 2002;99(4):1305-13.
- 15) Roy SS, Saha A, Pegu AK, Islam NF, Ozah J, Rahman S. Pancytopenia as the initial presenting feature in multiple myeloma: a case series. *International Journal of Advances in Medicine*. 25 mai 2023;10(6):461-6.
- 16) Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. sept 2007;138(5):563-79.
- 17) Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 20 déc 2005;23(36):9219-26.
- 18) Blimark CH, Carlson K, Day C, Einarsdottir S, Juliusson G, Karma M, et al. Risk of infections in multiple myeloma. A populationbased study on 8,672 multiple myeloma patients diagnosed 2008-2021 from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica*. 1 janv 2025;110(1):163-72.
- 19) Jegu, G., et al. « Pathogen-Associated Molecular Patterns Are Growth and Survival Factors for Human Myeloma Cells through Toll-like Receptors ». *Leukemia*, vol. 20, n° 6, juin 2006, p. 1130-37.
- 20) Gorelik L, Flavell RA. Transforming growth factor-beta in T-cell biology. *Nat Rev Immunol*. janv 2002;2(1):46-53.
- 21) Huang CT, Liu CJ, Ko PS, Liu HT, Yu YB, Hsiao LT, et al. Risk factors and characteristics of blood stream infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Infect Dis*. 6 janv 2017;17(1):33.
- 22) Teh BW, Harrison SJ, Slavin MA, Worth LJ. Epidemiology of bloodstream infections in patients with myeloma receiving current era therapy. *Eur J Haematol*. févr 2017;98(2):149-53.
- 23) Zahid MF, Ali N, Nasir M, Baig MH, Ifikhar M, Bin Mahmood SU, et al. Infections in patients with multiple myeloma treated with conventional chemotherapy: a single-center, 10-year experience in Pakistan. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 1 oct 2019;41(4):292-7.
- 24) Balmaceda N, Aziz M, Chandrasekar VT, McClune B, Kambhampati S, Shune L, et al. Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019. *BMC Cancer*. 26 juin 2021;21(1):730.
- 25) Mølle I, Peterslund NA, Thiel S, Steffensen R. MBL2 polymorphism and risk of severe infections in multiple myeloma patients receiving high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 1 oct 2006;38(8):555-60.
- 26) Multiple Myeloma Treatments. *Drugs & Treatment by Stage MMRF*

