

UNIVERSITÉ DE LILLE
UFR3S-MÉDECINE
Année : 2026

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Modèle prédictif de l'échec de réinjection de CAR-T Cell anti-CD19 après
leucaphérèse dans le cadre d'un lymphome B**

Présentée et soutenue publiquement le 21 Mai 2026 à 18h
au Pôle Recherche
par **Elias BENOHOUD**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Franck MORSCHHAUSER

Madame le Docteur Marine PINTURAUD

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Paul CHAUVET

AVERTISSEMENT

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

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché
ASCT : Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
Axi-cel : Axicabtagene ciloleucel
BCMA : B-Cell Mature Antigen
Brexu-cel : Brexucabtagene autoleucel
BsAb : Anticorps bispécifiques
BT: Bridging therapy
CAR: Chimeric Antigen Receptor
CRP : C-Reactive Protein
CRS : Syndrome de relargage cytokinique
DESCAR-T : Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR-T
DLBCL : Lymphome Diffus à Grandes Cellules B
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
FDA: Food and Drug Administration
HSCT: Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
iBTK : inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton
ICANS: Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires
iMID : agent immunomodulateur
IP : inhibiteur de protéasome
LAL-B : Leucémie Aiguë Lymphoblastique B
LDH : Lactate Déshydrogénase
LF : Lymphome folliculaire
Liso-cel : Lisocabtagene maraleucel
MCL : Lymphome à cellules du manteau
MM : Myélome multiple
MZL : Lymphome de la zone marginale
MTI : Médicament de Thérapie Innovante
PBMC : Cellules mononuclées du sang périphérique
PCNSL : Lymphomes du primitif système nerveux central
PMBL : Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B
PTLD : Lymphome post-transplantation
SG : Survie globale
SSE : survie sans événement
SSP : Survie sans progression
tFL : Lymphome folliculaire transformé
Tisa-cel : Tisagenlecleucel

Table des matières

INTRODUCTION	11
I. Généralités sur les CAR T-Cells.....	11
a.Introduction	11
b.Description du CAR	11
c.Production des CAR-T cells	14
d.Administration de CAR-T cells au patient	16
e. Bridging thérapie.....	17
II. Indications des CAR-T cells dans les hémopathies B et productions disponibles.....	19
a.Indications des CAR-T Cells	19
b. produits commerciaux disponibles.....	23
c. Autre productions	28
III. Impact d'une non-réinjection	29
IV.Rationnel de l'étude	31
OBJECTIF	32
ARTICLE	34
DISCUSSION:.....	60

INTRODUCTION

I. Généralités sur les CAR-T Cells

a.Introduction

La thérapie par Chimeric Antigen Receptor-T Cells (CAR-T Cells) a été une avancée majeure pour la prise en charge des hémopathies lymphoïdes B, réfractaires ou en rechute.

Il s'agit d'une immunothérapie dont le principe consiste à prélever des lymphocytes T (le plus souvent autologues, c'est-à-dire obtenus directement chez le patient), pour les modifier génétiquement par l'ajout d'un récepteur chimérique à l'antigène : un récepteur membranaire capable de reconnaître une cible tumorale et activer le lymphocyte T pour entraîner son effet cytotoxique.

b.Description du CAR

Le CAR est composé d'une partie intra-cellulaire, d'une partie trans-membranaire et d'une partie extra-cellulaire :

- La partie extra-cellulaire est responsable de la reconnaissance de l'antigène cible. Elle est composée d'un fragment Fab modifié, dérivé d'une immunoglobuline, appelée scFv (single chain variable fragment). Le scFv est composé d'une chaîne variable lourde (VH), d'une chaîne variable légère (VL) et d'un linker peptidique. Son rôle est essentiel, car c'est précisément cette partie qui reconnaitra l'antigène cible(1).
- La partie trans-membranaire est appelée « spacer » : il s'agit d'une courte séquence protéique permettant d'adapter la distance entre le lymphocyte T et l'antigène présent sur la cellule tumorale. En effet, la longueur du spacer doit être assez importante pour permettre une distance intercellulaire suffisante permettant la formation de la synapse immunologique, c'est-à-dire une jonction cellule-cellule entre un lymphocyte T et la cellule cible(2). La distance intermembranaire au sein de la synapse CAR-T est largement influencée par la taille de la paire CAR-antigène et varie

de 11 nm à plus de 25 nm, contrastant avec la distance uniforme de 11 nm observée dans la synapse TCR conventionnelle(3)

- La partie intra-cellulaire est responsable de l'activation lymphocytaire T et est composée :
 - Du CD3 ζ , dérivé du T-Cell Receptor (TCR). Lors de la reconnaissance de l'antigène tumoral par le domaine scFv du CAR, un changement conformationnel est transmis à la queue cytoplasmique du CD3, permettant le recrutement et l'activation de ZAP-70(4). Cette kinase phosphoryle alors LAT, une protéine adaptatrice transmembranaire, qui sert de plateforme centrale d'assemblage du signalosome. LAT phosphorylé recrute simultanément plusieurs effecteurs clés, permettant in fine la libération intracytoplasmique de trois facteurs de transcription (NFAT, NF- κ B et AP-1) qui convergeront au noyau pour induire la transcription des gènes effecteurs(5). Parmi eux, on citera des cytokines comme l'IL-2, IFN- γ , TNF- α , mais aussi les acteurs de la cytotoxicité : la perforine et les granzymes, qui sont libérés par exocytose à la synapse immunologique et induisent l'apoptose de la cellule tumorale via la formation de pores membranaires et l'activation des caspases. Parallèlement, l'expression de FasL à la surface du CAR-T permet une cytotoxicité complémentaire par engagement de Fas sur la cible. L'ensemble de cette cascade est appelé signal 1(6).
 - D'un domaine de co-stimulation qui permet d'assurer le signal 2, réalisé physiologiquement par l'interaction entre CD28 du lymphocyte T et B7-1/B7-2 (CD80/CD86) exprimés sur la cellule présentatrice d'antigène.

Les CAR de première génération ne possédaient pas ce domaine de co-stimulation et ne réalisaient donc que le signal 1 sans le second et donc sans auto-production de l'IL-2, nécessaire pour l'expansion clonale. Lors des essais cliniques à la fin des années 1990-2000, ces constructions ont montré des réponses très limitées et une disparition des CAR-T en quelques jours à semaines.(7,8) Les CAR de 2^{ème} génération ont donc la particularité de

posséder un domaine de co-stimulation dont 2 principaux ont été proposés : Le CD28, qui a l'avantage de permettre une activation rapide des lymphocytes T avec une forte production de cytokines et une expansion rapide des CAR-T cells. Cependant, est décrite une persistance parfois plus courte que d'autre domaines de co-stimulation et peut être responsable de Syndrome de Relargage cytokinique et/ou de toxicité neurologique plus marqués(9). L'autre domaine de co-stimulation principalement utilisé est le 4-1BB qui appartient à la famille des récepteurs TNF marquée par une expansion plus progressive mais une meilleure persistance des CAR-T(10). Les CAR-T cells de seconde génération incorporant un domaine de costimulation se sont ainsi imposés comme le gold standard en thérapeutique. En France, en 2026, les 6 CAR-T cells approuvés sont tous de 2^{ème} génération.

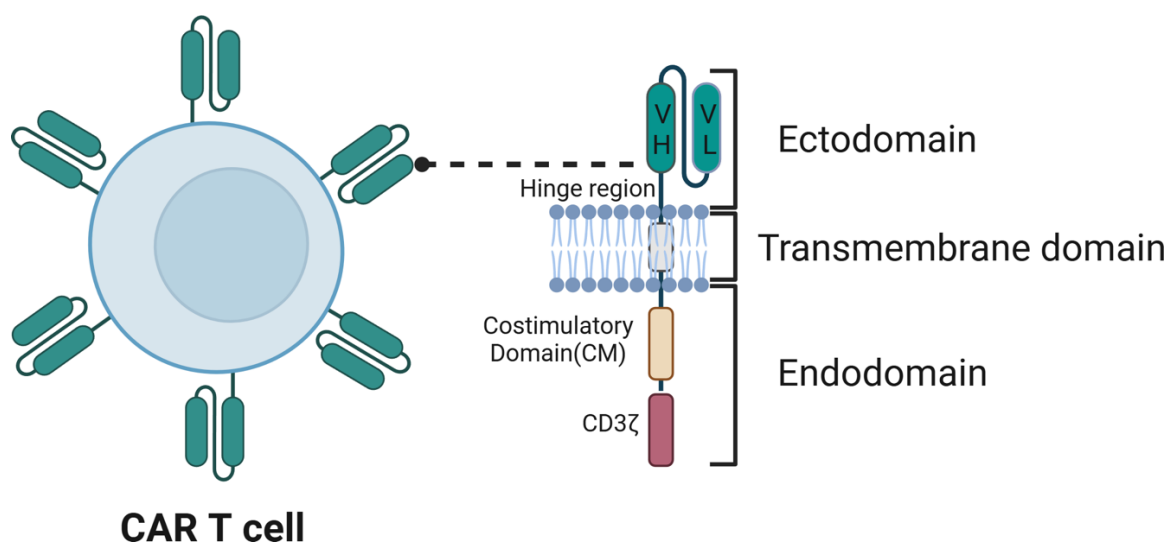


Figure 1: Structure d'un CAR(11)

Les CAR-T cells de générations suivantes sont encore tous en cours d'essais cliniques et précliniques. La 3^{ème} génération a la particularité de posséder les 2 domaines de co-stimulation en son sein, l'idée était de cumuler les avantages des deux domaines : la puissance d'expansion de CD28 et la persistance de 4-1BB.(12) Cependant, il n'a pas été possible d'en faire un usage commercial dû à des résultats mitigés avec la description de sénescence précoce en lien avec la trop forte stimulation(13,14). La 4^{ème} génération de CAR, aussi appelés TRUCKs (T cells Redirected for Universal Cytokine-mediated Killing) ou "armored

CARs", sécrètent des cytokines pour interférer avec le profil cytokinique immunosuppresseur du microenvironnement tumoral. Ces cytokines constitutivement produites permettent notamment de lutter contre le rôle immunosuppresseur du micro-environnement tumoral d'améliorer le fitness lymphocytaire ou l'interaction avec d'autres cellules immunitaires.(12,15) Enfin, une 5^{ème} génération a été proposée incorporant un nouveau domaine de co-stimulation capable d'activer notamment la voie JAK/STAT via un fragment du récepteur de l'IL-2 (IL-2R β) intégré directement dans la construction censée permettre une signalisation STAT5, pour augmenter l'expansion et la survie des CAR-T de manière autonome, sans dépendre de l'IL-2 exogène(16). C'est le concept du CAR-T "auto-suffisant"(17,18).

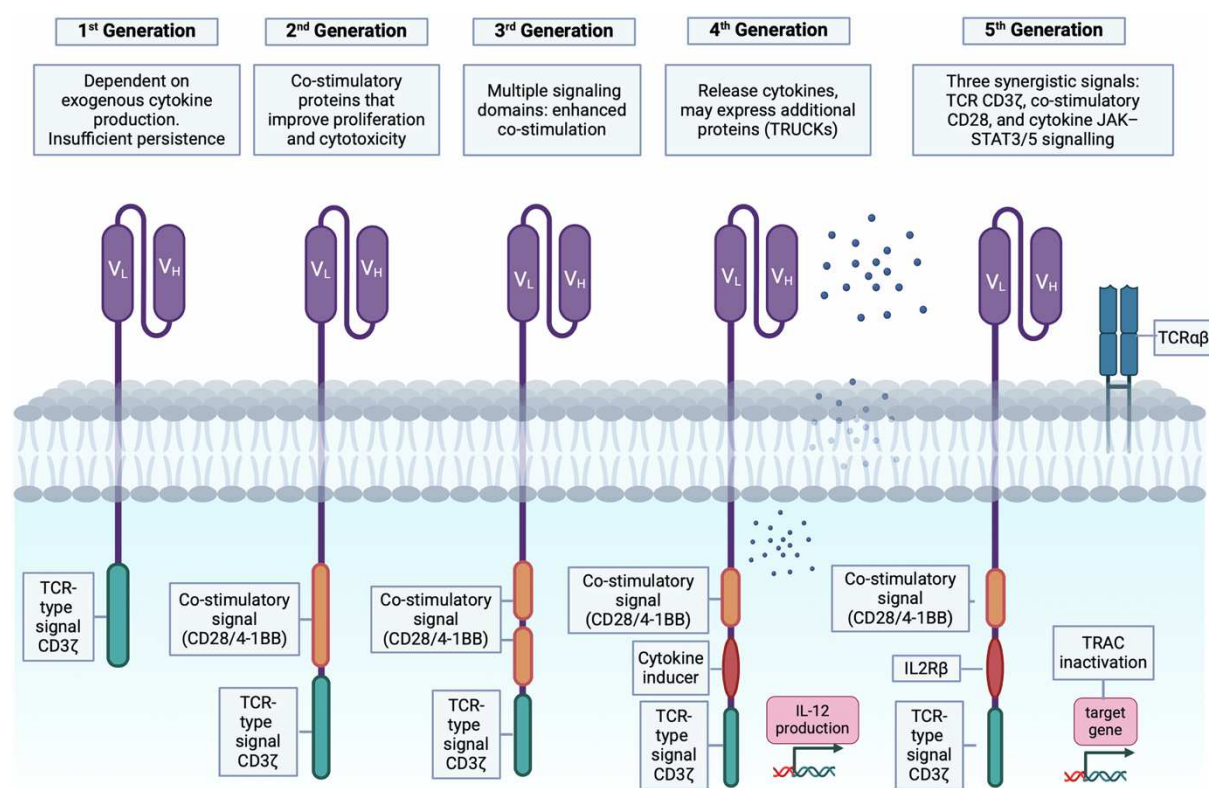


Figure 2: Structure des différents CAR selon leur génération(19)

c. Production des CAR-T cells

La production des CAR-T cells suit les mêmes étapes quel que soit le produit final, la cible, ou l'hémopathie visée.

La première étape du processus consiste au recueil des cellules mononucléées périphériques du patient via une leucaphérèse. Un produit de leucaphérèse optimal est une étape cruciale pour la réussite de la

thérapie par CAR-T cells. Le sang du patient est acheminé en circuit fermé à travers la machine d'aphérèse pendant environ 5 heures, le plus souvent en une séance unique. Cependant, les patients lymphopéniques peuvent bénéficier d'une deuxième séance(20,21). Le sang total du patient est traité par séparation des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) par centrifugation en gradient de densité et procédure de lavage pour éliminer les globules rouges, suivie d'un enrichissement en lymphocytes T(22). Il est à noter que certaines études suggèrent fortement que l'efficacité du CAR-T Cell final peut être liée au taux de cellules CD3+ du produit de leucaphérèse(23).

Lorsque le « produit d'aphérèse » est obtenu, il est nécessaire de purifier initialement le produit en ne sélectionnant ensuite que les lymphocytes T. La grande majorité des protocoles utilisent des lymphocytes T sélectionnés CD4/CD8. La première étape du manufacturing consiste en une sélection des cellules T. Pour la majorité des produits commerciaux (Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) (24), Tisagenlecleucel (tisa-cel) (25)), cette sélection porte sur les cellules CD3+ sans séparation des sous-populations. Le Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) fait exception : il est le seul produit à réaliser une sélection et une expansion séparées des cellules CD4+ et CD8+, formulées ensuite en ratio 1:1, ce qui constitue l'une de ses caractéristiques distinctives(26). L'approche classique implique un marquage immunomagnétique (27). Par la suite, il est nécessaire d'activer les lymphocytes T sélectionnés afin de permettre la division cellulaire et la transduction future. L'activation a lieu via des billes magnétiques anti CD3/CD28, qui vont permettre de mimer les 2 premiers signaux ; le signal 3 est assuré par la culture en présence d'IL-2(21,28).

Les lymphocytes T activés sont transduits par des rétrovirus, type Gamma-Virus pour Axi-Cel et Brexucabtagene autoleucel (Brexu-Cel), ou lentivirus pour Tisa-Cel et Liso-Cel. Ces virus à ARN sont modifiés génétiquement et portent alors le gène codant pour le CAR. Une fois infectés dans les cellules hôtes, leur génome ARN est rétrotranscrit en ADNc, qui s'intègre de manière stable dans l'ADN génomique de la cellule hôte. Le gène codant le CAR est ainsi transmis à toute la descendance cellulaire(29). Par la suite, l'expansion est une étape indispensable de la production, permettant d'obtenir une quantité initiale et importante de CAR-T cells, avant l'expansion *in vivo* chez le

patient. Cette expansion peut être réalisée selon différentes méthodes, via irradiation de cellules CD19+ ou stimulation cytokinique avec de fortes doses d'IL2 ou d'IL15.

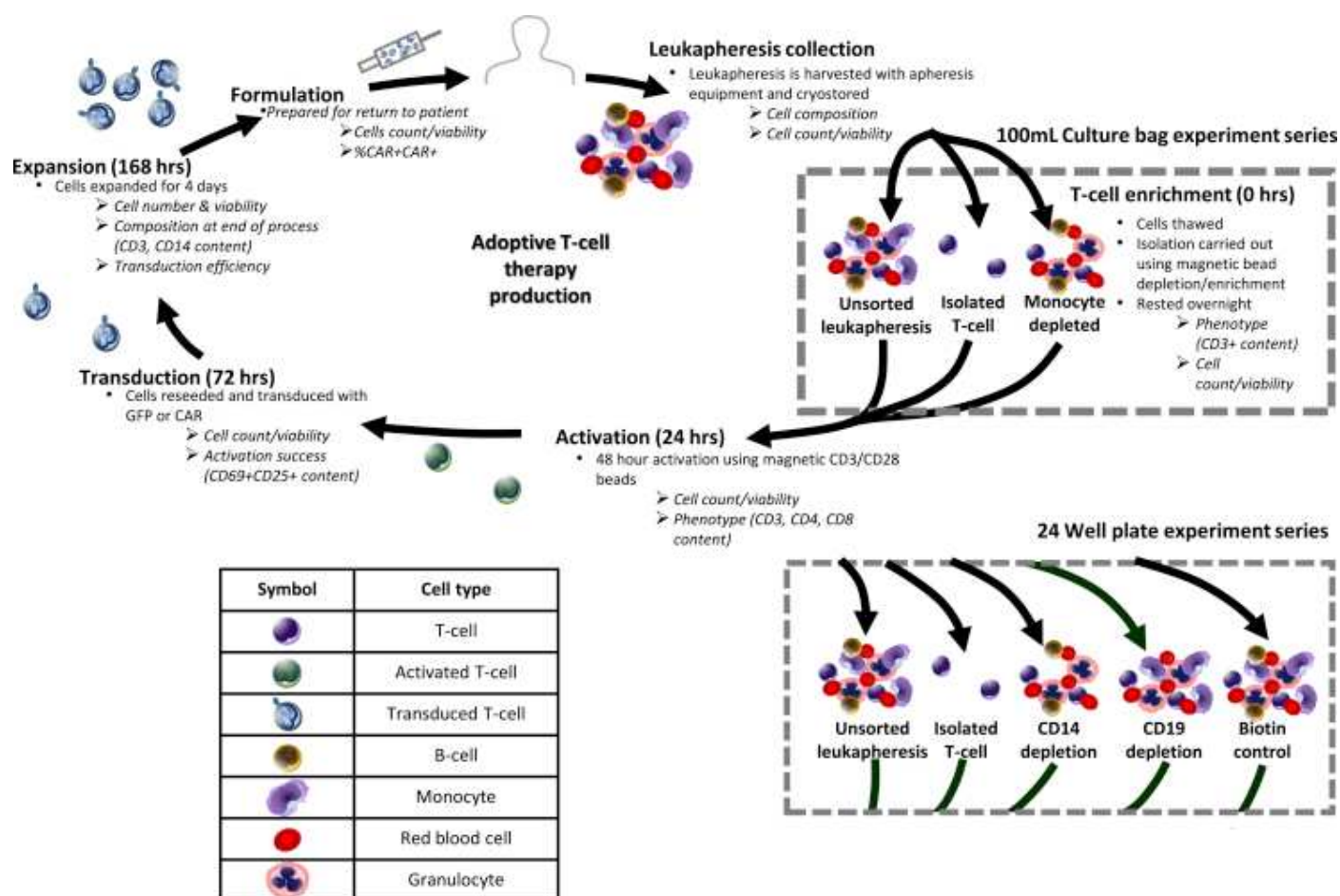


Figure 3: Résumé des différentes étapes de manufacturing d'un CAR-T Cell (27)

Une fois le produit obtenu après expansion, et contrôlé, il est cryopréservé avant d'être envoyé à la pharmacie hospitalière du centre demandeur.

d. Administration de CAR-T cells au patient

La dernière étape, dite de lymphodéplétion, est réalisée sur le patient avant réinjection. Elle joue également un rôle majeur dans la réussite du traitement par CAR-T Cells (30)

La lymphodéplétion comporte ainsi 3 objectifs : la réduction du pool de lymphocytes endogènes afin de préparer une niche pour la prise et l'expansion des CAR-T Cells infusées et de soutenir leur activité à long terme ; la réduction de la charge tumorale afin d'éviter un épuisement rapide des CAR-T Cells ; la

préparation et la reprogrammation du microenvironnement et des facteurs solubles afin d'assurer un homing et la survie à long terme des CAR-T Cells.(31)

Elle consiste en une administration intra-veineuse chez le patient d'une chimiothérapie durant 3 jours, de J-5 à J-3 classiquement, suivie de 2 jours de repos avant réinjection. Cette lymphodéplétion comporte, quel que soit le type de CAR-T, l'association de Fludarabine et de Cyclophosphamide. Il est à noter que la dose totale de chimiothérapie peut varier selon le type de CAR-T cell, et qu'en population pédiatrique, il a été observé de meilleurs résultats dans la LAL-B s'il était rajouté un jour de fludarabine(32). De plus, la fludarabine peut être remplacée par la Bendamustine, notamment chez l'insuffisant rénal ou encore, de manière plus anecdotique, en cas de pénurie comme en 2022.(33,34)

e.Bridging thérapie

Ainsi l'ensemble du manufacturing présenté ci-dessus induit une période d'attente pour le patient. Nommée « vein-to-vein time », celle-ci est évaluée entre 38 et 44 jours pour Tisa-Cel et Axi-Cel(35) et jusqu'à 51 jours pour liso-cel(36). Le patient peut bénéficier dans cet intervalle d'un traitement d'attente dit de « bridging therapy » (BT). Son but est double : contrôler la maladie pour éviter une progression qui rendrait le patient non éligible à la réinjection, et réduire la charge tumorale pour optimiser les conditions d'expansion des CAR-T cells in vivo(37). En effet, dans l'ensemble des études pivots, on note entre 1 à 4% de décès avant la réinjection(38), soulignant l'importance d'une BT efficace permettant le contrôle de la maladie.

Cependant, l'utilisation de bridging therapy révèle tout un débat entre spécialiste : il n'existe pas de codification claire entre l'administration ou non de bridging ; et il n'existe pas non plus de recommandations spécifiques sur le type de bridge ainsi que son intensité à utiliser selon l'agressivité de l'hémopathie(39,40).

En effet, certaines publications suggèrent une moins bonne réponse globale après thérapie par CAR-T cell chez les patients ayant reçu une BT (41–43) mais cette population de patients présente de

manière globale une hémopathie plus agressive, soulignant ici un biais de sélection au sein de ces études. L'étude en condition de vie réelle de Roddie et al.(44) a pu démontrer une réduction de 42% du risque de progression ou de décès après CAR-T celle chez les patients ayant reçu une BT.

Concernant les types de BT, il en existe un panel très large.

Nous pouvons parler en premier lieu de l'utilisation de corticostéroïdes seuls. Il s'agit du type de BT le plus léger, réservés aux maladies peu agressives, avec un faible volume tumoral ou pour contrôler très rapidement des symptômes inflammatoires qui peuvent interférer avec l'état général du patient (45).

En second lieu, le type de bridge le plus utilisé est la chimiothérapie systémique, voire l'immunochimiothérapie. On y trouve alors une très grande hétérogénéité de pratique, variant selon le centre, l'historique et les expositions antérieures du patient. Par exemple, dans l'essai BELINDA, le choix de la BT était laissé à l'investigateur entre R-ICE, R-DHAP, R-GDP ou R-GemOx (46,47), soulignant ici la grande hétérogénéité de pratique.

Une autre modalité importante de bridging therapy est représenté par la radiothérapie : moins utilisée que les 2 précédentes citées, mais particulièrement adapté aux lymphomes localisés ou Bulky, notamment avec envahissement du système nerveux central, mais aussi plus pratique en réalisation de routine. De plus, il a été démontré via une méta-analyse que l'utilisation d'une radiothérapie en BT ne compromet pas l'efficacité des CAR-T cell, seul ou en combinaison à une chimiothérapie systémique, ni n'augmente la toxicité(48).

Enfin, on assiste de manière très récente à une nouvelle émergence de type de BT via l'utilisation d'anticorps bispécifique. En effet, les anticorps bispécifiques anti-CD20×CD3 constituent une nouvelle frontière de la bridging thérapie, particulièrement intéressante car ce sont des traitements « off-the-shelf » disponibles rapidement. Epcoritamab et Glofitamab ont reçu l'approbation accélérée de la Food and Drug Administration (FDA) en mai et juin 2023 respectivement, faisant d'eux les premiers anticorps bispécifique approuvés pour le DLBCL(49,49). On peut alors légitimement se poser 2 questions : quel est la place de ces anticorps dans les nouvelles stratégies de bridging thérapie et l'utilisation de ces anticorps

bispécifique compromet-elle l'utilisation en aval des CAR-T cells anti-CD19 ?

Pour répondre à la première question, il n'existe malheureusement pas encore de données viables à grande échelle. On peut cependant se baser sur le travail préliminaire de Piazzola et al. qui est une étude rétrospective sur 17 patients ayant reçu du Glofitamab ou de l'Epcoritamab en bridging thérapie. Ces données préliminaires montrent que l'utilisation de l'Epcoritamab et du Glofitamab avant la réinjection de CAR-T Cells semble sûre et faisable, avec une toxicité acceptable et aucun événement indésirable de grade ≥ 3 suivant l'administration des anticorps bispécifiques ; plus de 80% de leurs patients ont obtenu une réponse avant l'infusion des CAR-T Cells (50). Cependant, le questionnement de l'efficacité des CAR-T Cells après exposition aux anticorps bispécifiques se pose. En effet, les similitudes dans le mécanisme d'action de ces thérapies T-Cell engageantes ont soulevé des inquiétudes sur le fait qu'une exposition préalable aux BsAb pourrait altérer l'efficacité des CAR-T cells, potentiellement via des mécanismes de résistance immunitaire et d'épuisement des lymphocytes T. Une série rétrospective datant de 2024 sur 47 patients suggère que l'utilisation des CAR-T cells reste efficace lorsque l'antigène cible est différent. De plus, l'absence de réponse aux anticorps bispécifique antérieurs ne prédit pas un taux de réponse plus faible lors du traitement par CAR-T cells(51)

Ainsi, il existe une très grande diversité de type de BT comme montré dans l'essai pivot JULIET évaluant Tisa-cel dans le DLBCL, 92% des patients ont reçu une BT(52). On y note alors différents types de chimiothérapie systémique, voire de BT au sens large, telles que des combinaisons de rituximab, de gemcitabine, d'etoposide, des corticostéroïdes, du cisplatine, de la cytarabine, ou encore des thérapies orales ciblées tels que l'ibrutinib ou le lénalidomide(46).

II. Indications des CAR-T cells dans les hémopathies B et productions disponibles

a. Indications des CAR-T Cells

Avant de détailler les différents CAR-T cells commerciaux en France, nous allons nous intéresser aux différentes pathologies ciblables, qui sont toutes, actuellement, des hémopathies lymphoïdes B.

Les lymphomes sont la 6ème cause de cancer en France, représentant 3% des cancers, avec une incidence globale des lymphomes B de 18,1 cas pour 100 000 habitants par an, avec une légère prédominance masculine à 1,3.(53,54)

En premier lieu, le lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL), appartenant au groupe de la classification International Consensus Classification des Lymphomes B Agressifs à grande cellule(55), est la 2ème hémopathie maligne en France après le myélome multiple(56), avec environ 5 580 nouveaux cas estimés en 2023(56). Il s'agit d'une prolifération monoclonale de grands lymphocytes B matures, caractérisée par l'expression des marqueurs B (CD20, CD19, CD79a).

Sur le plan clinique, le DLBCL est une pathologie agressive d'évolution rapide, létale en l'absence de traitement, avec une atteinte ganglionnaire ou extra-ganglionnaire fréquente. Le standard thérapeutique de première ligne repose depuis plus de vingt ans sur le protocole R-CHOP, qui est une association de rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) à la cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone, administré traditionnellement chez le patient sans comorbidités en 6 cycles tous les 21 jours. Ce schéma permet d'obtenir des rémissions prolongées chez plus de 60 % des patients en maladie avancée(57). Le taux de réponse complète dépasse 75 % chez les patients ayant complété les 6 cycles standards, et les patients atteignant une réponse complète présentent un risque de rechute faible dans les cinq premières années, suggérant un effet curatif dans la majorité des cas. Cependant, 10 à 15 % des patients sont réfractaires au R-CHOP, et 20 à 25 % rechutent après une réponse initiale, la majorité des rechutes survenant dans les 24 premiers mois. De nombreux essais randomisés de phase III n'ont pas réussi à améliorer significativement les résultats du R-CHOP, principalement en raison d'une toxicité accrue et de l'hétérogénéité moléculaire de la maladie. L'essai POLARIX a néanmoins marqué une rupture en démontrant, pour la première fois depuis plus de vingt ans, une amélioration significative de la survie

sans progression (SSP) en première ligne(58). Dans cet essai de phase III en double aveugle portant sur 879 patients atteints de DLBCL nouvellement diagnostiqué avec un IPI ≥ 2 , le remplacement de la vincristine par le polatuzumab vedotin (un anticorps conjugué ciblant le CD79b) au sein du backbone R-CHP (pola-R-CHP) a permis de réduire le risque de progression ou de décès de 27 % par rapport au R-CHOP (SSP à 2 ans : 76,7 % contre 70,2 % ; HR = 0,73 ; p = 0,02). Ces résultats ont été confirmés à cinq ans de suivi, avec un maintien du bénéfice en SSP (64,2 % contre 59,1 % ; HR = 0,77)(59). Cependant, aucune différence significative de survie globale (SG) n'a été observée à ce stade (82,2 % versus 79,6 % ; IC95% 0,63–1,15), ce qui constitue la principale limite de cet essai et tempère l'enthousiasme initial. Ces données soulignent la nécessité de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les formes réfractaires ou en rechute.

Il existe, d'autres sous types de lymphomes B agressifs accessibles à un traitement par CAR-T cells tels que le Lymphome B Primitif du Médiastin (PMBL) , ou encore les lymphomes spécifiques d'organes (60).

En second lieu, nous pouvons parler du lymphome folliculaire (LF). Il s'agit du lymphome indolent le plus fréquent en France avec plus de 3000 nouveaux cas par an(61), caractérisé par la prolifération de lymphocytes B issus du centre germinatif et à plus de 90% par la translocation t(14 ;18), entraînant ainsi la surexpression de BCL2 et expliquant son échappement à l'apoptose(62). Son évolution naturelle est caractérisée d'indolente, souvent compliquée de plusieurs rechutes, et reste malheureusement une maladie incurable malgré une médiane de survie qui n'est plus atteinte dans certaines séries récentes, souvent estimée à plus de 20 ans dans d'autres(63,64). Le LF a une probabilité de se transformer en DLBCL de 2 à 5% par an, on parle alors de lymphome folliculaire transformé (tFL). L'indication de traitement des LF repose sur les critères GELF ; en l'absence d'un de ces critères il est alors licite de proposer une attitude thérapeutique d'abstention thérapeutique/surveillance clinique(65). Les premières lignes de traitement standards, hormis la radiothérapie dans les stades localisés, contiennent tous du Rituximab associé à de la chimiothérapie ou à un immunomodulateur(66,67).

Enfin, la troisième grande entité de lymphomes ciblables par CAR-T Cells anti-CD19 est le lymphome à cellules du manteau (MCL), qui surexprime la cycline D1 via la translocation t(11 ;14). Comme tous les lymphomes non hodgkiniens indolents, son évolution naturelle est lente et reste une hémopathie incurable. Le traitement reposait jusqu'alors, chez les sujets éligibles à un traitement intensif, à une immuno-chimiothérapie suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, et d'un entretien par Rituximab(68). L'année 2024 a cependant été un réel tournant dans la prise en charge du MCL avec l'essai TRIANGLE, évaluant l'intérêt de l'utilisation au long cours de l'Ibrutinib, qui est un inhibiteur de Bruton Tyrosine Kinase, associé à une immunochimiothérapie standard, avec ou sans autogreffe selon l'éligibilité des patients(69).

II.a.2 Autres hémopathies ciblables par des CAR-T Cell commerciaux

Nous ne détaillerons pas 2 autres hémopathies qui sont ciblables par des CAR-T cells commerciaux mais qui cependant ne font pas l'objet de cette thèse.

Les CAR-T Cells anti-CD19 ont d'abord été développées en tant que traitement contre la Leucémie Aiguë Lymphoblastique B (LAL-B). Il s'agit d'une prolifération blastique monoclonale représentant 3% des nouveaux diagnostics de cancer, dont plus de 80% chez l'enfant(70). Chez l'adulte, le pronostic reste réservé avec une probabilité de survie de 30 à 40 %, par opposition aux LAL-B de l'enfant dont la SG à 5 ans atteint aujourd'hui 90 %. Le traitement de première ligne comporte encore actuellement l'utilisation de thérapies ciblées associées à de la chimiothérapie standard. Cependant, il est intéressant de noter que les premiers accès commerciaux de CAR-T Cells ont été réalisés grâce à des essais dans le cadre de LAL-B, notamment via l'essai ELIANA(71).

Enfin, la dernière hémopathie ciblable par CAR-T Cells est le myélome multiple. Il est intéressant de noter que, contrairement aux hémopathies citées ci-dessus, les CAR-T Cells utilisés ne sont pas dirigés

contre le CD19, mais contre le B-Cell Mature Antigen (BCMA). Le myélome multiple, appartenant au grand groupe des gammopathies monoclonales, est le 2^{ème} cancer du sang le plus fréquent dans le monde après le lymphome.(72) La survie s'est considérablement améliorée avec des données récentes montrant des médianes de survies s'approchant des 10 ans.(73) Le traitement de première ligne est lui aussi guidé selon l'éligibilité à une autogreffe de cellules souches ; Il repose sur une quadruplette associant daratumumab (anti-CD38), bortézomib (inhibiteur du protéasome), lénalidomide (Immunomodulateur) et dexaméthasone, suivi d'une intensification par melphalan haute dose avec autogreffe de cellules souches. Le rationnel de l'utilisation de ce traitement repose sur l'essai PERSEUS(74).

b.Produits commerciaux disponibles

En France en 2026, il existe actuellement 6 CAR-T cells d'accès commerciaux et remboursés par le système de sécurité sociale.

Les CAR-T cells anti-CD19 sont au nombre de 4 :

- Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel), commercialisé sous le nom de Yescarta®, est un CAR-T Cell qui possède un domaine de co-stimulation CD28. Il est indiqué comme traitement dans le DLBCL ou tout lymphome de haut grade à cellules B réfractaire ou en rechute précoce (< 12 mois) après la fin de la première ligne de traitement ; ou en troisième ligne de traitement standard. (75,76) L'essai pivot ZUMA-1 a démontré un taux de réponse objectif à 83% et un taux de réponse complète à 58%, chez des patients au moins en 3^{ème} ligne de traitement.(77) Comparé au traitement jusqu'alors utilisé qu'était l'autogreffe de cellules souches (ASCT), il a clairement été retrouvé une SSP ainsi qu'une SG supérieure chez les patients traités par Axi-cel ; La SG à 4 ans a été mesurée à 54,6% dans le groupe, Axi-cel contre 46% dans le groupe de traitement standard, avec un hazard ratio à 0,73 au sein de l'essai ZUMA-7 (p=0,03)(78) Hors DLBCL, axi-cel a été évalué pour la prise en charge des FL réfractaire ou en rechute, à partir

de la 4^{ème} ligne de traitement(79). L'essai de phase 2, ZUMA-5, avait montré une SG à 94% ainsi qu'une réponse complète à 79%, avec une PFS médiane à 40 mois (80). Il est indiqué également pour le traitement du PMBL réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique(81).