- 27) Sammartano V, Franceschini M, Fredducci S, Caroni F, Ciofini S, Pacelli P, et al. Anti-BCMA novel therapies for multiple myeloma. *Cancer Drug Resist.* 22 mars 2023;6(1):169-81.
- 28) Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* sept 2006;20(9):1467-73.
- 29) Madry C, Laabi Y, Callebaut I, Roussel J, Hatzoglou A, Le Coniat M, et al. The characterization of murine BCMA gene defines it as a new member of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Int Immunol.* nov 1998;10(11):1693-702.
- 30) Kleber M, Ntanasios-Stathopoulos I, Terpos E. BCMA in Multiple Myeloma—A Promising Key to Therapy. *J Clin Med.* 10 sept 2021;10(18):4088.
- 31) Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;9:1821.
- 32) Moreaux J, Legouffe E, Jourdan E, Quittet P, Rème T, Lugagne C, et al. BAFF and APRIL protect myeloma cells from apoptosis induced by interleukin 6 deprivation and dexamethasone. *Blood.* 15 avr 2004;103(8):3148-57.
- 33) Novak AJ, Darce JR, Arendt BK, Harder B, Henderson K, Kindsvogel W, et al. Expression of BCMA, TACI, and BAFF-R in multiple myeloma: a mechanism for growth and survival. *Blood.* 15 janv 2004;103(2):689-94.
- 34) Avery DT, Kalled SL, Ellyard JI, Ambrose C, Bixler SA, Thien M, et al. BAFF selectively enhances the survival of plasmablasts generated from human memory B cells. *J Clin Invest.* 15 juill 2003;112(2):286-97.
- 35) Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, Rose JJ, Raffeld M, Yang S, et al. B-cell Maturation Antigen is a Promising Target for Adoptive T-cell Therapy of Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 15 avr 2013;19(8):2048-60.
- 36) Ghermezi M, Li M, Vardanyan S, Harutyunyan NM, Gottlieb J, Berenson A, et al. Serum B-cell maturation antigen: a novel biomarker to predict outcomes for multiple myeloma patients. *Haematologica.* avr 2017;102(4):785-95.
- 37) Kuwana Y, Asakura Y, Utsunomiya N, Nakanishi M, Arata Y, Itoh S, et al. Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochem Biophys Res Commun.* 31 déc 1987;149(3):960-8.
- 38) 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.* 15 janv 1993;90(2):720-4.
- 39) Brocker T. Chimeric Fv-zeta or Fv-epsilon receptors are not sufficient to induce activation or cytokine production in peripheral T cells. *Blood.* 1 sept 2000;96(5):1999-2001.
- 40) Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, Dudley ME, Stetler-Stevenson M, Feldman SA, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood.* 18 nov 2010;116(20):4099-102.
- 41) Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 25 août 2011;365(8):725-33.
- 42) Rubio MT, Galaine J, Borg C, Daguidau É. Biologie, concepts et principes des CAR-T cells. *Bulletin du Cancer.* 1 déc 2018;105:S135-46.
- 43) Levine BL. Performance-enhancing drugs: design and production of redirected chimeric antigen receptor (CAR) T cells. *Cancer Gene Ther.* mars 2015;22(2):79-84.
- 44) Lickefett B, Chu L, Ortiz-Maldonado V, Warmuth L, Barba P, Doglio M, et al. Lymphodepletion – an essential but undervalued part of the chimeric antigen receptor T-cell therapy cycle. *Front Immunol.* 22 déc 2023;14:1303935.
- 45) Salem, Mohamed L., et al. « Cyclophosphamide Induces Bone Marrow to Yield Higher Numbers of Precursor Dendritic Cells in Vitro Capable of Functional Antigen Presentation to T Cells in Vivo ». *Cellular Immunology*, vol. 261, n° 2, 2010, p. 134-43
- 46) Frey N, Porter D. Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* avr 2019;25(4):e123-7
- 47) Picard M, Sterin A, Bay JO, Courbon C, Moreau AS, Paul F, et al. Prise en charge du syndrome de neurotoxicité associée au traitement par cellules CAR-T chez l'adulte et l'enfant : recommandations de la SFGM-TC. *Bulletin du Cancer.* 1 févr 2023;110(2, Supplément):S123-31.
- 48) Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, Bachy E, Balduzzi A, Barba P, et al. Immune effector cell–associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood.* 7 sept 2023;142(10):865-77.
- 49) Rejeski K, Wang Y, Hansen DK, Iacoboni G, Bachy E, Bansal R, et al. Applying the EHA/EBMT grading for ICAHT after CAR-T: comparative incidence and association with infections and mortality. *Blood Adv.* avr 2024;8(8):1857-68.
- 50) Wat J, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia after Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy: characteristics, management, and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* févr 2022;10(2):460-6.
- 51) Telli Dizman, Gülçin, et al. « Risk of Infection in Patients with Hematological Malignancies Receiving CAR T-Cell Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis ». *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, vol. 20, n° 11, novembre 2022, p. 1455-76.