- Tisagenlecleucel (Tisa-cel), commercialisé sous le nom de Kymriah®, possède un domaine de co-stimulation de type 4-1BB. Il a la particularité d'être utilisé à la fois dans les leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL-B) de l'adulte jeune et de l'enfant mais aussi dans les DLBCL. Tisa-cel est utilisable dans le LF à partir de la 3^{ème} ligne de traitement. Le taux de réponse globale dans l'essai ELARA est de 86,2%, taux retrouvé dans les études de suivi au long terme.(82,83) Enfin, dans le DLBCL, Tisa-cel est un traitement de 3^{ème} ligne chez le patient en échec à au moins 2 lignes de traitement antérieures avec un antécédent d'ASCT pour les patients qui y étaient éligibles.(84) L'essai pivot JULIET retrouve une SG à 12 et 24 mois à 48% et 40% respectivement, ainsi qu'une PFS médiane à 2,9 mois.(52). Ces données sont superposables à des séries de données plus récentes en monde réel, notamment via le registre CIBMTR avec une SG à 24 mois à 43,6%.(85) Plus de 800 patients recevant axi-cel ou tisa-cel ont pu être comparés grâce au registre DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR-T) (86) qui est un registre français permettant de suivre les patients traités par CAR-T Cells, donc en condition de vie réelle. Le taux de réponse globale et le taux de réponse complète étaient de 80 % et 60 % respectivement pour l'axi-cel, contre 66 % et 42 % pour le tisa-cel ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons). De plus, concernant la tolérance, les patients traités par axi-cel avaient un taux de Syndrome de relargage cytokinique (CRS) de grade 1 et 2 plus élevé (80,9 % contre 66,5 % ; $p < 0,001$), sans différence significative pour les CRS de grade ≥ 3 . Pour les syndromes de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), il y avait significativement plus de grade 1 et 2 et de grade ≥ 3 dans le groupe Axi-Cel que dans le groupe tisa-cel (86) Ces résultats en vie réelle sont comparables à ceux des essais pivot respectifs (ZUMA-1 (77) et JULIET(52)), et suggèrent qu'axi-

cel confère une meilleure efficacité, malheureusement au prix d'une toxicité accrue. En parallèle, la supériorité du traitement par Tisa-cel sur l'autogreffe en deuxième ligne n'a pas été démontrée : l'essai BELINDA (47) a comparé le tisa-cel à la chimiothérapie de rattrapage suivie d'une autogreffe chez des patients atteints de DLBCL agressif réfractaire ou en rechute précoce après la première ligne. Le critère de jugement principal, la survie sans événement (SSE), était identique dans les deux bras, avec une médiane de 3,0 mois ($p = 0,61$), conduisant à un échec de l'objectif primaire. Ces résultats contrastent avec ceux de ZUMA-7 (axi-cel)(87) et TRANSFORM (liso-cel)(88), qui ont tous deux démontré une supériorité significative sur la SSE par rapport à l'autogreffe, conduisant à recommander axi-cel et liso-cel comme options préférentielles en deuxième ligne pour les DLBCL à haut risque réfractaires ou en rechute précoce. L'échec de BELINDA pourrait s'expliquer par des différences biologiques entre les produits (co-stimulation 4-1BB pour tisa-cel contre CD28 pour axi-cel), mais également par des problèmes logistiques et un temps « vein-to-vein » plus long pour Tisa-cel (52 jours dans BELINDA contre 29 jours dans ZUMA-7 et 34 jours dans TRANSFORM) dans une population présentant une maladie particulièrement agressive.

Concernant son utilisation dans les LAL-B, il est indiqué en cas de 2^{ème} rechute médullaire (ou plus), en rechute médullaire après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) au moins 6 mois avant la réinjection de Tisa-Cel ou en cas de maladie réfractaire primaire définie par une absence de rémission après 2 cycles de chimiothérapie(89). Une récente série de donnée en condition de vie réelle datant de 2025 retrouve une SG à 1 an et à 2 ans de respectivement de 79,4% et 63,8%(90).

- Brexucabtagene autoleucel (Brexu-cel), commercialisé sous le nom de Tecartus®, possède un domaine de co-stimulation de type CD28. Il a la particularité d'être de même construction qu'Axi-cel, par le même laboratoire pharmaceutique, mais le processus de manufacturing est différent. Son procédé de fabrication inclut une étape de tri supplémentaire pour exclure les cellules

leucémiques/lymphomateuses avant la transduction du CAR. C'est cette différence de procédé de fabrication qui en fait un produit distinct.(91) Il est utilisable à la fois dans le MCL et dans la LAL-B de l'adulte de plus de 26 ans. Pour rappel, le MCL et la LAL-B sont deux hémopathies dont les cellules tumorales CD19+ peuvent circuler dans le sang, expliquant ainsi la nécessité de retirer les cellules CD19+ après l'aphérèse.

Concernant son utilisation dans le MCL, il est utilisable à partir de la 3^{ème} ligne de traitement avec au moins une utilisation antérieure d'un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (iBTK)(92).

Dans l'essai ZUMA-2, la SSP et la SG à 1 an étaient respectivement de 61% et 83%.(93) L'analyse plus récente en vie réelle de la cohorte CIBMTR, publiée en Octobre 2025, retrouve un taux de réponse globale à 91% et un taux de réponse complète à 82%, la PFS à 1 an étant à 63%.(94)

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de Brexu-cel est très précise concernant son utilisation dans la LAL-B ; il faut que le patient soit âgé forcément de plus de 26 ans, et qu'il ait été exposé à 2 lignes antérieures s'il s'agit d'une LAL-B à Chromosome Philadelphie, ou à 2 lignes de traitement antérieure et non exposable à l'inotuzumab et au blinatumomab s'il s'agit d'une LAL-B sans chromosome Philadelphie(95). À la médiane de suivi de 16,4 mois, on retrouve un taux de réponse complète de 71% avec ou sans récupération hématologique au sein de l'essai ZUMA-3(96). L'actualisation des données de ZUMA-3 présentée à l'EHA en juin 2025 retrouve une SG à 5 ans à 40%, avec une médiane de SG à 53,5 mois chez ceux ayant obtenu une réponse complète.(97)

- Lisocabtagene maraleucel (Liso-cel), plus récemment commercialisé sous le nom de Breyanzi®, possède un domaine de co-stimulation de type 4-1BB. Il a obtenu un avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'un DLBCL, d'un lymphome B de haut grade (LHGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un LF de grade 3B (LF3B) en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaire à ce traitement de première ligne. (98)

L'essai TRANSFORM, qui a grandement contribué à la démonstration de l'Amélioration du Service

Médical Rendu (ASMR) a montré un taux de réponse complète à 73,9% contre 43,5% dans le groupe contrôle, ainsi qu'une meilleure SSP avec un HR à 0,40.(88)

Liso-cel est un traitement de 3^{ème} ligne dans le LF.(99) En 3^{ème} ligne de traitement, dans TRANSCEND-FL, le taux de réponse globale est de 97% avec un taux de réponse complète de 94%.(100)

L'utilisation de liso-cel dans le MCL pourrait être utilisable à partir de la 3^{ème} ligne de traitement, dont au moins une utilisation d'un iBTK, et serait donc un sérieux concurrent à Brexu-cel. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas encore d'accès commercial pour cette indication même si la durée de réponse médiane dans TRANSCEND-MCL est de 15,7 mois avec une SSP de 15,3 mois.(101). Le taux de réponse globale décrit y était de 83,1%, superposable à celui retrouvé en analyse finale(102).

En second lieu, les CAR-T cells anti-BCMA, tous utilisés dans le cadre du myélome multiple, commercialisés en France sont au nombre de 2 :

- Idecabtagene vicleucel (Ide-cel), commercialisé sous le nom d'ABECMA®, possède un domaine de co-stimulation de type 4-1BB. Il est le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur (iMID), un inhibiteur de protéasome (IP) et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.(103) L'essai princeps KarMMA-3 retrouve alors une PFS à 13,3 mois ainsi qu'une réduction de 51 % du risque de progression de la maladie ou de décès par rapport aux schémas standards.(104)
- Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel), commercialisé sous le nom de Carvykti®, possède un domaine de co-stimulation de type 4-1BB. Il est un traitement de 2^{ème} ligne et plus du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, incluant un iMID et un IP, qui sont réfractaires au lénalidomide et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement(105). La PFS à 1 an était alors de 77% dans l'essai CARTITUDE-1, avec une SG à

89%. (106) Lors d'une actualisation des données à plus de 5 ans avec Cilta-cel, il a même été retrouvé une SG médiane à 60,7 mois.(107)

Nous venons donc de voir que pour chaque hémopathie lymphoïde B, il peut exister une indication pour plusieurs CAR-T Cells différents, ayant chacun leurs propres propriétés. Au-delà de l'efficacité intrinsèque de chaque CAR-T Cell, il est intéressant de souligner que le délai de manufacturing time peut ne pas être le même pour chacun. En effet, on note un « vein-to-vein » moyen de 29 jours en vie réelle pour Brexu-cel(108) contre 51 jours pour Liso-cel(109), faisant ainsi souligner certaines disparités de logistique et pouvant plutôt faire pencher le praticien vers l'un ou l'autre des produits selon l'urgence pour laquelle le patient devrait être traité.

c. Autres productions

Les CAR-T Cells qualifiés « d'académiques » sont fabriqués, développés et promus par des institutions hospitalo-universitaires, par opposition aux CAR-T Cells commerciaux qui sont produits par l'industrie pharmaceutique. La construction du vecteur, le processus de transduction, la culture cellulaire et le contrôle qualité sont assurés en interne par des plateformes hospitalières sous le statut de Médicament de Thérapie Innovante (MTI).

Leur émergence lors de ces dernières années permet de plus en plus de répondre à 4 grandes problématiques posées par les CAR-T Cells commerciaux :

- Les laboratoires industriels se situent à l'étranger et obligent à congeler les lymphocytes pour le transport et la congélation pourrait constituer un désavantage par rapport aux cellules fraîches ; de plus le transport reste un délai incompressible lors du « manufacturing time ». Une production académique locale permettrait de produire les CAR-T en 10 à 12 jours, du prélèvement à la réinjection.(110)
- Le coût d'un CAR-T commercial, par patient, représente une forte dépense pour notre système de sécurité sociale. Par exemple, en 2022, le prix hospitalier de Tisa-cel était de 298 622 € et 331 048 € pour Axi-cel alors que le coût de production d'un traitement varierait entre 48 000 \$ et

106 000 \$(111,112). La production académique permettrait drastiquement de réduire ce différentiel

- La demande croissante de CAR-T Cells, notamment l'élargissement des indications, pourrait supplanter les capacités quantitatives des industries pharmaceutiques à fabriquer les CAR-T Cells.
- Enfin, en termes d'innovation, les CAR-T académiques pourraient permettre de tester plus rapidement de nouvelles constructions (nouvelles indications, nouvelles cibles, nouveaux co-stimulateurs, CAR-T allogéniques) sans dépendre des agendas industriels. Par exemple, nous pouvons citer l'essai CARLA-M19, dont le CHU de Lille est investigateur, qui est une production académique de CAR-T Cells anti-CD19 utilisable dans la leucémie aiguë myéloïde en rechute ou réfractaire.(113)

III. Impact d'une non-réinjection

Cette thérapie récente, dont les premiers accès commerciaux en France datent de 2018, implique la mise en œuvre d'importantes ressources tant humaines et financières que matérielles ainsi que nous allons le montrer ci-après. En dépit d'une efficacité remarquable comme présentée ci-dessus, la mise en œuvre d'une thérapie par CAR-T reste un challenge. Il s'agit en effet dans le cadre de CAR-T cell autologues de traitements personnalisés nécessitant une modification génétique des lymphocytes T du patient et une production industrielle spécifique. Cette complexité logistique et biologique implique un coût particulièrement élevé. En Europe, le prix d'une administration de CAR-T est estimé à plus de 300 000 € par traitement, sans compter les coûts associés à l'hospitalisation et à la prise en charge des toxicités(114,115).

Au-delà des coûts financiers, nous pouvons parler des contraintes pratiques inhérentes à la mise en œuvre de cette thérapie. Dans un centre Italien, ce ne sont pas moins de 27 médecins qui sont impliqués pour la réalisation d'une thérapie par CAR-T Cells d'un patient. Ceci prenait en compte

l'ensemble des étapes commençant par la présentation du dossier médical en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire à la réinjection finale, en passant par le bilan pré-CAR-T Cell qui peut impliquer plusieurs hématologues, neurologue, radiologue ou encore biologistes médicaux, sans oublier l'ensemble du personnel paramédical et administratif qui peut être impliqué(115). Il faut également souligner que la réinjection de CAR-T cells est également sous la responsabilité du pharmacien hospitalier. En effet, ce sont des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) au sens du Règlement européen (CE) n°1394/2007. Le fabricant achemine le produit libéré vers la pharmacie du centre hospitalier réalisant le traitement. Le pharmacien hospitalier est alors responsable de chaque étape : réception, manutention, stockage, décongélation et dispensation, que les CAR-T soient commercialisés ou utilisés dans le cadre d'un essai clinique(116,117).

Malgré leur efficacité remarquable dans certaines hémopathies malignes en impasse thérapeutique, ces traitements soulèvent donc des enjeux importants en termes d'organisation des soins, de logistique et de soutenabilité économique pour les systèmes de santé.

Malheureusement, tous ces efforts peuvent être mis à mal car au sein des essais pivots, jusqu'à 22% des patients chez qui un projet de CAR-T Cells a été formulé et qui bénéficient d'une leucaphérèse ne recevront pas leur traitement(118). Ce chiffre ne fait cependant pas consensus : certains essais ne retrouvant que 2% d'échec de réinjection chez les patients leucaphérésés, tel ZUMA-1(119). De plus, ce chiffre n'est pas toujours rapporté dans les essais thérapeutiques et les études de vie réelles manquent très clairement sur le sujet. Ehsan et al. rapportaient un taux de non réinjection de 16,7% sur une cohorte cependant modeste de 78 patients(120).

De même, les raisons conduisant à la non réinjections ne sont pas bien décrites dans l'ensemble des essais pivots.

Dans un contexte de ressources humaines, matérielles et financières limitées mais qui voit cependant le développement de thérapeutiques alternatives, évaluer quel patient présente un risque de

non réinjection au moment ou même avant la leucaphérèse, nous paraît être d'une importance considérable.

IV.Rationnel de l'étude

C'est avec cette idée, qu'en 2024, nous avons conduit une étude rétrospective monocentrique lilloise, présentée au 8^{ème} symposium international CAR-T days, pour faire un état des lieux de la non-réinjection des CAR-T Cells chez les patients déjà leucaphérésés.

Les résultats étaient les suivants : entre Décembre 2018 et Décembre 2023, au CHU de Lille, il avait été réalisé 255 leucaphérèse suivies de 233 réinjections.

Le taux d'échec de réinjection chez les patients atteints de myélome multiple était de 4,8% (n=3/62). On retrouvait alors un échec de manufacturing, et 2 complications infectieuses. Le taux d'échec de réinjection chez les patients atteints de LAL-B était de 19% (n=4/21) avec 3 progressions de la maladie durant la bridging thérapie ainsi qu'une perte d'expression du CD-19. Le taux d'échec de réinjection chez les patients atteints de lymphomes B était de 8,71% (n=15/171). Les raisons de ces non-réinjections étaient alors beaucoup plus diverses, et comprenaient 2 retraits de consentement, 1 erreur de lecture de TEP-Scanner, 1 échec de leucaphérèse, 2 échecs de manufacturing, 1 décès dû à la toxicité de la BT et 8 progressions lymphomateuses.

Nous avons également esquissé des facteurs de risque de non réinjection à savoir :

- Des marqueurs sériques inflammatoires tels que la ferritine et la C-Reactive Protein (CRP).
- Un marqueur sérique de la charge tumorale : le taux de lactate deshydrogénase (LDH)
- Le nombre de cytopénies
- L'indice d'activité selon le score de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Ces facteurs identifiés laissaient supposer qu'une prédiction basée sur un score était possible.

OBJECTIF

L'objectif principal de cette thèse est de recueillir dans une étude multicentrique d'ampleur et, en condition de vie réelle, l'incidence de non-réinjection de CAR-T Cells anti-CD19 chez des patients ayant déjà bénéficié d'au moins une leucaphérèse dans le cadre du traitement d'un Lymphome B, quel que soit le type.

Les objectifs secondaires sont de décrire les raisons menant à la non-réinjection et de développer un modèle de prédiction de risque de non-réinjection au moment de la leucaphérèse.

ARTICLE

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

ARTICLE

Title: ProCaR: a tool to predict the risk of CD19 CAR-T Cells non infusion in B Cell Lymphoma

Authors : Elias Benohoud^{1*}, Rémi Tilmont^{1*}, Mohamad Sabbah², Lena Tsopgni³, Etienne Paubelle⁴, Angélique Lebouvier⁵, Nicolas Gazeau¹, David Beauvais¹, Valerie Coiteux¹, Alain Duhamel⁶, Gandhi Damaj⁵, Vincent Camus³, Catherine Thieblemont², Ibrahim Yakoub-Agha^{1,7} and Paul Chauvet^{1,8}

1- CHU de Lille, Maladies du Sang, Université de Lille, 59000 Lille, France

2- Department of Hematology, Saint-Louis Hospital, Paris, France.

3- Centre Henri Becquerel, Rouen, France.

4- Service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire, CHU Amiens, Amiens, France.

5- Caen University Hospital, Caen, France.

6- Univ. Lille, CHU Lille, ULR2694 METRICS: évaluation des technologies de santé et des pratiques médicales, Lille, France

7- INSERM U1286, Infinite, 59000 Lille.

8- Canther, ONCOLille, INSERM UMR-S1277, CNRS UMR9020, Lille University, Lille, France

Corresponding author: Paul CHAUVET¹

Running title: The ProCaR tool

N° of words (main text): 3495

N° of words (abstract): 250

N° of tables: 3

N° of figures: 2

N° of supplementary figures: 1

N° of references :23

Key words: ProCaR, CAR-T Cells, Infusion failure, leukapheresis, B-Cell lymphoma

Abstract

Background: Autologous anti-CD19 CAR-T CELLS-T cell therapy has significantly improved the outcomes of patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas. Nevertheless, many patients who undergo leukapheresis never receive the manufactured CAR-T product. The real-world incidence, causes, and predictors of failure to infuse are not well defined, and no validated tool exists to estimate, prior to leukapheresis, the likelihood of receiving the CAR-T CELLS T-cell product.

Methods: We conducted a multicenter retrospective study, including all adult patients who underwent leukapheresis for a commercially approved anti-CD19 CAR-T CELLS-T cell product between July 2018 and December 2024. Clinical and biological variables collected at leukapheresis were analyzed. A multivariable logistic regression model (ProCaR) was developed using LASSO-based predictor selection across multiply imputed datasets, with bootstrap internal validation and leave-one-centre-out internal-external cross-validation.

Results:

Among 786 patients, 73 (9.3%) did not proceed to CAR-T cell infusion, with disease progression during the manufacturing interval accounting for the majority of infusion failures (58.9%). Patients who were not infused exhibited more severe cytopenias, higher serum inflammatory biomarker levels, and more frequent impaired ECOG performance status at leukapheresis.

We developed the ProCaR model, incorporating ECOG performance status, LDH, and CRP, which achieved an apparent AUC of 0.800 (IQR, 0.794–0.808) with minimal overfitting (optimism-corrected AUC 0.798). In internal-external cross-validation, the model retained acceptable discrimination (median AUC 0.754), with between-center heterogeneity primarily due to differences in baseline CAR-T infusion rates rather than predictor effects, and nearly eliminated by intercept-only recalibration.

Conclusions:

ProCaR is a simple, bedside-applicable model that may facilitate early identification of patients at high risk of infusion failure and guide individualized therapeutic decision-making.

Introduction

Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T cell therapy have emerged as a game-changing therapy that dramatically improved outcomes for patients with relapsed or refractory (R/R) B-cell lymphomas. (1–5).

Despite its high efficacy, CAR-T cell therapy remains limited by several inherent challenges. Foremost, access is constrained by the complexity of its manufacturing process. Unlike off-the-shelf therapies, CAR-T treatment requires a “vein-to-vein” interval (i.e. from leukapheresis to CAR-T Cell infusion) that varies across commercial products (6,7). During this period, patients with R/R disease may experience insufficient disease control despite bridging therapy, particularly given the aggressive nature of these lymphomas, leading to rapid clinical deterioration. Additionally, profound immunosuppression in this heavily pretreated population increases the risk of infections, which can delay or even preclude infusion. Consequently, the proportion of patients who did not receive CAR-T cell infusion ranged from 2% to 32% in pivotal trials (2,8). However, the real-world incidence, causes, and predictors of failure to reach CAR-T cell infusion remain insufficiently described. This question has become even more important today as the therapeutic arsenal for refractory/R B-cell lymphoma is expanding, with several alternatives now approved or emerging, such as bispecific antibodies, or targeted therapies. In this setting, identifying at the time of leukapheresis which patients are likely to proceed to CAR-T Cell infusion, and which are at high risk of attrition, could help optimize treatment selection and patient care pathways. Notably patients unlikely to get infused may lose valuable time during the manufacturing period while receiving suboptimal therapy.

Beyond its clinical implications, failure of CAR T-cell infusion after leukapheresis also results in significant waste of medical, scientific, and industrial resources (9) that may represent a major financial burden for both patients and healthcare systems worldwide (10,11). Thus, better anticipation of this risk could improve not only individual patient management, but also the overall efficiency of CAR-T cell programs.

We therefore conducted a large multicenter French retrospective study to evaluate the incidence, causes, and predictors of failure to receive CAR-T cell infusion after leukapheresis in real-world practice. Building on these data, we aimed to develop a simple, pragmatic clinical-biological model capable of estimating the probability of ultimately receiving CAR-T cell infusion from variables available at leukapheresis.

Methods

Patients:

This study has been conducted in 5 French centers: Lille University Hospital, Amiens-Picardie University Hospital, Centre Henri-Becquerel in Rouen, Caen-Normandie University Hospital and Saint-Louis Hospital from Assistance-Publique Hôpitaux de Paris. This retrospective observational study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and applicable local regulations.

Four centers (Lille, Amiens, Caen, and Saint-Louis) participate in the European Society for Bone Marrow Transplantation (EBMT) registry, and included patients provided written consent for EBMT data collection. Lille University Hospital also hosts the CAR-Lille biobank, a multicenter clinical and biological database (CPP ID-RCB: 2020-A01935-34). For Rouen, a formal Data Transfer Agreement was established with Lille University Hospital. Patients received a non-opposition notice regarding the use of their clinical and routinely collected biological data. All analyses were performed on anonymized datasets in compliance with the General Data Protection Regulation (GDPR), and the study had no impact on patient management.

All adult patients who underwent leukapheresis for anti-CD19 CAR-T cell therapy for B-cell lymphoma between July 2018 and December 2024 were included. Patients were excluded in case of absent registry consent, inability to provide consent, documented opposition where applicable, or leukapheresis for a CAR-T cell product that was not commercially approved at the time of analysis. In patients who underwent more than one CAR-T cell procedure, only the first was considered. Patients were classified as infused or non-infused according to whether they ultimately received CAR-T cell infusion, irrespective of the delay between leukapheresis and infusion.

Data collection

Baseline demographic, disease-related, and treatment-related variables were collected, including age, sex, lymphoma subtype, dates and number of leukapheresis procedures, dates of diagnosis and relapse/progression, primary refractory disease status, central nervous system (CNS) involvement, number of prior treatment lines, prior bispecific antibody exposure, previous autologous or allogeneic

hematopoietic cell transplantation (auto-/allo-HCT), bridging therapy, and overall survival. At leukapheresis, clinical and laboratory variables were collected, including Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, hemoglobin, platelet count, lymphocyte count, absolute neutrophil count (ANC), ferritin, lactate dehydrogenase (LDH), and C-reactive protein (CRP).

Primary refractory disease was defined as stable or progressive disease during or at the end of first-line treatment, partial response at the end of first-line treatment, or relapse within 3 to 12 months after a first complete response. Central nervous system involvement was defined by lymphoma cells detected in cerebrospinal fluid by flow cytometry, magnetic resonance imaging findings consistent with lymphoma infiltration, or histological confirmation on brain biopsy.

Model development

Candidate predictors were defined *a priori* from variables available at leukapheresis, informed by clinical relevance, prior literature, and existing CAR-T cell risk stratification frameworks. In particular, we considered two previously published scores (the CAR-HEMATOTOX score (12) and the R-IPI (13)) and evaluated several of its components, including inflammatory biomarkers (e.g. ferritin) and hematological parameters reflecting cytopenias. In addition, we assessed other variables potentially associated with comorbidity burden and disease severity, including the number of prior lines of therapy, history of autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation, primary refractory disease status, and the presence of central nervous system involvement.

Implausible values for biological variables were treated as missing. Continuous predictors were assessed before model building using linear, logarithmic, quadratic, and restricted cubic spline forms, with final coding chosen to balance model fit, parsimony, and clinical interpretability.

Missing predictor data were handled using multiple imputation by chained equations (MICE) under a missing-at-random assumption (14). Twenty imputed datasets were generated, with the imputation model including all candidate predictors and the outcome.

Variable selection used a pragmatic two-step approach. First, because penalised variable selection may differ across imputations, least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression was applied separately within each imputed dataset as a screening step. Predictors selected in at least 50% of imputations were retained for the final model. Second, the final multivariable logistic regression model was fitted in each imputed dataset, and regression coefficients were combined using Rubin's rules.

Model performance and validation

Apparent model performance was assessed in each imputed dataset. Discrimination was quantified using the area under curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve and summarized across imputations by the median. Calibration was assessed by calibration-in-the-large and calibration slope, which were pooled using Rubin's rules. Calibration plots were generated for each imputed dataset and are provided in the Supplementary Appendix.

Internal validation was performed by bootstrap resampling within each imputed dataset. In each bootstrap sample, the full modelling procedure was repeated, and optimism was estimated as the mean difference between bootstrap and test performance. Optimism-corrected AUC were summarized across imputations by the median. The optimism-corrected calibration slope was used as a global shrinkage factor; regression coefficients were multiplied by this factor, and the intercept was re-estimated to preserve overall calibration.

To assess model transportability across centres, internal–external cross-validation was performed using a leave-one-centre-out approach. At each iteration, one centre was excluded, the model was refitted in the remaining centres, and predictions were generated in the held-out centre. Discrimination and calibration were evaluated in each validation centre. Because baseline infusion practice may differ across centres, a secondary analysis also considered intercept-only recalibration in the held-out centre while keeping predictor effects unchanged.

Statistical analysis

Categorical variables are presented as counts and percentages, and continuous variables as medians with interquartile ranges. Groups were compared using Fisher's exact test for categorical variables and the Mann–Whitney U test for continuous variables. All tests were two-sided, with a significance threshold of 0.05. Analyses were performed using R studio, version 4.4.1(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)

Results

Patients characteristics

The constitution of the study population is shown in **Figure 1**. During the study period, 786 patients underwent leukapheresis with the intention of receiving anti-CD19 CAR-T cell therapy: axicabtagene ciloleucel (axi-cel, n=465), tisagenlecleucel (tisa-cel, n=235), brexucabtagene autoleucel (brexu-cel, n=32) or lisocabtagene maraleucel (liso-cel, n=52). Product data were missing for two patients. Overall, 713 patients (90.7%) ultimately received CAR-T cell infusion (infused group), whereas 73 (9.3%) did not proceed to infusion (non-infused group). Among non-infused patients, the main cause of infusion failure was disease progression (n=43). Other causes included death during bridging therapy (n=7), infectious complications (n=4), manufacturing failure (n=2), leukapheresis failure (n=1), CD19 loss (n=1), and other causes (n=3). In addition, twelve patients were not considered true infusion failures and were therefore excluded from the analytic population: six patients refused infusion, and six were subsequently reclassified as neither relapsed nor refractory, including two after repeat biopsy and four after PET/CT reassessment.

Baseline characteristics are presented in **Table 1**. Age was similar between groups, with a median of 65.0 years in the non-infused group and 63.0 years in the infused group ($p=0.96$). Sex distribution was also comparable, with a predominance of male patients in both groups. CAR-T cell product type and exposure to bridging therapy did not differ significantly between groups ($p=0.094$ and $p=0.54$, respectively). In contrast, histological subtype differed significantly ($p=0.001$), with DLBCL being more frequent in the non-infused group than in the infused group (82.0% vs 67.5%). Central nervous system involvement was also more common in non-infused patients (26.2% vs 11.6%; $p=0.004$). Likewise, the need for two or more leukapheresis procedures was more frequent in the non-infused group (8.2% vs 1.4%; $p=0.002$). No significant differences were observed regarding prior exposure to bispecific antibodies (6.6% vs 2.7%; $p=1.00$), previous autologous hematopoietic cell transplantation (9.8% vs 4.9%; $p=0.827$), or having received more than two lines of prior treatment (34.4% vs 34.8%; $p=1.00$).

Infusion success is linked to performance status (ECOG), cytopenias, and inflammatory biomarker

To identify clinical and biological factors associated with failure to reach CAR-T cell infusion, we assessed the association between performance status at leukapheresis, inflammatory biomarkers, hematologic parameters, and infusion status (**Table 2**).

Performance status at leukapheresis was strongly associated with CAR T-cell infusion ($p<0.001$), with patients presenting an impaired ECOG performance status (2-4) being substantially overrepresented in the non-infused group. Non-infused patients had lower hemoglobin levels (10.0 vs 11.5 g/dL; $p<0.001$) and lower lymphocyte counts (0.54 vs 0.80 G/L; $p<0.001$) than infused patients. Conversely, markers of tumor burden and systemic inflammation were significantly higher in non-infused patients, including LDH (485 vs 287 U/L; $p<0.001$), ferritin (1200 vs 438 $\mu\text{g/L}$; $p<0.001$), and CRP (47.5 vs 6.0 mg/L; $p<0.001$). Platelet counts and neutrophil counts were in the same range among groups (152 vs 204 G/L; $p=0.104$ and 3.81 vs 3.50 G/L; respectively; $p=0.49$).

Model development and performance

LASSO screening across imputed datasets consistently retained three predictors: ECOG performance status, LDH and CRP at leukapheresis, with higher values all associated with a lower probability of infusion. These variables were entered into the final multivariable logistic regression model.

The model showed good apparent performance, with a median AUC of 0.800 (IQR, 0.794–0.808). Apparent calibration was satisfactory, with calibration-in-the-large of 0.00 and a calibration slope of 1.00. Bootstrap internal validation suggested minimal overfitting, with an optimism-corrected median AUC of 0.798 (IQR, 0.790–0.804) and a global shrinkage factor of 0.972 (IQR, 0.968–0.979). Predictor coefficients were therefore uniformly shrunk by this factor, and the intercept was re-estimated to preserve overall calibration. The final model equation, using the shrunk coefficients, was:

$$\text{logit}(P(\text{infusion}))=7.34-0.705\times\text{ECOG}-0.636\times\ln(\text{LDH}+1)-0.012\times\text{CRP}$$

Internal-external cross-validation

In leave-one-centre-out internal–external cross-validation, the model retained acceptable discrimination, with a median AUC of 0.754 (IQR, 0.748–0.761), although calibration was attenuated overall, with a pooled calibration intercept of 0.329 and a pooled calibration slope of 0.788. Centre-level analyses show that discrimination was generally preserved across centers, with AUCs ranging from 0.630 in Caen to 0.934 in Rouen (**Table SX**). By contrast, calibration-in-the-large varied substantially across centers. The model overpredicted infusion in Amiens, Caen, and Rouen centers, whereas it underpredicted infusion in Saint-Louis. Intercept-only recalibration in the validation center nearly eliminated these discrepancies, bringing predicted probabilities into close agreement with observed event rates while leaving discrimination unchanged (**Figure 2**).

Taken together, these findings indicate that between-centre heterogeneity was driven primarily by differences in baseline CAR T-cell infusion probability, while the relative effects of the predictors appeared broadly preserved across centers.

A simplified table allowing easy calculation of CAR T-cell infusion probability is presented in **Table 3**. This approach is intended to facilitate clinical implementation by translating a multivariable score into an easily applicable bedside instrument. We termed this tool the ProCaR score (Probability of CAR T-cell Reinfusion).

In our cohort, 12 patients had a predicted probability of less than 50%, 20 had a probability between 50% and 70%, and the majority (n = 752) had a probability greater than 70%. Although treatment decisions were not dictated by the score and remain at the discretion of the treating physician, these strata appear to identify clinically distinct groups. Patients in the lowest probability group (<0.5) had a particularly unfavorable profile, suggesting that early consideration of alternative therapeutic strategies may be warranted. In contrast, patients in the highest probability group (>0.7) had a high likelihood of

proceeding to CAR T-cell infusion, supporting continuation of this therapeutic pathway when feasible. Collectively, this tabulated representation provides a concise and clinically relevant interface between risk estimation and decision-making, enhancing the practical utility of the ProCaR tool.

Discussion :

Although failure to proceed to anti-CD19 CAR-T cell infusion after leukapheresis has been reported in pivotal trials, its incidence in routine practice remains insufficiently characterized. To fill this gap, we built a real-world multicenter cohort of 786 adult patients undergoing leukapheresis for a commercial anti-CD19 CAR-T cell product, and measured an incidence of failure to proceed to CAR-T cell infusion after leukapheresis of 9.3%. This estimate is broadly consistent with data from the French DESCAR-T cohort, in which approximately 8.7% of patients (15). Likewise, the real-world study by Nastoupil et al., restricted to axi-cel-treated patients, reported a non-infusion rate of 8% (16). By contrast, pivotal clinical trials such as ZUMA-1, JULIET, and TRANSCEND generally reported lower rates of non-infusion, in the range of approximately 2% to 14%(3,8,17), in more highly selected populations. These differences likely reflect the gap between trial eligibility and routine clinical practice.

In our cohort, Disease progression during the vein-to-vein interval was by far the leading cause of non-infusion, accounting for 58.9% of infusion failures, followed by death during bridging therapy. These causes were also reported in the DESCAR-T cohort that also highlighted manufacturing-related issues (15)

Notably, twelve patients were excluded from the final analysis because their non-infusion did not reflect true clinical failure. Although limited in absolute number, these cases represented 1.5% of the overall cohort and 16.4% of all non-infused patients. Failure to proceed to CAR-T cell infusion may, at least in part, reflect limitations in the upstream clinical process and a proportion of non-infusion events may be preventable through improved diagnostic validation, more stringent eligibility assessment at referral, and better physician-patient communication.

In a second part, we identified associations between risk of non-infusion and parameters that can be assessed at the time of leukapheresis. Impaired performance status, cytopenias and elevated inflammatory biomarkers were strongly associated with non-infusion, allowing the development of a

simple model based on variables available at leukapheresis to estimate the likelihood of ultimately proceeding to infusion.

The causes of non-infusion observed in our cohort help explain the profile of predictors identified at leukapheresis. Because most failures resulted from disease progression, clinical deterioration, or fatal complications during bridging therapy, it is unsurprising that ECOG performance status, inflammatory biomarkers, and cytopenias emerged as strong predictors of treatment feasibility. These variables likely reflect disease burden, frailty, and impaired marrow reserve. Such risk factors should be carefully considered at the screening stage, as they represent not only major predictors of non-infusion but also risk factors for poor outcomes among patients who ultimately receive CAR T-cell infusion. Indeed, Nastoupil et al. reported in a real-world study that ECOG performance status ≥ 2 and elevated LDH were associated with worse progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) following axi-cel infusion (16). Likewise, Jacobson et al. showed that ECOG performance status ≥ 2 was associated with inferior efficacy outcomes among infused patients (18). Furthermore, the biomarkers associated with non-infusion in our cohort overlap with inflammatory and biological parameters previously highlighted in CAR T-cell risk stratification tools, including the CAR-HEMATOTOX score (12), which captures baseline inflammation-related hematotoxicity risk, and the EASIX score (19), which reflects endothelial activation and stress.

Our findings extend these observations by suggesting that the same baseline features may identify patients at risk not only of non-infusion prior to CAR T-cell therapy but also of poor outcomes in terms of efficacy and toxicity among those who ultimately receive CAR T-cell infusion.

Real-world studies have confirmed that CAR-T cell therapy provides substantial and durable benefit in relapsed or refractory large B-cell lymphoma, reinforcing the importance of ensuring that eligible patients can actually reach infusion. Importantly, some patients may benefit from alternative strategies. In the phase III STARGLO trial, glofitamab plus GemOx improved outcomes over rituximab-

GemOx in relapsed/refractory DLBCL, with a 24-month overall survival rate of 52.8%(20). Likewise, in EPCORE NHL-1, epcoritamab showed durable activity in heavily pretreated large B-cell lymphoma, with an overall response rate of about 63% and a complete response rate of about 40%(21). As bispecific antibodies and combination strategies continue to expand, early identification of patients unlikely to proceed to infusion becomes increasingly relevant. Notably, in our cohort, only a few number of patient (around 6%) was exposed to bispecific antibodies before the CAR-T cell therapy, letting the field open for this procedure. Alternatively, recent years have seen the development of other targeted therapies such as BCL6 degraders (22) or EZH2 inhibitors(23). In an era of multiple competing immunotherapeutic options, selecting the right treatment for the right patient at the right time is no longer optional. In this study, beyond identifying risk factors, we developed a clinical model derived exclusively from routinely available variables at the time of leukapheresis. The model rely on simple, universal clinical assessment and two standard laboratory parameters, making it immediately applicable at the bedside without additional cost or specialized assays. In contrast to biomarker-driven or genomics-based models, this approach enables instant decision support in real-world practice, where timely therapeutic allocation is critical.

From a statistical perspective, we used multiple imputation to avoid the loss of information and potential bias associated with complete-case analyses. We then applied LASSO as a pragmatic screening step to identify predictors that were consistently retained across imputed datasets. Because variable selection may differ between imputations and direct pooling of penalized coefficients is not straightforward, we did not use the penalized model itself as the final predictive model. Instead, predictors selected repeatedly across imputations were entered into a standard multivariable logistic regression model, allowing estimation of interpretable coefficients and derivation of a final equation readily usable in clinical practice. This two-step strategy is consistent with current methodological recommendations. We also placed particular emphasis on calibration. While apparent calibration was satisfactory and bootstrap suggested limited overfitting, internal–external cross-validation showed that

the main source of heterogeneity across centres was calibration-in-the-large rather than major deterioration in discrimination. This indicates that the model's ability to rank patients according to their probability of infusion was reasonably preserved across settings, whereas baseline infusion probability differed between centers. In practical terms, clinically similar patients may be infused in some centers but not in others, reflecting differences in local decision and practice patterns. The marked improvement observed after intercept-only recalibration further supports this interpretation.

Another important strength of this study is the use of internal–external cross-validation in a five-center dataset. Because the model was derived from centers with different infusion practices, it likely reflects an average multicenter prediction structure rather than the behavior of a single institution. In line with current methodological recommendations, we used all available data for model development rather than splitting the cohort into derivation and validation subsets, which would have reduced effective sample size and statistical power. Instead, internal–external cross-validation provided a more informative assessment of geographic transportability by repeatedly evaluating the model in centers not used for fitting, while also quantifying heterogeneity in discrimination and calibration across settings. Nevertheless, although this approach is more robust than simple split-sample validation and more clinically relevant in a multicenter setting, it does not replace a truly independent external validation. Formal validation in an independent multicenter cohort remains necessary before routine implementation, particularly to confirm calibration and the stability of clinically meaningful decision thresholds across settings.