- 52) Richardson T, Schütte D, Kobbe G, Baermann BN, Holderried TAW, Schmitz F, et al. Characteristics of infections after BCMA-directed CAR T-cell therapy for multiple myeloma: a real-world analysis. *Blood Advances*. 14 mars 2025;9(6):1370-5.
- 53) Shahid Z, Jain T, Dioverti V, Pennisi M, Mikkilineni L, Thiruvengadam SK, et al. Best Practice Considerations by The American Society of Transplant and Cellular Therapy: Infection Prevention and Management After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Hematological Malignancies. *Transplantation and Cellular Therapy*, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. 1 oct 2024;30(10):955-69
- 54) Gea-Banacloche JC. Infectious Complications of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapies. *Semin Hematol*. janv 2023;60(1):52-8.
- 55) Wang Y, Li C, Xia J, Li P, Cao J, Pan B, et al. Humoral immune reconstitution after anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Advances*. 8 déc 2021;5(23):5290-9.
- 56) Bonner UN, Almogren UN, Furtado PB, Kerr MA, Perkins SJ. La localisation du composant sécrétoire sur le bord Fc de l'IgA1 dimérique révèle un aperçu du rôle de l'IgA1 sécrétoire dans l'immunité muqueuse. *Immunol des muqueuses* 2009;2(1):74-84.
- 57) Wang D, Mao X, Que Y, Xu M, Cheng Y, Huang L, et al. Viral infection/reactivation during long-term follow-up in multiple myeloma patients with anti-BCMA CAR therapy. *Blood Cancer J*. 18 oct 2021;11(10):168.
- 58) Josyula S, Pont MJ, Dasgupta S, Song X, Thomas S, Pepper G, et al. Pathogen-Specific Humoral Immunity and Infections in B Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Recipients with Multiple Myeloma. *Transplantation and Cellular Therapy*. 1 juin 2022;28(6):304.e1-304.e9.
- 59) Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Annals of Oncology*. mars 2022;33(3):259-75.
- 60) Riedel A, Phely L, Hug S, Faustmann P, Schroeder JC, Besemer B, et al. Immunological consequences of CAR T-cell therapy: an analysis of infectious complications and immune reconstitution. *Blood Advances*. 25 juin 2025;9(13):3149-58.
- 61) Kampouri E, Walti CS, Gauthier J, Hill JA. Managing hypogammaglobulinemia in patients treated with CAR-T-cell therapy: key points for clinicians. *Expert Review of Hematology*. 3 avr 2022;15(4):305-20.
- 62) Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 24 févr 2021;384(8):705-16.
- 63) Ide-cel vs standard regimens in triple-class–exposed relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa-3 analyses | *Blood* | American Society of Hematology
- 64) Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *The Lancet*. 24 juill 2021;398(10297):314-24.
- 65) San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 27 juill 2023;389(4):335-47.
- 66) Jagannath, Sundar, et al. « Long-Term (≥5-Year) Remission and Survival After Treatment With Ciltacabtagene Autoleucel in CARTITUDE-1 Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma ». *Journal of Clinical Oncology*, juin 2025, p. JCO-25-00760.
- 67) Hansen DK, Peres LC, Dima D, Richards A, Shune L, Afrough A, et al. Comparison of Standard-of-Care Idecabtagene Vicleucel and Ciltacabtagene Autoleucel in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *JCO*. mai 2025;43(13):1597-609.
- 68) Merz M, Smaili S, Flossdorf S, Sauer S, Wulf G, Hamburg-Eppendorf C, et al. Remission conversion drives outcomes after CAR T-cell therapy for multiple myeloma – A registry analysis from the DRST.
- 69) Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 1 avr 2019;25(4):625-38.
- 70) Mikkilineni L, Yates B, Steinberg SM, Shahani SA, Molina JC, Palmore T, et al. Infectious complications of CAR T-cell therapy across novel antigen targets in the first 30 days. *Blood Advances*. 14 déc 2021;5(23):5312-22.
- 71) Kambhampati S, Sheng Y, Huang CY, Bylsma S, Lo M, Kennedy V, et al. Infectious complications in patients with relapsed refractory multiple myeloma after BCMA CAR T-cell therapy. *Blood Adv*. 29 mars 2022;6(7):2045-54.
- 72) Logue JM, Peres LC, Hashmi H, Colin-Leitzinger CM, Shrewsbury AM, Hosoya H, et al. Early cytopenias and infections after standard of care iclecabtagene vicleucel in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Adv*. 10 août 2022;6(24):6109-19.
- 73) Haidar G, Dorritie K, Farah R, Bogdanovich T, Nguyen MH, Samanta P. Invasive Mold Infections After Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cell Therapy: A Case Series, Review of the Literature, and Implications for Prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 27 juill 2020;71(3):672-6.)

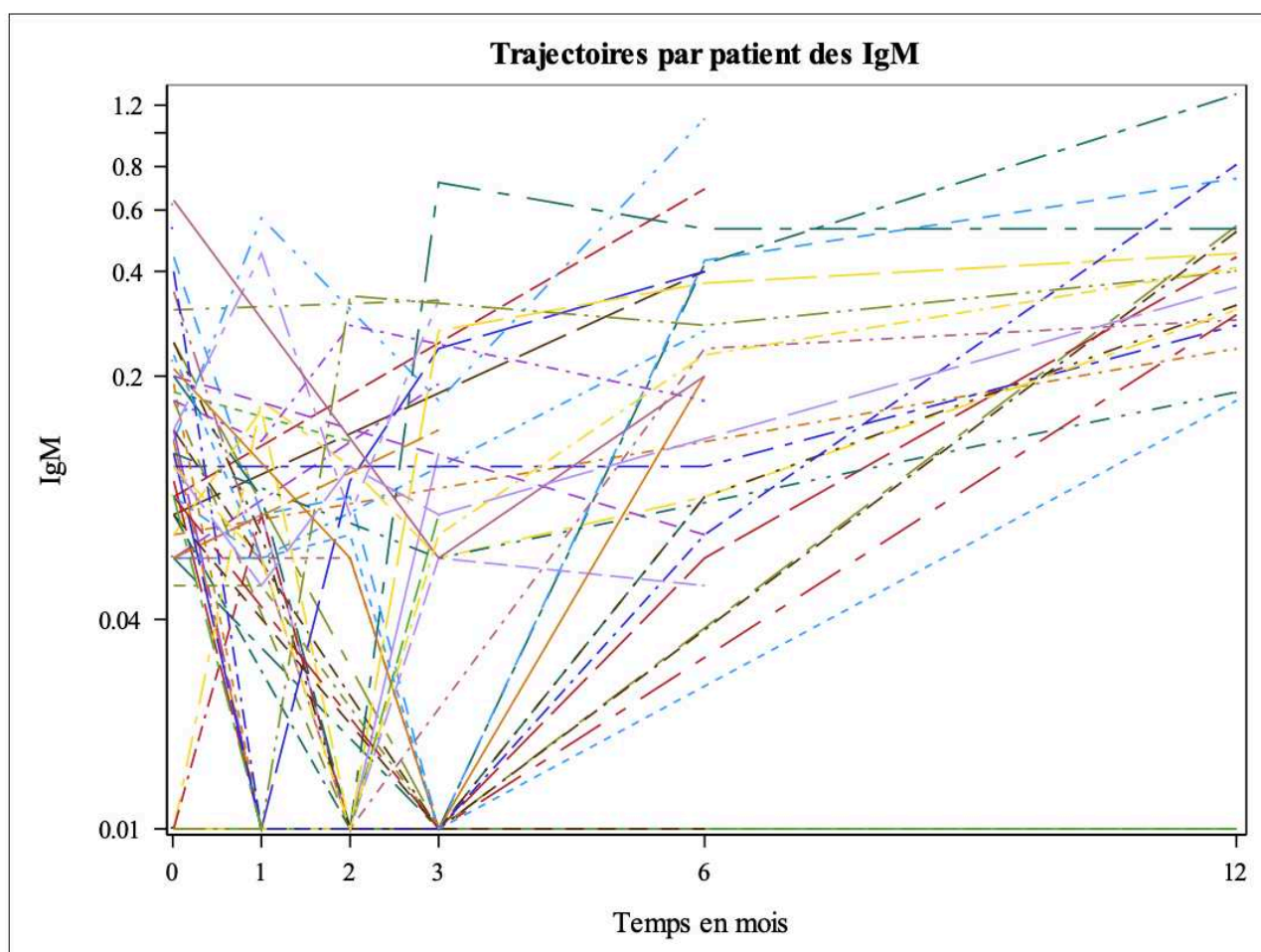
- 74) Kaim A, Shetrit SB, Saban M. Women Are More Infected and Seek Care Faster but Are Less Severely Ill: Gender Gaps in COVID-19 Morbidity and Mortality during Two Years of a Pandemic in Israel. *Healthcare* (Basel). 23 nov 2022;10(12):2355.
- 75) Sakai R, Cho SK, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Tanaka M, et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):74.
- 76) Tocilizumab. Résumé des Caractéristiques du Produit – EPAR information sur le produit [Internet]. London: European Medicines Agency; mai 2024
- 77) DEXAMETHASONE KALCEKS 4 mg/1 mL, solution injectable/pour perfusion. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Ministère de la Santé. Mis à jour le 26 juin 2024
- 78) Sidana S, Patel KK, Peres LC, Bansal R, Kocoglu MH, Shune L, et al. Safety and efficacy of standard-of-care ciltacabtagene autoleucel for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2 janv 2025;145(1):85-97.
- 79) Gul Amna, et al. « Risk of Infection: Real-World Analysis of (Ide-Cel) Idecabtagene Vicleucel and (Cilta-Cel) Ciltacabtagene Autoleucel in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma ». *Blood*, vol. 144
- 80) Murphy KM, Weaver C. *Janeway's Immunobiology* (9^e éd.). New York: Garland Science; 2017.
- 81) Little JS, Tandon M, Hong JS, Nadeem O, Sperling AS, Raje N, et al. Respiratory infections predominate after day 100 following B-cell maturation antigen-directed CAR T-cell therapy. *Blood Adv*. 26 sept 2023;7(18):5485-95.
- 82) Cunningham-Rundles C, Zhou Z, Mankarious S, Courter S. Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol*. juill 1993;13(4):272-8
- 83) Yang S, Xu J, Dai Y, Jin S, Sun Y, Li J, et al. Neutrophil activation and clonal CAR-T re-expansion underpinning cytokine release syndrome during ciltacabtagene autoleucel therapy in multiple myeloma. *Nat Commun*. 8 janv 2024;15:360.
- 84) 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*. 1 févr 2018;378(5):439-48.