Our study has several limitations. First, the inclusion period extended from the early commercial implementation of CAR-T cell therapy through December 2024, spanning a phase of major changes in clinical practice. Over time, CAR-T cell therapy moved earlier in treatment algorithms, with a progressive shift toward patients who were less heavily pretreated and potentially less clinically compromised than those treated during the initial years. Management strategies also evolved across time and centers, particularly regarding bridging therapy, patient selection, and supportive care. Notably, in our cohort,

infusion failures were stable across time, ranging from 5,0% to 12,5%. In addition, product distribution was unbalanced, with liso-cel underrepresented in our cohort because of its limited availability during earlier years. Likewise, the predominance of DLBCL reflects historical prescribing patterns, while CAR-T cell therapy is now increasingly used in other entities such as mantle cell lymphoma and follicular lymphoma. These changes may limit the generalizability of our score, particularly outside DLBCL-dominated populations.

Nonetheless, to our knowledge, no larger cohort has specifically focused on leukapheresed but non-infused patients as a primary endpoint with a detailed characterization of the underlying causes. In that respect, our study addresses a clinically important blind spot in the CAR-T cell literature. Our model is intentionally simple, based on only three inexpensive and universally available parameters assessable at leukapheresis, making it readily applicable in routine practice. Rather than replacing multidisciplinary judgment, it may help identify patients at high risk of infusion failure and support earlier consideration of alternative treatment strategies when the probability of attrition is high.

Acknowledgments

The authors wish to acknowledge all staff for their dedication and involvement in the daily care of the patients.

Declaration of Generative AI Use

This manuscript was written by human authors. During the preparation of this work, the authors used ChatGPT™ & Claude to enhance the clarity, conciseness, and grammatical accuracy of the text. Following this assistance, all content was carefully reviewed and edited by the authors, who take full responsibility for the final version of the manuscript.

Author contribution

Conception and design: E.B, P.C, I.Y.A.

Collection and assembly of data: E.B, L.T, M.S

Data analysis and interpretation: E.B, R.T, P.C

Manuscript writing: All authors

Final approval of manuscript: All authors

Accountable for all aspects of the work: All authors

Conflicts of interest

IY-A received honorarium from Kite/Gilead, BMS and Novartis

Availability of data and material

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

References

1. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2 avr 2020;382(14):1331-42. doi:10.1056/NEJMoa1914347
2. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 16 févr 2022;386(7):640-54. doi:10.1056/NEJMoa2116133
3. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 19 sept 2020;396(10254):839-52. doi:10.1016/S0140-6736(20)31366-0 PubMed PMID: 32888407.
4. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 18 juin 2022;399(10343):2294-308. doi:10.1016/S0140-6736(22)00662-6
5. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, Larouche JF, Wannesson L, Cwynarski K, et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood*. 24 nov 2022;140(21):2248-60. doi:10.1182/blood.2022015478 PubMed PMID: 35839452; PubMed Central PMCID: PMC10653042.
6. Marcus R, Avigdor A, Greenbaum U, Brown S, Fried S, Golan-Accav N, et al. Locally manufactured versus commercial CAR T therapy for large B-cell lymphoma : a multi-center propensity score-matched analysis. *Haematologica*. 10 sept 2020. doi:10.3324/haematol.2025.288419
7. Real-world data of lisocabtagene maraleucel as second line therapy for patients with large B-cell lymphoma: Updated Results of the french descart-T registry by lya | Request PDF. ResearchGate. 7 déc 2025. doi:10.1182/blood-2025-4541
8. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 1 oct 2021;22(10):1403-15. doi:10.1016/S1473-2045(21)00375-2 PubMed PMID: 34516954.
9. Abdo L, Batista-Silva LR, Bonamino MH. Cost-effective strategies for CAR-T cell therapy manufacturing. *Mol Ther Oncol*. 3 avr 2025;33(2):200980. doi:10.1016/j.omton.2025.200980 PubMed PMID: 40291594; PubMed Central PMCID: PMC12022644.
10. Brugère CA, Deschaseaux P, Gomez E, Roffiaen C, Brigand T, Esposito G, et al. Estimer le prix des cellules CAR-T en France : du prix affiché au prix réel. *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2026;113(1):113-20. doi:10.1016/j.bulcan.2025.11.010
11. Di M, Potnis KC, Long JB, Isufi I, Foss F, Seropian S, et al. Costs of care during chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory B-cell lymphomas. *JNCI Cancer Spectr*. 8 août 2024;8(4):pkae059. doi:10.1093/jncics/pkae059 PubMed PMID: 39115391; PubMed Central PMCID: PMC11340641.
12. Rejeski K, Perez A, Sesques P, Hoster E, Berger C, Jentzsch L, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 16 déc 2021;138(24):2499-513. doi:10.1182/blood.2020010543
13. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 1 mars 2007;109(5):1857-61. doi:10.1182/blood-2006-08-038257 PubMed PMID: 17105812.
14. van Buuren, S., & Groothuis-Oudshoorn, K. (2011). mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*, 45(3), 1–67. <https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>
15. ICYMI |B-Cell Lymphoma. Real-world CAR T outcomes for DLBCL mimic clinical trials | MDedge [Internet]. [cité

3 mars 2026]. Disponible sur: <https://mdedge.com/b-cell-lymphoma-icymi/article/242282/dlbcl/real-world-car-t-outcomes-dlbcl-mimic-clinical-trials>

16. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2020;38(27):3119-28. doi:10.1200/JCO.19.02104 PubMed PMID: 32401634; PubMed Central PMCID: PMC7499611.
17. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Et. A. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther*. 2017. doi:10.1016/j.ymthe.2016.10.020
18. Jacobson CA, Locke FL, Ma L, Asubonteng J, Hu ZH, Siddiqi T, et al. Real-world Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B-Cell Lymphoma in the United States. *Transplant Cell Ther*. sept 2022;28(9):581.e1-581.e8. doi:10.1016/j.jtct.2022.05.026 PubMed PMID: 35609867; PubMed Central PMCID: PMC9427701.
19. Gavriilaki E, Tzannou I, Vardi A, Tsonis I, Liga M, Girkas K, et al. Easix Indices Predict CRS and Overall Survival in Adult CAR-T Cell Recipients. *Blood*. 2 nov 2023;142(Supplement 1):6905. doi:10.1182/blood-2023-179506
20. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, Huang HQ, Fox CP, Zhang H, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *The Lancet*. 16 nov 2024;404(10466):1940-54. doi:10.1016/S0140-6736(24)01774-4 PubMed PMID: 39550172.
21. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia*. déc 2024;38(12):2653-62. doi:10.1038/s41375-024-02410-8 PubMed PMID: 39322711; PubMed Central PMCID: PMC11588654.
22. Chong EA, Tomasulo EB, Barta SK. 2026 Update on the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Am J Hematol*. avr 2026;101(4):832-63. doi:10.1002/ajh.70229 PubMed PMID: 41654318; PubMed Central PMCID: PMC12994129.
23. Sarkozy C, Molina TJ, Dubois S, Portugues C, Bohers E, Ysebaert L, et al. Efficacy of tazemetostat in combination with R-CHOP in elderly patients newly diagnosed with diffuse large B cell lymphoma: results of the EpiRCHOP phase II study of the LYSA. *eClinicalMedicine*. 1 avr 2025;82. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103157 PubMed PMID: 40166656.

Figure Legends

Figure 1 : Flowchart of the study

Figure 2 : Observed CAR T-cell infusion rate accross centers vs predicted infusion rate with PProCaR

Variable	Not infused (N=61)	Infused (N=713)	p-value
Age, Median [Q1–Q3]	65.0 [55.7–71.3]	63.0 [53.8–70.0]	0.096
Male sex	39 (63.9%)	458 (64.2%)	1
CAR-T product			0.094
Axi-cel	40	421	
Brexu-cel	2	30	
Liso-cel	5	47	
Tisa-cel	13	215	
Histology type			0.001
DLBCL	50 (82.0%)	481 (67.5%)	
FLT	5 (8,2%)	125 (17,5%)	
MCL	1 (1,6%)	30(4,2%)	
MZL	4 (6,6%)	5(0,7%)	
PMBL	1 (1,6%)	14 (2,0%)	
FLNT	0 (0%)	41 (5,8%)	
Richter	0 (0%)	17(2,4%)	
CNS involvement	16 (26.2%)	83 (11.6%)	0.004
Primary refractory disease	35 (57.4%)	363 (50.9%)	0.353
≥3 prior lines	21 (34.4%)	248 (34.8%)	1
Auto-SCT	6 (9.8%)	35 (4.9%)	0.827
Allo-SCT	0 (0%)	4 (0.6%)	1
Bispecific antibody exposure	4 (6.6%)	19 (2.7%)	1
Bridging therapy	56 (91.8%)	615 (86.3%)	0.53
Leukapheresis before 2021	15 (24.6%)	219 (30.7%)	
Leukapheresis 2021 or later	46 (75.4%)	494 (69.3%)	
≥2 Leukapheresis	5 (8,2%)	10 (1,4%)	
Center			0.014
Amiens	11	51	
Caen	6	34	
Lille	11	156	
Paris	27	410	
Rouen	6	62	

Table 1 : Characteristics of patients and CAR-T cell type at leukapheresis.

CNS, central nervous system ; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma ; FLT, transformed follicular lymphoma ; FLNT, non transformed follicular lymphoma ; MCL, mantle cell lymphoma ; MZL, marginal zone lymphoma ; PMBL, primitive mediastinal B-Cell Lymphoma ; SCT, stem cell transplant.

Variable	Non-infused (N=61)	Infused (N=713)	p-value
PS ECOG 0–1	35 (57.4%)	632 (88.6%)	<0.001
PS ECOG 2–4	26 (42.6%)	81 (11.4%)	
Hemoglobin (g/dL), Median [Q1–Q3]	10.0 [9.25– 11.0]	11.5 [10.2– 12.8]	<0.001
Platelets (G/L), Median [Q1–Q3]	152 [106–296]	204 [142–268]	0.104
ANC (/μL), Median [Q1–Q3]	3810 [2400– 5860]	3500 [2400– 5000]	0.43
Lymphocytes (/μL), Median [Q1–Q3]	500 [300–790]	800 [500–1230]	<0.001
LDH (U/L), Median [Q1–Q3]	485 [288–671]	287 [225–413]	<0.001
Ferritin (μg/L), Median [Q1–Q3]	1200 [390– 1780]	438 [197–873]	<0.001
CRP (mg/L), Median [Q1–Q3]	47.5 [14.0– 82.3]	6.0 [2.0–18.0]	<0.001

Table 2 : Biomarkers and Performans status at leukapheresis

ANC, absolute neutrophil count ; CRP, C-Reactive Protein ; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group ; LDH, Lactate Dehydrogenase; PS, Performans Status.

ECOG 0

LDH/CRP	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	125	150	175	200	250	300
200	0,98	0,98	0,98	0,97	0,97	0,97	0,96	0,96	0,95	0,95	0,94	0,92	0,90	0,87	0,83	0,72	0,59
250	0,98	0,98	0,97	0,97	0,97	0,96	0,96	0,95	0,95	0,94	0,93	0,91	0,88	0,85	0,81	0,70	0,56
300	0,98	0,97	0,97	0,97	0,96	0,96	0,95	0,95	0,94	0,93	0,92	0,90	0,87	0,83	0,79	0,67	0,53
350	0,97	0,97	0,97	0,96	0,96	0,95	0,95	0,94	0,93	0,93	0,92	0,89	0,86	0,82	0,77	0,65	0,50
400	0,97	0,97	0,96	0,96	0,95	0,95	0,94	0,94	0,93	0,92	0,91	0,88	0,85	0,81	0,76	0,63	0,48
450	0,97	0,97	0,96	0,96	0,95	0,95	0,94	0,93	0,92	0,91	0,90	0,88	0,84	0,79	0,74	0,61	0,46
500	0,97	0,96	0,96	0,95	0,95	0,94	0,94	0,93	0,92	0,91	0,90	0,87	0,83	0,78	0,73	0,60	0,45
550	0,97	0,96	0,96	0,95	0,95	0,94	0,93	0,92	0,91	0,90	0,89	0,86	0,82	0,77	0,72	0,58	0,43
600	0,96	0,96	0,95	0,95	0,94	0,94	0,93	0,92	0,91	0,90	0,89	0,85	0,81	0,76	0,70	0,57	0,42
650	0,96	0,96	0,95	0,95	0,94	0,93	0,92	0,92	0,91	0,89	0,88	0,85	0,81	0,75	0,69	0,55	0,41
700	0,96	0,95	0,95	0,94	0,94	0,93	0,92	0,91	0,90	0,89	0,88	0,84	0,80	0,75	0,68	0,54	0,39

ECOG 1

LDH/CRP	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	125	150	175	200	250	300
200	0,96	0,96	0,95	0,95	0,94	0,93	0,93	0,92	0,91	0,90	0,89	0,85	0,81	0,76	0,70	0,57	0,42
250	0,96	0,95	0,95	0,94	0,93	0,93	0,92	0,91	0,90	0,89	0,87	0,83	0,79	0,74	0,67	0,53	0,38
300	0,95	0,95	0,94	0,93	0,93	0,92	0,91	0,90	0,89	0,87	0,86	0,82	0,77	0,71	0,65	0,50	0,36
350	0,95	0,94	0,94	0,93	0,92	0,91	0,90	0,89	0,88	0,86	0,85	0,80	0,75	0,69	0,62	0,48	0,33
400	0,94	0,94	0,93	0,92	0,91	0,9	0,89	0,88	0,87	0,85	0,84	0,79	0,74	0,67	0,6	0,46	0,31
450	0,94	0,93	0,92	0,92	0,91	0,9	0,88	0,87	0,86	0,84	0,82	0,78	0,72	0,66	0,59	0,44	0,3
500	0,94	0,93	0,92	0,91	0,9	0,89	0,88	0,86	0,85	0,83	0,81	0,77	0,71	0,64	0,57	0,42	0,29
550	0,93	0,92	0,92	0,91	0,89	0,88	0,87	0,86	0,84	0,82	0,81	0,75	0,69	0,63	0,55	0,41	0,27
600	0,93	0,92	0,91	0,9	0,89	0,88	0,86	0,85	0,83	0,82	0,8	0,74	0,68	0,61	0,54	0,39	0,26
650	0,93	0,92	0,91	0,9	0,88	0,87	0,86	0,84	0,83	0,81	0,79	0,73	0,67	0,6	0,53	0,38	0,25
700	0,92	0,91	0,9	0,89	0,88	0,87	0,85	0,84	0,82	0,8	0,78	0,72	0,66	0,59	0,52	0,37	0,24

ECOG 2

LDH/CRP	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	125	150	175	200	250	300
200	0,93	0,92	0,91	0,9	0,89	0,88	0,86	0,85	0,83	0,81	0,8	0,74	0,68	0,61	0,54	0,39	0,26
250	0,92	0,91	0,9	0,89	0,87	0,86	0,84	0,83	0,81	0,79	0,77	0,71	0,65	0,58	0,5	0,36	0,23
300	0,91	0,9	0,89	0,87	0,86	0,85	0,83	0,81	0,79	0,77	0,75	0,69	0,62	0,55	0,48	0,33	0,21
350	0,9	0,89	0,88	0,86	0,85	0,83	0,81	0,8	0,78	0,75	0,73	0,67	0,6	0,53	0,45	0,31	0,2
400	0,89	0,88	0,87	0,85	0,84	0,82	0,8	0,78	0,76	0,74	0,71	0,65	0,58	0,5	0,43	0,29	0,19
450	0,89	0,87	0,86	0,84	0,83	0,81	0,79	0,77	0,75	0,72	0,7	0,63	0,56	0,49	0,41	0,28	0,17
500	0,88	0,86	0,85	0,83	0,82	0,8	0,78	0,76	0,73	0,71	0,68	0,62	0,54	0,47	0,4	0,26	0,16
550	0,87	0,86	0,84	0,83	0,81	0,79	0,77	0,75	0,72	0,7	0,67	0,6	0,53	0,45	0,38	0,25	0,16
600	0,87	0,85	0,83	0,82	0,8	0,78	0,76	0,74	0,71	0,69	0,66	0,59	0,52	0,44	0,37	0,24	0,15
650	0,86	0,84	0,83	0,81	0,79	0,77	0,75	0,73	0,7	0,67	0,65	0,58	0,5	0,43	0,36	0,23	0,14
700	0,85	0,84	0,82	0,8	0,78	0,76	0,74	0,72	0,69	0,66	0,64	0,57	0,49	0,42	0,35	0,22	0,14

ECOG 3

LDH\CRP	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	125	150	175	200	250	300
200	0,86	0,85	0,83	0,82	0,8	0,78	0,76	0,73	0,71	0,68	0,66	0,59	0,51	0,44	0,37	0,24	0,15
250	0,85	0,83	0,81	0,79	0,77	0,75	0,73	0,7	0,68	0,65	0,62	0,55	0,48	0,4	0,33	0,22	0,13
300	0,83	0,81	0,79	0,77	0,75	0,73	0,71	0,68	0,65	0,63	0,6	0,52	0,45	0,38	0,31	0,2	0,12
350	0,82	0,8	0,78	0,76	0,73	0,71	0,69	0,66	0,63	0,6	0,57	0,5	0,42	0,35	0,29	0,18	0,11
400	0,8	0,78	0,76	0,74	0,72	0,69	0,67	0,64	0,61	0,58	0,55	0,48	0,4	0,33	0,27	0,17	0,1
450	0,79	0,77	0,75	0,73	0,7	0,68	0,65	0,62	0,59	0,56	0,53	0,46	0,39	0,32	0,26	0,16	0,09
500	0,78	0,76	0,74	0,71	0,69	0,66	0,63	0,61	0,58	0,55	0,52	0,44	0,37	0,3	0,24	0,15	0,09
550	0,77	0,75	0,73	0,7	0,67	0,65	0,62	0,59	0,56	0,53	0,5	0,43	0,36	0,29	0,23	0,14	0,08
600	0,76	0,74	0,71	0,69	0,66	0,64	0,61	0,58	0,55	0,52	0,49	0,41	0,34	0,28	0,22	0,14	0,08
650	0,75	0,73	0,7	0,68	0,65	0,62	0,59	0,57	0,54	0,51	0,48	0,4	0,33	0,27	0,21	0,13	0,08
700	0,74	0,72	0,69	0,67	0,64	0,61	0,58	0,55	0,52	0,49	0,46	0,39	0,32	0,26	0,21	0,13	0,07

ECOG 4

LDH\CRP	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	125	150	175	200	250	300
200	0,76	0,74	0,71	0,69	0,66	0,63	0,61	0,58	0,55	0,52	0,49	0,41	0,34	0,28	0,22	0,14	0,08
250	0,73	0,71	0,68	0,66	0,63	0,6	0,57	0,54	0,51	0,48	0,45	0,38	0,31	0,25	0,2	0,12	0,07
300	0,71	0,68	0,66	0,63	0,6	0,57	0,54	0,51	0,48	0,45	0,42	0,35	0,29	0,23	0,18	0,11	0,06
350	0,69	0,66	0,63	0,61	0,58	0,55	0,52	0,49	0,46	0,43	0,4	0,33	0,27	0,21	0,17	0,1	0,06
400	0,67	0,64	0,61	0,59	0,56	0,53	0,5	0,47	0,44	0,41	0,38	0,31	0,25	0,2	0,16	0,09	0,05
450	0,65	0,63	0,6	0,57	0,54	0,51	0,48	0,45	0,42	0,39	0,36	0,3	0,24	0,19	0,15	0,09	0,05
500	0,64	0,61	0,58	0,55	0,52	0,49	0,46	0,43	0,4	0,37	0,35	0,28	0,23	0,18	0,14	0,08	0,05
550	0,62	0,6	0,57	0,54	0,51	0,48	0,45	0,42	0,39	0,36	0,33	0,27	0,22	0,17	0,13	0,08	0,04
600	0,61	0,58	0,55	0,52	0,49	0,46	0,43	0,4	0,38	0,35	0,32	0,26	0,21	0,16	0,12	0,07	0,04
650	0,6	0,57	0,54	0,51	0,48	0,45	0,42	0,39	0,36	0,34	0,31	0,25	0,2	0,15	0,12	0,07	0,04
700	0,59	0,56	0,53	0,5	0,47	0,44	0,41	0,38	0,35	0,33	0,3	0,24	0,19	0,15	0,11	0,07	0,04

Table 3 : Simplified table for easy calculation of PRoCaR tool applicable to common CRP and LDH values.

The probability for each case is calculated according to the corresponding PS, ECOG, LDH and CRP values. Colors were chosen arbitrarily by the author and segregate probability between : green, high probability of infusion (0.7-1); orange, intermediate probability of infusion (0.5-0.69) and red, low probability of infusion (0-0.49).

CRP, C-Reactive Protein ; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group ; LDH, Lactate Dehydrogenase; PS, Performans Status.

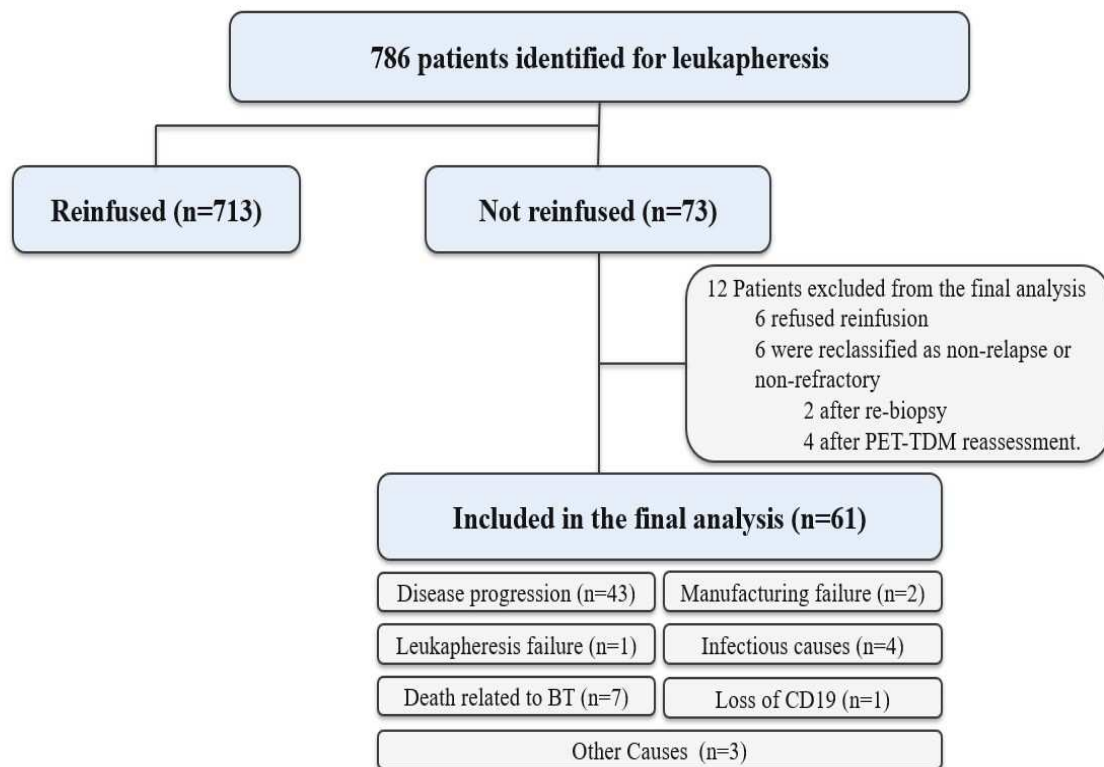


Figure 1 : Flowchart of the study

BT, bridging therapy ; CD, cluster of differentiation, PET-TDM, positron emission tomography-tomodensitometry.

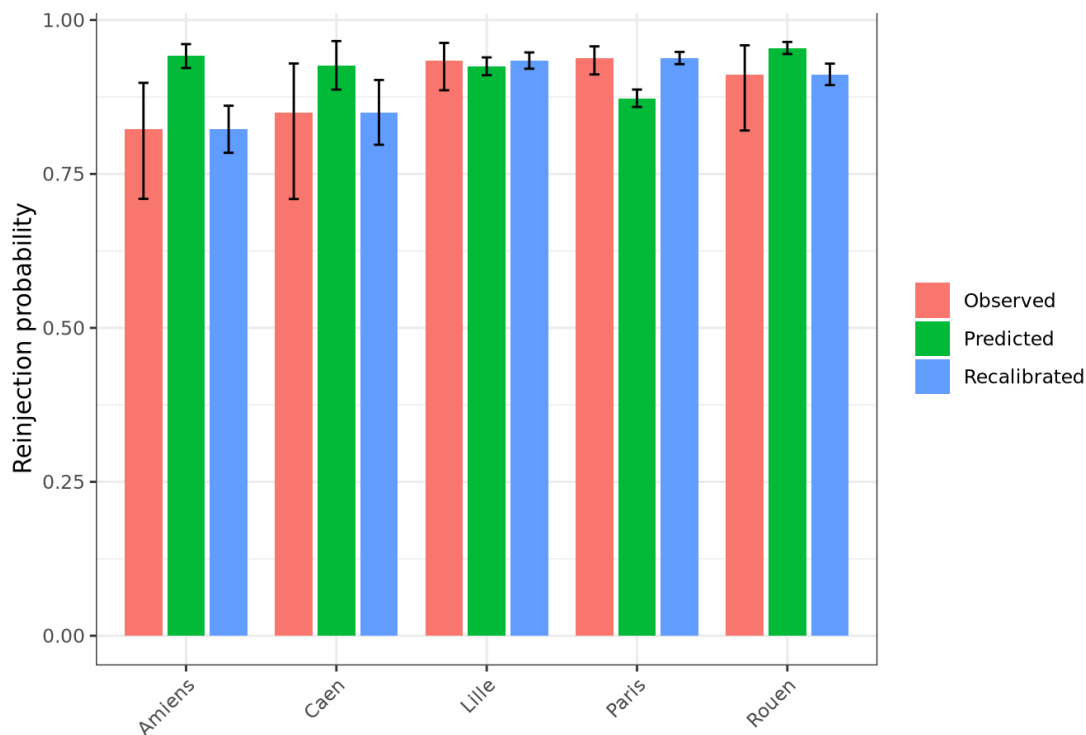


Figure 2 : Observed infusion rate accross centers vs predicted infusion rate with PProCaR
IECV, Internal-External Cross Validation

DISCUSSION:

Bien que l'absence de réinjection de CAR-T anti-CD19 après leucaphérèse ait été rapportée dans quelques essais pivots, son incidence en pratique courante et en condition de vie réelle demeure insuffisamment caractérisée. Pour combler cette lacune, nous avons constitué une cohorte multicentrique en vie réelle de 786 patients adultes ayant bénéficié d'une leucaphérèse pour CAR-T anti-CD19 commerciaux, et mesuré une incidence de non-réinjection de 9,3 %. Cette estimation est cohérente avec les données du registre français DESCAR-T, dans lequel environ 8,7 % des patients n'ont pas été réinjectés(121). De même, l'étude américaine en vie réelle de Nastoupil et al., limitée aux patients traités par axi-cel, rapportait un taux de non réinjection de 8 %(43). Les essais cliniques pivots tels que ZUMA-1, JULIET et TRANSCEND rapportaient des taux de non-réinjection très variables , entre 2 % et 32%, reflétant la présence de populations plus ou moins différemment sélectionnées(52,118,119). Ces différences reflètent vraisemblablement l'écart entre les critères d'éligibilité aux essais et la pratique clinique réelle et sont illustrées par les tableaux 1 et 2.

ESSAIS	ZUMA-1(119)	ZUMA-7(122)	JULIET (52)	BELINDA (47)	TRANSCEND (123)	TRANSFORM (88)	PILOT (124)
TYPE DE CAR-T CELL	Axi-cel	Axi-cel	Tisa-cel	Tisa-cel	Liso-cel	Liso-Cel	Liso-cel
INDICATION	DLBCL réfractaire en 3 ^{ème} ligne ou plus	DLBCL réfractaire en 2 ^{ème} ligne	DLBCL réfractaire en 3 ^{ème} ligne ou plus	DLBCL réfractaire en 2 ^{ème} ligne	DLBCL réfractaire en 3 ^{ème} ligne ou plus, auto- ou allogreffés	DLBCL réfractaire en 2 ^{ème} ligne	DLBCL réfractaire, en 2 ^{ème} ligne non éligible à une autogreffe
TAUX DE NON REINJECTION	10/111* (8%)	8/178 (4,5%)	52/167 (31,8%)	7/162 (4,3%)	75/344 (21,8%)	3/92 (3,26%)	13/74 (17,57%)

Tableau 1 Comparaison des échecs de réinjection de CAR-T Cells anti-CD19 en traitement du DLBCL dans les différents essais pivots

Axi-cel : Axicabtagene ciloleucel, DLBCL : Lymphome B Diffus à grandes cellules Liso-cel : Lisocabtagene maraleucel, Tisa-cel : Tisagenlecleucel

*Dans ZUMA-1, est rapporté le nombre de patients inclus (n=111), le nombre de CAR-T Cells manufacturé (n=110) et le nombre de réinjectés. Il n'est pas possible de déterminer si le nombre d'inclus correspond stricto-sensu au nombre de leucaphérésés.

ESSAIS	ZUMA-5 (80)	TRANSCEND-FL (100)	ZUMA-2 (93)	TRANSCEND-MCL (101)
TYPE DE CAR-T CELL	Axi-cel	Liso-cel	Brexu-cel	Liso-cel
INDICATION	FL ou MZL en 3 ^{ème} ligne ou plus	FL en 2 ^{ème} ligne ou plus	MCL en 2 ^{ème} ligne ou plus après un iBTK	MCL en 2 ^{ème} ligne ou plus après un iBTK
TAUX DE NON REINJECTION	5/153 (3,27%)	9/139 (6,47%)	6/74 (8,10%)	6/104 (5,77%)

Tableau 2 comparaison des échecs de réinjection de CAR-T Cells anti-CD19 en traitement du FL et du MCL dans les différents essais pivots

Axi-cel : Axicabtagene ciloleucel, Brexu-cel : Brexucabtagene autoleucel, FL : Lymphome Folliculaire, iBTK : Inhibiteur de la Bruton's tyrosine kinase, MCL : Lymphome du manteau, MZL : Lymphome de la zone marginale, Liso-cel : Lisocabtagene maraleucel

Dans notre cohorte, la progression tumorale durant le « vein-to-vein » constituait de loin la principale cause de non-réinjection, représentant 58,9 % des échecs d'infusion, suivie des décès liés à la BT. Ces causes ont également été rapportées dans le registre DESCAR-T, qui décrivait également des échecs de manufacturing (121).

Il convient de noter que douze patients ont été exclus de l'analyse finale, dans la mesure où leur absence de réinjection ne reflétait pas un véritable échec clinique. Ces cas représentaient 1,5 % de la cohorte globale et 16,4 % de l'ensemble des patients non réinjectés. Ils justifient d'accorder une attention majeure à la validation diagnostique, l'évaluation rigoureuse de l'éligibilité à un traitement par CAR-T Cells, et une communication médecin-patient de qualité.

Dans un second temps, nous avons identifié des associations entre le risque de non-réinjection et des paramètres évaluables au moment de la leucaphérèse. L'altération de l'état général du patient évalué par l'indice d'activité de l'ECOG, les cytopénies et l'élévation des marqueurs inflammatoires sériques étaient fortement associées à la non-réinjection, permettant le développement d'un modèle simple fondé

sur des variables facilement accessibles dès la leucaphérèse capables d'estimer la probabilité d'accéder effectivement à la réinjection.

Les causes de non-réinjection observées dans notre cohorte permettent d'expliquer le profil des facteurs prédictifs identifiés à la leucaphérèse. La majorité des échecs résultant d'une progression tumorale, d'une dégradation clinique ou de complications fatales au cours de la BT. Il n'est donc pas surprenant que l'indice d'activité ECOG, les marqueurs inflammatoires et les cytopénies aient émergé comme marqueurs prédictifs robustes de la réussite de réinjection post-leucaphérèse. Ces variables reflètent vraisemblablement la charge tumorale, la fragilité du patient et la réserve médullaire altérée. Ces facteurs de risque méritent une attention particulière dès le stade du bilan pré-thérapeutique, car ils constituent non seulement des prédicteurs majeurs de non-réinjection, mais également des facteurs de mauvais pronostic chez les patients qui accèdent effectivement à la perfusion. En effet, Nastoupil et al. ont montré en vie réelle qu'un statut ECOG ≥ 2 et un taux élevé de LDH étaient associés à une SSP et une SG inférieures après perfusion d'axi-cel(43). De même, Jacobson et al. ont établi qu'une altération de l'état général, ECOG ≥ 2 était associée à une efficacité inférieure chez les patients réinjectés(125). Par ailleurs, les biomarqueurs associés à la non-réinjection dans notre cohorte recoupent les paramètres inflammatoires et biologiques précédemment mis en évidence dans les outils de stratification du risque de toxicité chez les patients traités par CAR-T Cells, notamment le score CAR-HEMATOTOX, qui reflète le risque d'hématotoxicité liée à l'inflammation au moment de la lymphodéplétion(126), et le score EASIX, qui reflète l'activation et le stress endothéliaux(127). Nos résultats sont en accord avec ces observations en suggérant que les mêmes caractéristiques initiales peuvent identifier les patients à risque non seulement de non-réinjection, mais également de mauvais résultats en termes d'efficacité et de toxicité chez ceux qui accèdent à la réinjection.

Les études en vie réelle ont confirmé que le traitement par CAR-T Cells procure un bénéfice substantiel et durable dans les lymphomes B à grandes cellules en rechute ou réfractaires, soulignant l'importance de s'assurer que les patients éligibles puissent effectivement accéder à la réinjection.

Certains patients peuvent néanmoins bénéficier de stratégies alternatives. Dans l'essai de phase III STARGLO, le glofitamab associé au GemOx a montré de meilleurs résultats par rapport au rituximab-GemOx dans le DLBCL en rechute ou réfractaire, avec un taux de SG à 24 mois de 52,8 %(128). De même, dans l'étude EPCORE NHL-1, l'épcoritamab a démontré une activité durable dans les lymphomes B à grandes cellules lourdement prétraités, avec un taux de réponse globale d'environ 63 % et un taux de réponse complète d'environ 40 %(129). À mesure que les anticorps bispécifiques et les stratégies combinées continuent de se développer, l'identification précoce des patients peu susceptibles d'accéder aux CAR-T Cells devient de plus en plus pertinente. Dans notre cohorte, seul un faible nombre de patients (environ 6 %) avait été traités par anticorps bispécifiques avant d'accéder aux CAR-T Cells, laissant ce champ thérapeutique ouvert. Par ailleurs, ces dernières années ont vu émerger de nouvelles thérapies ciblées, telles que les dégradeurs de BCL6(130) ou les inhibiteurs d'EZH2(131). À l'heure où plusieurs options innovantes concurrentes sont disponibles, le choix du traitement le plus adapté au bon patient au bon moment n'est plus optionnel.

Au-delà de l'identification des facteurs de risque, nous avons développé dans ce travail un modèle clinique dérivé exclusivement de variables disponibles immédiatement et en routine au moment de la leucaphérèse. Le modèle repose sur une évaluation clinique simple et universelle ainsi que sur deux paramètres biologiques standards, le rendant immédiatement applicable sans coût supplémentaire ni recours à des dosages spécialisés. Contrairement aux modèles fondés sur des biomarqueurs complexes ou des approches génomiques, cette approche permet une aide à la décision en temps réel en pratique courante, là où le choix thérapeutique rapide est critique.

Sur le plan statistique, nous avons eu recours à l'imputation multiple afin d'éviter la perte d'information et les biais potentiels liés aux analyses en cas complets. Nous avons ensuite appliqué la méthode LASSO comme étape pragmatique de sélection de prédicteurs, en retenant ceux qui étaient régulièrement sélectionnés à travers les jeux de données imputés. Ces prédicteurs ont ensuite été intégrés dans un modèle de régression logistique multivariable standard, permettant l'estimation de

coefficients interprétables et la dérivation d'une équation finale directement utilisable en pratique clinique. Cette stratégie en deux étapes est conforme aux recommandations méthodologiques actuelles(132,133). Une attention particulière a été portée à la calibration. Si la calibration apparente était satisfaisante et que le bootstrap suggérait un sur-ajustement limité, la validation interne-externe a montré que la principale source d'hétérogénéité entre centres était la calibration-in-the-large plutôt qu'une dégradation majeure de la discrimination. Cela indique que la capacité du modèle à hiérarchiser les patients selon leur probabilité de perfusion était raisonnablement préservée entre les centres, tandis que la probabilité de perfusion de base différait d'un centre à l'autre. Ainsi des patients cliniquement similaires peuvent être perfusés dans certains centres mais pas dans d'autres, reflétant des différences dans les pratiques et décisions locales et soulignant l'importance de réaliser cette étude de manière multicentrique. L'amélioration marquée observée après recalibration de l'intercept seul conforte cette interprétation.

L'utilisation de la validation interne-externe sur un jeu de données de cinq centres constitue une autre force importante de ce travail. Le modèle ayant été dérivé à partir de centres aux pratiques de réinjection différentes, il reflète vraisemblablement une structure de prédiction « multicentrique moyenne » plutôt que le comportement d'une institution unique. Conformément aux recommandations méthodologiques actuelles, l'ensemble des données disponibles a été utilisé pour le développement du modèle, plutôt que de scinder la cohorte en jeux de dérivation et de validation, ce qui aurait réduit la taille effective de l'échantillon et la puissance statistique. La validation interne-externe a fourni une évaluation plus informative de la transportabilité géographique en évaluant le modèle de manière répétée dans des centres non utilisés pour l'ajustement, tout en quantifiant l'hétérogénéité de la discrimination et de la calibration. Cette approche ne remplace cependant pas une validation externe véritablement indépendante. Une validation formelle dans une cohorte multicentrique indépendante demeure nécessaire avant toute implémentation en routine, en particulier pour confirmer la calibration et la stabilité des seuils décisionnels cliniquement pertinents.