ANNEXES

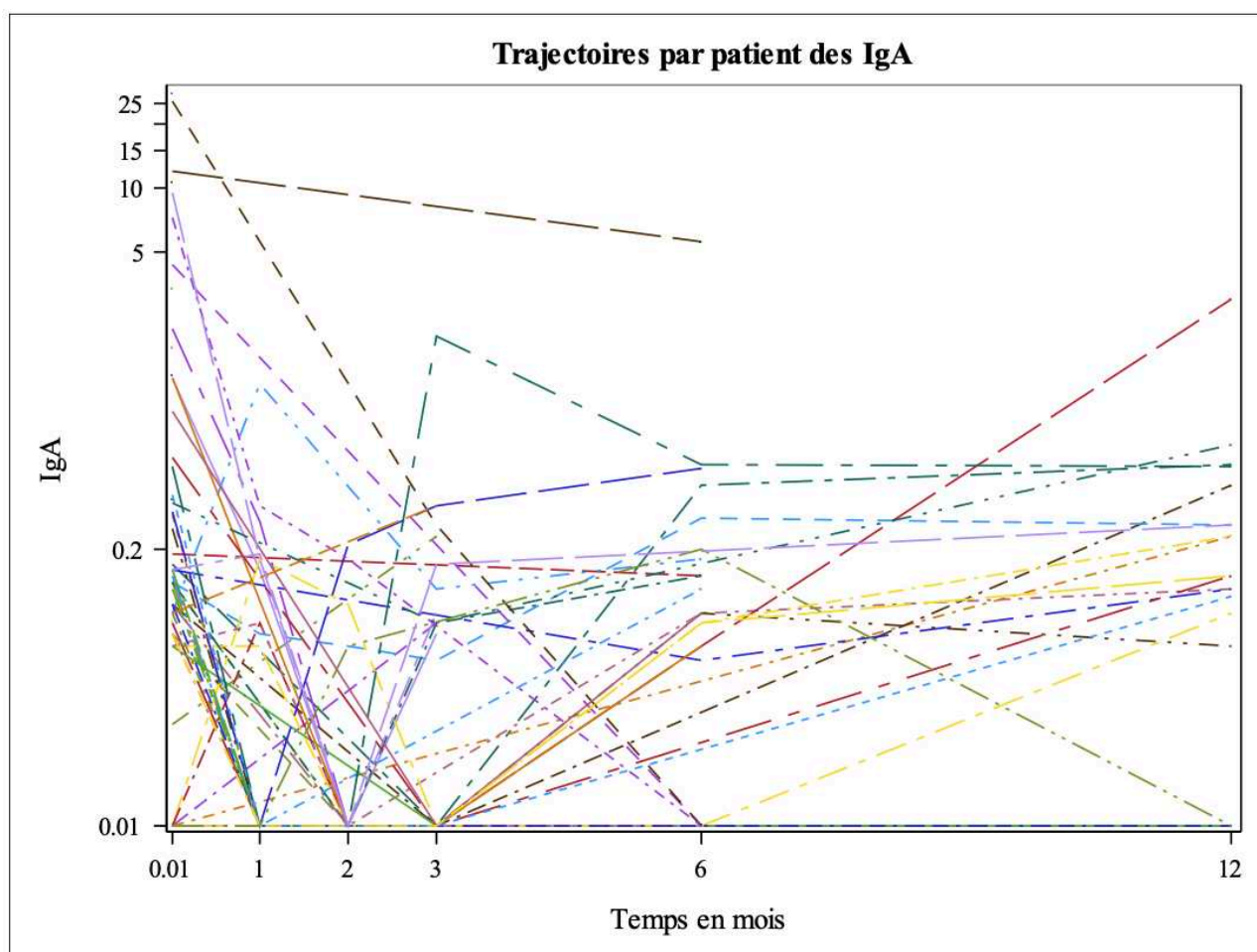
Annexe n°1 :