Notre étude comporte plusieurs limites. Premièrement, la période d'inclusion s'étend des premières années d'implémentation commerciale des CAR-T Cells jusqu'en décembre 2024, couvrant une période de transformations majeures des pratiques cliniques. Au fil du temps, l'indication des CAR-T Cells a été utilisée de plus en plus tôt dans les algorithmes thérapeutiques, avec un glissement progressif vers des patients moins lourdement prétraités et potentiellement moins altérés cliniquement que ceux traités lors des premières années. Les stratégies de prise en charge ont également évolué, notamment en ce qui concerne la BT, la sélection des patients et les soins de support. Cependant dans notre cohorte, les échecs de réinjection sont restés stables dans le temps, oscillant entre 5,0 % et 12,5 %. La distribution des types de CAR-T Cells était par ailleurs déséquilibrée, le liso-cel étant sous-représenté en raison de sa disponibilité limitée lors des premières années de la période d'inclusion. De même, la prédominance du DLBCL reflète les pratiques de prescription historiques, alors que les CAR-T Cells sont désormais de plus en plus utilisés dans d'autres entités telles que le lymphome du manteau et le lymphome folliculaire. Ces changements de pratique pourraient limiter l'applicabilité de notre score à d'autres contextes, en particulier dans des cohortes dont le profil histologique diffère de celui de notre population, majoritairement composée de DLBCL.

Si la thérapie par CAR-T a profondément transformé la prise en charge des lymphomes B agressifs, quelques entités demeurent à ce jour en dehors du champ des indications validées, ou avec des indications très limitées, constituant autant d'angles morts thérapeutiques. Parmi celles-ci, les lymphomes du système nerveux central, qu'ils soient primitifs (PCNSL) ou secondaires, représentent un défi majeur. La barrière hémato-encéphalique limite l'accès des CAR-T aux cellules tumorales cérébrales, et les données sur la sécurité neurologique de ces thérapies dans ce contexte sont encore insuffisantes pour en justifier l'utilisation commerciale codifiée et à grande échelle en dehors d'essais cliniques dédiés ou de réalisation au cas par cas. Nous pouvons notamment citer la série de Choquet et al., qui comprend seulement 27 patients, tous atteints de Lymphomes Primitifs du Système Nerveux central (à distinguer des DLBCL en rechute cérébrale secondaire), et reste une des plus grosses cohorte de PCNSL traités par

CAR-T Cells(134). Des essais précoces explorent actuellement cette voie, notamment par voie intrathécale pour traiter le glioblastome(135), mais aucune indication commerciale n'existe à ce jour.

Les lymphomes post-transplantation ou lymphoproliférations post-transplantation (PTLD) constituent une autre population non couverte. Ces entités surviennent dans un contexte d'immunosuppression thérapeutique chronique, ce qui pose des problèmes fondamentaux : d'une part, la dysfonction lymphocytaire induite par l'immunosuppression compromet potentiellement la qualité du produit leucaphérésé(136), expose d'autant plus aux risques de toxicités immuno-médiées post-CAR-T Cell expliquant ainsi pourquoi l'utilisation d'agents immunosuppresseurs au long cours composait un critère d'exclusion des essais pivots(137) ; d'autre part, la réduction ou l'arrêt de l'immunosuppression nécessaire au bon fonctionnement des CAR-T expose à un risque de rejet d'organe(138). Ces contraintes rendent l'application des CAR-T commerciaux particulièrement délicate dans cette population.

Nous avons délibérément choisi, durant la mise en place de ce projet, de ne pas recueillir les échecs de réinjection de CAR-T Cells anti-BCMA ainsi que les CAR-T Cells anti-CD19, à destination de patients atteints de LAL-B. En effet, durant le travail préliminaire mené au CHU de Lille, nous avons recueilli et analysé les échecs de réinjections chez les patients atteints à la fois de MM et de LAL-B et nous avons alors pu en tirer quelques conclusions :

- Concernant les CAR-T Cells anti-BCMA, nous n'avons dénombré que 3 échecs sur 62 leucaphérèses. Parmi ces 3 échecs, 2 étaient directement liées à un épisode infectieux qui a entraîné un report de réinjection. Malheureusement, un des 2 patients est décédé d'une progression massive du MM durant ce report, et l'autre patient est décédé des complications infectieuses. Le troisième échec de réinjection était un échec de manufacturing. Au-delà du faible taux de non réinjection (4,82%), cette donnée souligne une fois de plus la fragilité immunitaire des patients atteints de MM, comme le souligne l'étude suédoise de Hveding et al. qui retrouve un risque multiplié par 5 chez les patients atteints de MM de présenter un épisode infectieux par rapport à la population standard(139) et justifie une surveillance accrue des patients sur ce point durant la période de manufacturing.

-Concernant les CAR-T Cells anti-CD19 dans la LAL-B, nous avons alors retrouvé un taux de non-réinjection de 19% (n=4/21). Parmi ces 4 échecs, nous avons alors 3 progressions majeures durant la BT et une perte d'expression du CD19. Après analyse statistique, nous n'avons alors pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes, ne permettant pas d'une part de cibler les données intéressantes au moment de la leucaphérèse qui permettraient de prédire le risque de non réinjection, pouvant alors être l'objet d'un autre travail de recherche, et d'autre part, soulignant l'agressivité et l'évolution potentielle très rapide de la LAL-B.

Enfin, les patients âgés présentant des comorbidités importantes, un état général altéré ou une insuffisance d'organe significative représentent une population souvent exclue des essais pivots et pour lesquels le rapport bénéfice-risque du traitement par CAR-T Cells reste à établir. Par ailleurs, les patients ayant reçu une greffe allogénique constituent un sous-groupe pour lequel les données sont encore peu nombreuses, notamment en raison du risque de réactivation de la maladie du greffon contre l'hôte(140,141). Ces 2 groupes de patients se retrouvent donc exclus des essais pivots, mais ont bien été inclus dans notre étude en vie réelle, permettant l'application de notre score en routine clinique. L'identification de ces populations non couvertes et la mise au point de stratégies adaptées, qu'il s'agisse de nouvelles constructions CAR, d'approches allogéniques ou de combinaisons avec d'autres immunothérapies, constituent l'un des défis majeurs de la prochaine décennie en hématologie.

Malgré les limites présentées ci-dessus, notre étude est la première à créer un score basé sur des éléments simples permettant l'aide à un choix plus raisonné de thérapeutique adaptée à la situation clinico-biologique du patient. Il s'agit ici d'une étude multicentrique de grande ampleur et à notre connaissance, aucune étude de plus grande envergure n'a spécifiquement ciblé les patients leucaphérésés mais non réinjectés comme critère de jugement principal, avec une caractérisation détaillée des causes sous-jacentes de non-réinjection. Aucune étude n'a ainsi réalisé de score dans ce but. Notre travail répond en ce sens à un angle mort cliniquement important dans la littérature disponible traitant des CAR-T Cells.

Notre modèle se veut délibérément simple, reposant sur seulement trois paramètres peu coûteux et très facilement disponibles, évaluables dès la leucaphérèse, ce qui le rend directement applicable en pratique courante. Plutôt que de se substituer au jugement multidisciplinaire, il a vocation à identifier les patients à haut risque d'échec de réinjection et à soutenir une réflexion précoce sur des stratégies thérapeutiques alternatives lorsque la probabilité d'échec de réinjection est élevée.

À l'heure où les CAR-T cells s'imposent en deuxième, voire bientôt en première ligne de traitement des lymphomes B agressifs, anticiper dès la leucaphérèse quels patients ne pourront bénéficier de cette thérapie devient un enjeu aussi crucial que celui d'en optimiser l'efficacité.

RÉFÉRENCES

1. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov.* avr 2013;3(4):388-98. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0548 PubMed PMID: 23550147; PubMed Central PMCID: PMC3667586.
2. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J.* 6 avr 2021;11(4):69. doi:10.1038/s41408-021-00459-7
3. Xiong Y, Libby KA, Su X. The physical landscape of CAR-T synapse. *Biophys J.* 6 août 2024;123(15):2199-210. doi:10.1016/j.bpj.2023.09.004 PubMed PMID: 37715447; PubMed Central PMCID: PMC11331049.
4. Benmeharek MR, Karches CH, Cadilha BL, Lesch S, Endres S, Kobold S. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *Int J Mol Sci.* 14 mars 2019;20(6):1283. doi:10.3390/ijms20061283 PubMed PMID: 30875739; PubMed Central PMCID: PMC6470706.
5. Martelli MP, Lin H, Zhang W, Samelson LE, Bierer BE. Signaling via LAT (linker for T-cell activation) and Syk/ZAP70 is required for ERK activation and NFAT transcriptional activation following CD2 stimulation. *Blood.* 15 sept 2000;96(6):2181-90. PubMed PMID: 10979964.
6. Tuomela K, Ambrose AR, Davis DM. Escaping Death: How Cancer Cells and Infected Cells Resist Cell-Mediated Cytotoxicity. *Front Immunol.* 23 mars 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.867098
7. Gross G, Eshhar Z. Endowing T cells with antibody specificity using chimeric T cell receptors. *FASEB J.* 1992;6(15):3370-8. doi:10.1096/fasebj.6.15.1464371
8. Tomai R, De Las Rivas J, Fetica B, Bergantim R, Filipic B, Gagic Z, et al. Challenges in the preclinical design and assessment of CAR-T cells. *Front Immunol.* 8 août 2025;16. doi:10.3389/fimmu.2025.1564998
9. Cappell KM, Kochenderfer JN. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains. *Nat Rev Clin Oncol.* nov 2021;18(11):715-27. doi:10.1038/s41571-021-00530-z PubMed PMID: 34230645.
10. Cook MS, King E, Flaherty KR, Siddika K, Papa S, Benjamin R, et al. CAR-T cells containing CD28 versus 4-1BB co-stimulatory domains show distinct metabolic profiles in patients. *Cell Rep.* 22 juill 2025;44(7):115973. doi:10.1016/j.celrep.2025.115973
11. Kong Y, Li J, Zhao X, Wu Y, Chen L. CAR-T cell therapy: developments, challenges and expanded applications from cancer to autoimmunity. *Front Immunol.* 9 janv 2025;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1519671
12. Yang Z, Ha B, Wu Q, Ren F, Yin Z, Zhang H. Expanding the horizon of CAR T cell therapy: from cancer treatment to autoimmune diseases and beyond. *Front Immunol.* 19 févr 2025;16. doi:10.3389/fimmu.2025.1544532
13. Roselli E, Boucher JC, Li G, Kotani H, Spitler K, Reid K, et al. 4-1BB and optimized CD28 co-stimulation enhances function of human mono-specific and bi-specific third-generation CAR T cells. *J Immunother Cancer.* oct 2021;9(10):e003354. doi:10.1136/jitc-2021-003354 PubMed PMID: 34706886; PubMed Central PMCID: PMC8552146.

14. Tang XY, Sun Y, Zhang A, Hu GL, Cao W, Wang DH, et al. Third-generation CD28/4-1BB chimeric antigen receptor T cells for chemotherapy relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: a non-randomised, open-label phase I trial protocol. *BMJ Open*. 30 déc 2016;6(12):e013904. doi:10.1136/bmjopen-2016-013904 PubMed PMID: 28039295; PubMed Central PMCID: PMC5223707.
15. Svoboda J, Landsburg DJ, Gerson J, Nasta SD, Barta SK, Chong EA, et al. Enhanced CAR T-Cell Therapy for Lymphoma after Previous Failure. *N Engl J Med*. 7 mai 2025;392(18):1824-35. doi:10.1056/NEJMoa2408771
16. Kagoya Y, Tanaka S, Guo T, Anczurowski M, Wang CH, Saso K, et al. A novel chimeric antigen receptor containing a JAK–STAT signaling domain mediates superior antitumor effects. *Nat Med*. mars 2018;24(3):352-9. doi:10.1038/nm.4478
17. Labanieh L, Mackall CL. CAR immune cells: design principles, resistance and the next generation. *Nature*. févr 2023;614(7949):635-48. doi:10.1038/s41586-023-05707-3
18. Gómez-Melero S, Hassouneh F, Vallejo-Bermúdez IM, Agüera-Morales E, Solana R, Caballero-Villarraso J. Tandem CAR-T cell therapy: recent advances and current challenges. *Front Immunol*. 28 févr 2025;16. doi:10.3389/fimmu.2025.1546172
19. Zugasti I, Espinosa-Aroca, Lady, Fidyk K, Mulens-Arias V, Diaz-Beya M, Juan M, et al. CAR-T cell therapy for cancer: current challenges and future directions. *Signal Transduct Target Ther*. 4 juill 2025;10(1):210. doi:10.1038/s41392-025-02269-w
20. Hwa YL, Doss D, Mangan PA, Faber MC, Catamero DD. Understanding the Role and Clinical Management of Bridging Therapy During CAR T-Cell Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Adv Pract Oncol*. 2 sept 2025;1-9. doi:10.6004/jadpro.2025.16.7.25 PubMed PMID: 41040921; PubMed Central PMCID: PMC12487982.
21. Pessach I, Nagler A. Leukapheresis for CAR-T cell production and therapy. *Transfus Apher Sci*. 1 déc 2023;62(6):103828. doi:10.1016/j.transci.2023.103828
22. Hwa YL, Doss D, Mangan PA, Faber MC, Catamero DD. Understanding the Role and Clinical Management of Bridging Therapy During CAR T-Cell Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Adv Pract Oncol*. 2 sept 2025;1-9. doi:10.6004/jadpro.2025.16.7.25 PubMed PMID: 41040921; PubMed Central PMCID: PMC12487982.
23. Wada F, Jo T, Arai Y, Kitawaki T, Mizumoto C, Kanda J, et al. T-cell counts in peripheral blood at leukapheresis predict responses to subsequent CAR-T cell therapy. *Sci Rep*. 4 nov 2022;12:18696. doi:10.1038/s41598-022-23589-9 PubMed PMID: 36333521; PubMed Central PMCID: PMC9636390.
24. Jain MD, Bachmeier CA, Phuoc VH, Chavez JC. Axicabtagene ciloleucel (KTE-C19), an anti-CD19 CAR T therapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ther Clin Risk Manag*. 31 mai 2018;14:1007-17. doi:10.2147/TCRM.S145039 PubMed PMID: 29910620; PubMed Central PMCID: PMC5987753.
25. Tisagenlecleucel T - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 13 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/tisagenlecleucel-t>
26. Teoh J, Brown LF. Developing lisocabtagene maraleucel chimeric antigen receptor T-cell manufacturing for improved process, product quality and consistency across CD19+ hematologic indications. *Cytotherapy*. sept 2022;24(9):962-73. doi:10.1016/j.jcyt.2022.03.013 PubMed PMID: 35610089.
27. Noaks E, Peticone C, Kotsopoulou E, Bracewell DG. Enriching leukapheresis improves T cell activation and transduction efficiency during CAR T processing. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 6 févr 2021;20:675-87. doi:10.1016/j.omtm.2021.02.002 PubMed PMID: 33718517; PubMed Central PMCID: PMC7917474.
28. Qayed M, McGuirk JP, Myers GD, Parameswaran V, Waller EK, Holman P, et al. Leukapheresis guidance and best practices for optimal chimeric antigen receptor T-cell manufacturing. *Cytotherapy*. sept 2022;24(9):869-78. doi:10.1016/j.jcyt.2022.05.003 PubMed PMID: 35718701.
29. Watanabe N, McKenna MK. Generation of CAR T-cells using γ -retroviral vector. *Methods Cell Biol*. 2022;167:171-83. doi:10.1016/bs.mcb.2021.06.014 PubMed PMID: 35152995; PubMed Central PMCID: PMC8917789.

30. Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA, Voutsinas JM, Wu Q, Gooley T, et al. The response to lymphodepletion impacts PFS in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with CD19 CAR T cells. *Blood*. 25 avr 2019;133(17):1876-87. doi:10.1182/blood-2018-11-887067
31. 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. doi:10.3389/fimmu.2023.1303935 PubMed PMID: 38187393; PubMed Central PMCID: PMC10770848.
32. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, Hiramatsu H, Bittencourt H, Bader P, et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol*. 20 mars 2023;41(9):1664-9. doi:10.1200/JCO.22.00642 PubMed PMID: 36399695; PubMed Central PMCID: PMC10022844.
33. Amin MK, Shahzad M, Raza T, Habib H, Noor N, Usman M, et al. Comparative Safety and Efficacy of Bendamustine Versus Fludarabine/Cyclophosphamide Prior to Chimeric Antigen Receptor- T cell Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Cell Ther Off Publ Am Soc Transplant Cell Ther*. 1 févr 2026;32(2):S183-4. doi:10.1016/j.jtct.2025.12.252
34. Bharadwaj S, Lau E, Hamilton MP, Goyal A, Srinagesh H, Jensen A, et al. Bendamustine is a safe and effective lymphodepletion agent for axicabtagene ciloleucel in patients with refractory or relapsed large B-cell lymphoma. *J Immunother Cancer*. 1 juill 2024;12(7):e008975. doi:10.1136/jitc-2024-008975 PubMed PMID: 38955420; PubMed Central PMCID: PMC11218002.
35. Marcus R, Avigdor A, Greenbaum U, Brown S, Fried S, Golan-Accav N, et al. Locally manufactured versus commercial CAR T therapy for large B-cell lymphoma : a multi-center propensity score-matched analysis. *Haematologica*. 10 sept 2020. doi:10.3324/haematol.2025.288419
36. Real-world data of lisocabtagene maraleucel as second line therapy for patients with large B-cell lymphoma: Updated Results of the french descart registry by lisa | Request PDF. *ResearchGate*. 7 déc 2025. doi:10.1182/blood-2025-4541
37. The EU CAR-T Handbook [Internet]. [cité 30 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.ebmt.org/education/carthandbook/#/lessons/wHdBtZsFCrVJwyFisFztwAl56UPmdeMP>
38. Bhaskar ST, Dholaria BR, Sengsayadeth SM, Savani BN, Oluwole OO. Role of bridging therapy during chimeric antigen receptor T cell therapy. *EJHaem*. 19 nov 2021;3(Suppl 1):39-45. doi:10.1002/jha2.335 PubMed PMID: 35844303; PubMed Central PMCID: PMC9175845.
39. Amini L, Silbert SK, Maude SL, Nastoupil LJ, Ramos CA, Brentjens RJ, et al. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion. *Nat Rev Clin Oncol*. mai 2022;19(5):342-55. doi:10.1038/s41571-022-00607-3
40. Holbro A, Wehrli M. Bridge the Gap to CAR: Bridging Therapy in CAR T-Cell Therapy for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Heal TIMES Oncol Hematol*. 13 févr 2026. doi:10.36000/HBT.OH.2026.27.202
41. Pinnix CC, Gunther JR, Dabaja BS, Strati P, Fang P, Hawkins MC, et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 26 juin 2020;4(13):2871-83. doi:10.1182/bloodadvances.2020001837 PubMed PMID: 32589728; PubMed Central PMCID: PMC7362355.
42. Jain MD, Jacobs MT, Nastoupil LJ, Spiegel JY, Feng G, Lin Y, et al. Characteristics and Outcomes of Patients Receiving Bridging Therapy While Awaiting Manufacture of Standard of Care Axicabtagene Ciloleucel CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results from the US Lymphoma CAR-T Consortium. *Blood*. 13 nov 2019;134(Supplement_1):245. doi:10.1182/blood-2019-129624
43. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2020;38(27):3119-28. doi:10.1200/JCO.19.02104 PubMed PMID: 32401634; PubMed Central PMCID: PMC7499611.
44. Roddie C, Neill L, Osborne W, Iyengar S, Tholouli E, Irvine D, et al. Effective bridging therapy can improve CD19 CAR-T outcomes while maintaining safety in patients with large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 27 juin 2023;7(12):2872-83. doi:10.1182/bloodadvances.2022009019 PubMed PMID: 36724512; PubMed Central