Reconstitution des immunoglobulines pour chaque patient en fonction du temps

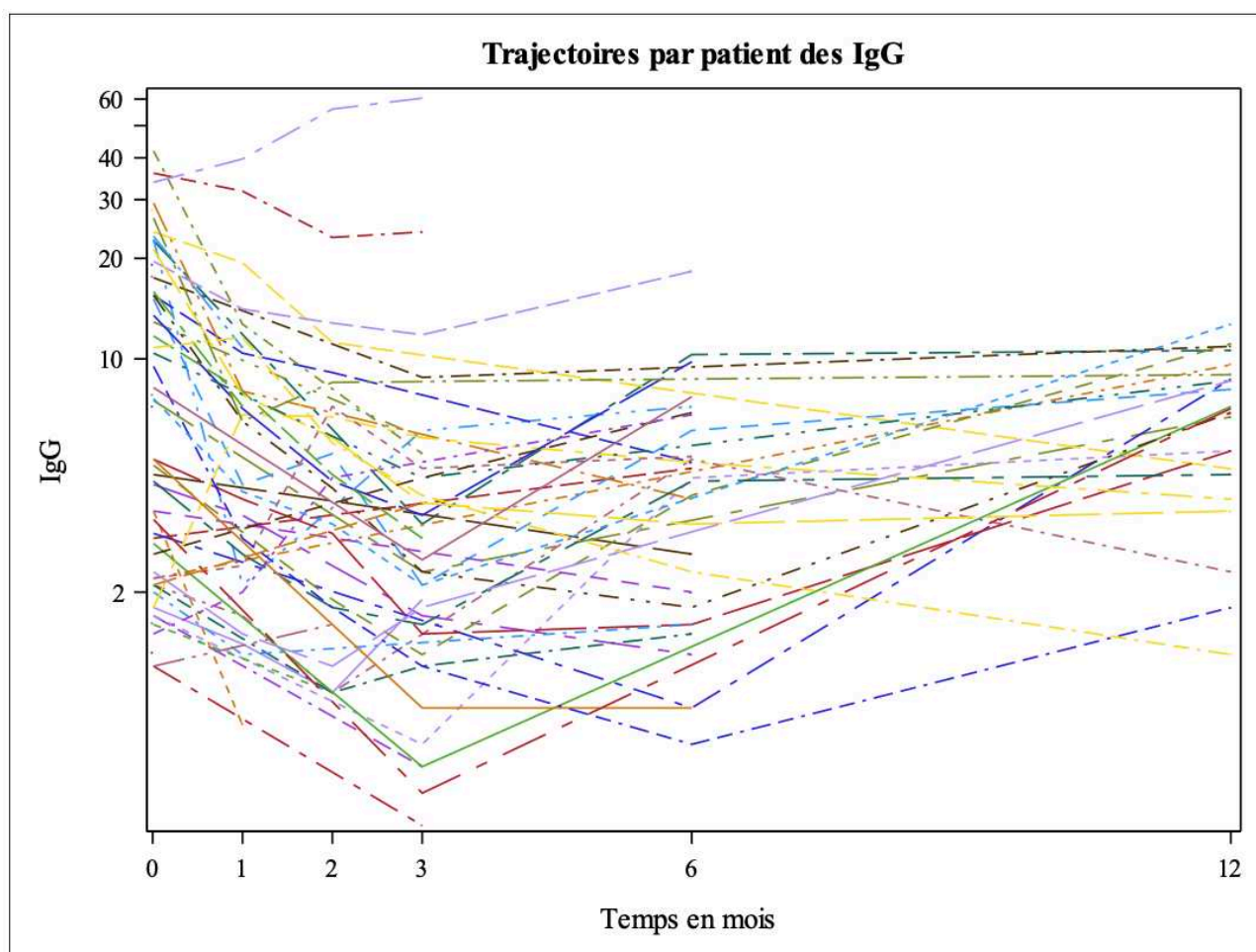
Trajectoires des IgM



Trajectoires des IgA



Trajectoires des IgG



Annexe n°2 :

Liste des 7 infections présentées par un patient lors du suivi

- Une infection de KT confirmée à *Staphylococcus epidermis* à J8
- infection fongique invasive de type aspergillose pulmonaire probable devant des critères d'hôte, des nodules pulmonaires au scanner thoracique et examen mycologique des crachats et LBA positifs à *Aspergillus fumigatus* sans résistance aux azolés en PCR. Exposition au VORICONAZOLE avec résiduelles effondrées. Apparition à J33.
- Méningo encéphalite aseptique dues au CAR T cells à J64 ou méningo-encéphalite non documentée.
- Une réactivation CMV à 4,13log asymptomatique associée à une pneumonie à *P.aeruginosa* documentée sur LBA à J70
- Une récurrence de pneumonie à *P.aeruginosa* à J114
- Pneumonie sans documentation à J162
- Pneumonie à *P.aeruginosa* associée à une récurrence d'aspergillose invasive pulmonaire à J335 avec bactériémie à *E.faecalis* engendrant le décès.

Le patient avait été hospitalisé pour toutes les infections dont la dernière en réanimation à J355. Il avait bénéficié d'une initiation de supplémentation en Ig à J102 permettant une diminution des infections (4 infections avant versus 2 après sur la même période temps) avec un taux de gammaglobulines > 4g/L vers J182). Durant le suivi, le patient n'avait jamais récupéré un taux normal de LB, LTCD4, Nk et IgA.

Annexe n° 3 :

Infections contractées par les 3 patients décédés :

- Pneumonie non documentée nécessitant une intubation oro-trachéale et évolutivité du myélome à M6
- Surinfection de grippe A avec SDRA sévère vers J50
- Choc septique sur bactériémie à *K.pneumoniae* à point de départ urinaire sur pyélonéphrite obstructive associée à une bactériémie à *E.faecium* à J191

AUTEUR : Nom : ROGALSKI

Prénom : Julie

Date de soutenance : Jeudi 16 octobre 2025

Titre de la thèse : Complications infectieuses post CAR-T cells anti BCMA

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Hématologie

DES : Hématologie

Mots-clés : CAR-t cells, infections, myélome multiple

Résumé :

Contexte : Les CAR-T cells anti BCMA sont un traitement du myélome multiple ayant permis d'améliorer le pronostic des patients en rechute ou réfractaires. Mais ce traitement expose à des complications infectieuses encore peu évaluées notamment en termes de facteurs de risque et de prévention.

Méthode : étude observationnelle, rétrospective, au CHU de Lille incluant des patients atteints de myélome multiple ayant reçu des CAR-T anti BCMA entre 2018 et mars 2024. Nous avons collecté l'ensemble des infections survenant entre la date de réinjection et la fin de la première année de suivi ou la rechute si celle-ci survenait plus tôt. Nous avons identifié les facteurs de risque ou facteurs protecteurs d'infections et évalué les paramètres de reconstitution immunitaire.

Résultats : 60 patients ont été analysés : 88,4% ayant reçu Ide-cel et 8,3% CiltaCel. L'incidence cumulée des infections était de 63,3% à 1 an avec 43,3% d'hospitalisation et 5% de mortalité due à une infection. Le pic d'incidence des infections était entre J30 et J100. La localisation préférentielle était respiratoire (78%), urinaire (7,8%), infection de KT (4,7%), bactériémie (3,1%), digestive (3,1%) et cutanée (1,6%). Concernant les micro-organismes : *P. aeruginosa* (10,6%) était le plus fréquent, suivi de la grippe et de la COVID-19. Après J30, les infections virales primaient. On notait très peu de réactivation virale et d'infections fongiques (4,2%).

Le risque d'infection hospitalisée était associé au TOCILIZUMAB ($p=0,02$; HR 5,80) avec une tendance à l'augmentation du risque infectieux si CRS de grade ≥ 2 ($p=0,43$; HR 1,32) ou étant du sexe féminin ($p=0,0772$, HR 1,8). Un déficit persistant en IgA semblait également être associé à un risque d'infection sévère avec hospitalisation en réanimation. En revanche, débuter une supplémentation en immunoglobulines réduisait significativement le taux d'infection post-CAR avec, chez les patients supplémentés, un nombre médian d'infections de 1 [1;4] avant supplémentation contre 0 [0;2] après supplémentation ($p<0,0001$).

Conclusion : Les infections sont des événements fréquents après CAR-T cells anti-BCMA, source d'hospitalisation et de morbidité/mortalité non négligeables. L'emploi du TOCILIZUMAB en est un facteur de risque majeur et l'utilisation d'immunoglobulines apparaît efficace dans cette indication, avec un questionnement sur son utilisation systématique. Le déficit en IgA semble intéressant à explorer comme favorisant les infections sévères.

Composition du Jury :

Président : Pr YAKOUB-AGHA

Assesseurs : Pr FAURE Emmanuel, Pr MANIER Salomon, Dr DEMARET Julie

Directeur de thèse : Dr CHAUVET Paul