45. NCCN [Internet]. [cité 30 mars 2026]. Guidelines Detail. Disponible sur: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>
46. Bhaskar ST, Dholaria B, Savani BN, Oluwale O. The Evolving Role of Bridging Therapy during CAR-T Therapy. *Clin Hematol Int.* 6(3):9-16. doi:10.46989/001c.116261 PubMed PMID: 39027142; PubMed Central PMCID: PMC11257384.
47. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 16 févr 2022;386(7):629-39. doi:10.1056/NEJMoa2116596
48. Alhomoud M, Ibrahim R, Demetres M, Rejeski K, Scordo M, Shouval R, et al. Safety and efficacy of bridging radiation therapy prior to CD19 CAR T for non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 10 juill 2025;111(3):876-91. doi:10.3324/haematol.2025.287547 PubMed PMID: 40637750; PubMed Central PMCID: PMC12951151.
49. Research C for DE and. FDA grants accelerated approval to glofitamab-gxbm for selected relapsed or refractory large B-cell lymphomas. FDA [Internet]. 16 juin 2023 [cité 30 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-glofitamab-gxbm-selected-relapsed-or-refractory-large-b-cell>
50. PIAZZOLA P, CALLEJA A, VILLETARD F, DUTARI P, Legrand F, Schiano De Colella JM, et al. Preliminary data on epcoritamab and glofitamab as bridging therapy prior to CAR T-cell treatment in Relapsed/Refractory large B cell lymphoma. *Blood.* 3 nov 2025;146(Supplement 1):2770. doi:10.1182/blood-2025-2770
51. Crochet G, Iacoboni G, Couturier A, Bachy E, Iraola-Truchuelo J, Gastinne T, et al. Efficacy of CAR T-cell therapy is not impaired by previous bispecific antibody treatment in large B-cell lymphoma. *Blood.* 18 juill 2024;144(3):334-8. doi:10.1182/blood.2024024526 PubMed PMID: 38657242.
52. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 1 oct 2021;22(10):1403-15. doi:10.1016/S1470-2045(21)00375-2 PubMed PMID: 34516954.
53. auteur/dr-olivier-menir. LeMedecin.fr - Guide Médical Complet [Internet]. 2026 [cité 31 mars 2026]. Lymphome B : Guide Complet 2025 - Symptômes, Traitements & Pronostic. Disponible sur: <https://lemedecin.fr/medical/pathologies/lymphome-b.html>
54. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer [Internet]. 2026 [cité 31 mars 2026]. Epidémiologie des lymphomes non-hodgkiniens. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/lymphomes-non-hodgkiniens/maladie/avant-propos.html/>
55. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 15 sept 2022;140(11):1229-53. doi:10.1182/blood.2022015851
56. Cancers : incidence et survie en France métropolitaine | La Revue du Praticien [Internet]. [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/cancers-incidence-et-survie-en-france-metropolitaine>
57. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 23 sept 2010;116(12):2040-5. doi:10.1182/blood-2010-03-276246 PubMed PMID: 20548096; PubMed Central PMCID: PMC2951853.
58. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 26 janv 2022;386(4):351-63. doi:10.1056/NEJMoa2115304
59. Morschhauser F, Salles G, Sehn LH, Herrera AF, Friedberg JW, Trněný M, et al. Five-Year Outcomes of the POLARIX Study Comparing Pola-R-CHP and R-CHOP in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 déc 2025;43(35):3698-705. doi:10.1200/JCO-25-00925 PubMed PMID:

60. Falini B, Martino G, Lazzi S. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. *Leukemia*. janv 2023;37(1):18-34. doi:10.1038/s41375-022-01764-1
61. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Lymphome folliculaire [Internet]. [cité 7 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-lymphome-folliculaire>
62. Carbone A, Roulland S, Gloghini A, Younes A, von Keudell G, López-Guillermo A, et al. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primer*. 12 déc 2019;5(1):83. doi:10.1038/s41572-019-0132-x PubMed PMID: 31831752.
63. Provencio M, Sabin P, Gomez-Codina J, Torrente M, Calvo V, Llanos M, et al. Impact of treatment in long-term survival patients with follicular lymphoma: A Spanish Lymphoma Oncology Group registry. *PLoS ONE*. 11 mai 2017;12(5):e0177204. doi:10.1371/journal.pone.0177204 PubMed PMID: 28493986; PubMed Central PMCID: PMC5426713.
64. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 17 juill 2020;10(7):74. doi:10.1038/s41408-020-00340-z PubMed PMID: 32678074; PubMed Central PMCID: PMC7366724.
65. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haïoun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mars 1997;15(3):1110-7. doi:10.1200/JCO.1997.15.3.1110 PubMed PMID: 9060552.
66. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol*. nov 2019;37(31):2815-24. doi:10.1200/JCO.19.01073
67. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 6 sept 2018;379(10):934-47. doi:10.1056/NEJMoa1805104 PubMed PMID: 30184451; PubMed Central PMCID: PMC11003525.
68. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 28 sept 2017;377(13):1250-60. doi:10.1056/NEJMoa1701769 PubMed PMID: 28953447.
69. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *The Lancet*. 25 mai 2024;403(10441):2293-306. doi:10.1016/S0140-6736(24)00184-3 PubMed PMID: 38705160.
70. ARCAGY-GINECO DBP. Infocancer [Internet]. 2026 [cité 8 avr 2026]. Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/formes-de-la-maladie/les-leucemies-lymphoblastiques.html/>
71. 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. doi:10.1056/NEJMoa1709866
72. Malard F, Neri P, Bahlis NJ, Terpos E, Moukalled N, Hungria VTM, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primer*. 27 juin 2024;10(1):45. doi:10.1038/s41572-024-00529-7
73. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. sept 2024;99(9):1802-24. doi:10.1002/ajh.27422 PubMed PMID: 38943315; PubMed Central PMCID: PMC11404783.
74. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 24 janv 2024;390(4):301-13.

75. Yescarta | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [cité 16 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>
76. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 mars 2026]. YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) - Lymphome diffus à grandes cellules B. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3358972/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-lymphome-diffus-a-grandes-cellules-b
77. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* janv 2019;20(1):31-42. doi:10.1016/S1470-2045(18)30864-7 PubMed PMID: 30518502; PubMed Central PMCID: PMC6733402.
78. *. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 12 juill 2023;389(2):148-57. doi:10.1056/NEJMoa2301665
79. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 mars 2026]. YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) - Lymphome folliculaire. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3407522/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-lymphome-folliculaire
80. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 1 janv 2022;23(1):91-103. doi:10.1016/S1470-2045(21)00591-X PubMed PMID: 34895487.
81. Introduction. In: Axicabtagene Ciloleucel for Large B-Cell Lymphoma: Clinical Report [Internet] [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 [cité 19 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552001/>
82. Schuster S, Thieblemont C, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma (r/r FL): Phase 2 ELARA 5-year update. *Blood.* 3 nov 2025;146(Supplement 1):468. doi:10.1182/blood-2025-468
83. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* févr 2022;28(2):325-32. doi:10.1038/s41591-021-01622-0
84. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 mars 2026]. KYMRIAH (tisagenlecleucel) - Lymphome diffus à grande cellules B (LDGCB). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3467532/fr/kymriah-tisagenlecleucel-lymphome-diffus-a-grande-cellules-b-ldgcb
85. Landsburg DJ, Frigault MJ, Heim M, Foley SR, Hill B, Schofield G, et al. Real-world outcomes with tisagenlecleucel in aggressive B-cell lymphoma: subgroup analyses from the CIBMTR registry. *J Immunother Cancer.* 9 févr 2025;13(2):e009890. doi:10.1136/jitc-2024-009890 PubMed PMID: 39924174; PubMed Central PMCID: PMC11808862.
86. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med.* oct 2022;28(10):2145-54. doi:10.1038/s41591-022-01969-y
87. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, Larouche JF, Wannesson L, Cwynarski K, et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood.* 24 nov 2022;140(21):2248-60. doi:10.1182/blood.2022015478 PubMed PMID: 35839452; PubMed Central PMCID: PMC10653042.
88. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet.* 18 juin 2022;399(10343):2294-308. doi:10.1016/S0140-6736(22)00662-6
89. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 mars 2026]. KYMRIAH - LAL à cellules B réfractaire (tisagenlecleucel). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3262256/fr/kymriah-lal-a-cellules-b-refractaire-tisagenlecleucel

90. John S, Curran KJ, Hall EM, Keating AK, Baumeister SHC, Nikiforow S, et al. Real-world data for tisagenlecleucel in patients with R/R B-ALL: subgroup analyses from the CIBMTR registry. *Blood Adv.* 17 oct 2025;9(20):5249-62. doi:10.1182/bloodadvances.2025015881
91. Blüm P, Kayser S. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy in Hematologic Malignancies: Clinical Implications and Limitations. *Cancers.* 22 avr 2024;16(8):1599. doi:10.3390/cancers16081599 PubMed PMID: 38672680; PubMed Central PMCID: PMC11049267.
92. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 mars 2026]. TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) - Lymphome à cellules du manteau (LCM). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3575020/fr/tecartus-brexucabtagene-autoleucel-lymphome-a-cellules-du-manteau-lcm
93. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2 avr 2020;382(14):1331-42. doi:10.1056/NEJMoa1914347
94. Ahmed N, Thiruvengadam SK, Hamadani M, Hu ZH, Grover N, Shadman M, et al. Real-world outcomes of brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a CIBMTR analysis. *Blood Adv.* 28 oct 2025;9(20):5382-96. doi:10.1182/bloodadvances.2024015014
95. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 mars 2026]. TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) - Leucémie aiguë lymphoblastique B. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3403423/fr/tecartus-brexucabtagene-autoleucel-leucemie-aigue-lymphoblastique-b
96. Shah BD, Ghobadi A, Oluwale OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet.* 7 août 2021;398(10299):491-502. doi:10.1016/S0140-6736(21)01222-8 PubMed PMID: 34097852; PubMed Central PMCID: PMC11613962.
97. Inc MG. FIVE-YEAR SURVIVAL OUTCOMES OF PATIENTS (PTS) WITH RELAPSED OR... by Olalekan Oluwale [Internet]. [cité 17 mars 2026]. Disponible sur: <https://library.ehaweb.org/eha/2025/eha2025-congress/4159781/olalekan.oluwale.five-year-survival-outcomes.of.patients.28pts29.with.related.html>
98. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 mars 2026]. BREYANZI (lisocabtagène maraleucel) - Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB), lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) et lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3465836/fr/breyanzi-lisocabtagene-maraleucel-lymphome-diffus-a-grandes-cellules-b-ldgcb-lymphome-de-haut-grade-a-cellules-b-lhgcb-lymphome-mediastinal-primitif-a-grandes-cellules-b-lmpgcb-et-lymphome-folliculaire-de-grade-3b-lf3b
99. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 16 mars 2026]. BREYANZI (lisocabtagene maraleucel) - Lymphome folliculaire (LF). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3808974/fr/breyanzi-lisocabtagene-maraleucel-lymphome-folliculaire-lf
100. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, Martin Garcia-Sancho A, Reguera Ortega JL, Kuruvilla J, et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med.* 2024;30(8):2199-207. doi:10.1038/s41591-024-02986-9 PubMed PMID: 38830991; PubMed Central PMCID: PMC11333271.
101. Wang M, Siddiqi T, Gordon LI, Kamdar M, Lunning M, Hirayama AV, et al. Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis of the Mantle Cell Lymphoma Cohort From TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2024;42(10):1146-57. doi:10.1200/JCO.23.02214 PubMed PMID: 38072625; PubMed Central PMCID: PMC11741176.
102. Wang M, Siddiqi T, Gordon LI, Kamdar M, Lunning M, Hirayama AV, et al. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL): Results from the Final Analysis of the MCL Cohort of the Open-Label, Phase 1, Seamless Design, Multicenter Transcend NHL 001 (TRANSCEND) Study. *Transplant Cell Ther.* 1 févr 2025;Abstracts from the 2025 Tandem Meetings of ASTCT and CIBMTR, February 12-15, 2025, Honolulu, Hawaii, USA31(2, Supplement):S207. doi:10.1016/j.jtct.2025.01.319
103. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 mars 2026]. ABECMA (idécabtagène vicleucel) - Myélome multiple. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3449177/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple

104. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 15 mars 2023;388(11):1002-14. doi:10.1056/NEJMoa2213614
105. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 avr 2026]. CARVYKTI (ciltacabtagène autoleucel) - Myélome multiple. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3639814/fr/carvykti-ciltacabtagene-autoleucel-myelome-multiple
106. 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. doi:10.1016/S0140-6736(21)00933-8 PubMed PMID: 34175021.
107. Jagannath S, Martin TG, Lin Y, Cohen AD, Raje N, Htut M, et al. Long-Term (≥5-Year) Remission and Survival After Treatment With Ciltacabtagene Autoleucel in CARTITUDE-1 Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. sept 2025;43(25):2766-71. doi:10.1200/JCO-25-00760
108. Real-World Brexucabtagene Autoleucel Data in Mantle Cell Lymphoma Consistent With ZUMA-2 Trial [Internet]. [cité 19 avr 2026]. Disponible sur: <https://dailynews.ascopubs.org/doi/10.1200/ADN.23.201450/full/>
109. Brisou G, Houot R, Di Blasi R, Cartron G, Morschhauser F, Bachy E, et al. Real-world data of lisocabtagene maraleucel as second line therapy for patients with large B-cell lymphoma: Updated Results of the french descart-T registry by lysa. *Blood*. 3 nov 2025;146(Supplement 1):4541. doi:10.1182/blood-2025-4541
110. Le Quotidien du Médecin [Internet]. [cité 9 avr 2026]. Pr Ibrahim Yakoub-Agha, hématologue : « Beaucoup d'indices nous intiment de produire des CAR-T cells académiques ». Disponible sur: <http://www.lequotidiendumedecin.fr/actu-medicale/pr-ibrahim-yakoub-agma-hematologue-beaucoup-dindices-nous-intiment-de-produire-des-car-t-cells>
111. Les cellules CAR-T : prix, efficience et soutenabilité en France – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 9 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.academie-medicine.fr/les-cellules-car-t-prix-efficience-et-soutenabilite-en-france/>
112. Brugère CA, Deschaseaux P, Gomez E, Roffiaen C, Brigand T, Esposito G, et al. Estimer le prix des cellules CAR-T en France : du prix affiché au prix réel. *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2026;113(1):113-20. doi:10.1016/j.bulcan.2025.11.010
113. Clinical Trials in the European Union - EMA [Internet]. [cité 9 avr 2026]. Disponible sur: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509212-29-01?lang=en>
114. Abdo L, Batista-Silva LR, Bonamino MH. Cost-effective strategies for CAR-T cell therapy manufacturing. *Mol Ther Oncol*. 3 avr 2025;33(2):200980. doi:10.1016/j.omton.2025.200980 PubMed PMID: 40291594; PubMed Central PMCID: PMC12022644.
115. Cavallo MC, Cavazza M, Bonifazi F, Casadei B, Cutini I, Toniatti B, et al. Cost of implementing CAR-T activity and managing CAR-T patients: an exploratory study. *BMC Health Serv Res*. 22 janv 2024;24(1):121. doi:10.1186/s12913-023-10443-5
116. Pinturaud M, Vasseur M, Odou P. Rôle du pharmacien hospitalier dans le circuit d'une catégorie de Médicament de Thérapie Innovante : les lymphocytes T exprimant un Récepteur Chimérique à l'Antigène. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2018;Les cellules CAR-T : une révolution thérapeutique ?105:S205-13. doi:10.1016/S0007-4551(19)30051-7
117. Rioufol C, Wichmann C. Receiving, Handling, Storage, Thawing, Distribution, and Administration of CAR-T Cells Shipped from the Manufacturing Facility. In: Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H, éditeurs. *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2022 [cité 9 avr 2026]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584162/> PubMed PMID: 36122059.
118. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Et. A. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet*. 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31366-0
119. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre,

- phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 1 janv 2019;20(1):31-42. doi:10.1016/S1470-2045(18)30864-7 PubMed PMID: 30518502.
120. Ehsan H, Ahmed F, Moyo TK, Hu B, Jacobs RW, Pang Y, et al. Real-World Analysis of Barriers to Timely Administration of Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CART) Therapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood.* 2 nov 2023;65th ASH Annual Meeting Abstracts142:7393. doi:10.1182/blood-2023-186984
 121. ICYMI |B-Cell Lymphoma. Real-world CAR T outcomes for DLBCL mimic clinical trials | MDedge [Internet]. [cité 3 mars 2026]. Disponible sur: <https://mdedge.com/b-cell-lymphoma-icymi/article/242282/dlbcl/real-world-car-t-outcomes-dlbcl-mimic-clinical-trials>
 122. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Et. A. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017. doi:10.1056/NEJMoa1707447
 123. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 19 sept 2020;396(10254):839-52. doi:10.1016/S0140-6736(20)31366-0 PubMed PMID: 32888407.
 124. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, Ghosh N, Hamadani M, Hildebrandt GC, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 1 août 2022;23(8):1066-77. doi:10.1016/S1470-2045(22)00339-4 PubMed PMID: 35839786.
 125. Jacobson CA, Locke FL, Ma L, Asubonteng J, Hu ZH, Siddiqi T, et al. Real-world Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B-Cell Lymphoma in the United States. *Transplant Cell Ther.* sept 2022;28(9):581.e1-581.e8. doi:10.1016/j.jtct.2022.05.026 PubMed PMID: 35609867; PubMed Central PMCID: PMC9427701.
 126. Rejeski K, Perez A, Sesques P, Hoster E, Berger C, Jentzsch L, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell–related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood.* 16 déc 2021;138(24):2499-513. doi:10.1182/blood.2020010543
 127. Gavrilaki E, Tzannou I, Vardi A, Tsonis I, Liga M, Girkas K, et al. Easix Indices Predict CRS and Overall Survival in Adult CAR-T Cell Recipients. *Blood.* 2 nov 2023;142(Supplement 1):6905. doi:10.1182/blood-2023-179506
 128. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, Huang HQ, Fox CP, Zhang H, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *The Lancet.* 16 nov 2024;404(10466):1940-54. doi:10.1016/S0140-6736(24)01774-4 PubMed PMID: 39550172.
 129. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia.* déc 2024;38(12):2653-62. doi:10.1038/s41375-024-02410-8 PubMed PMID: 39322711; PubMed Central PMCID: PMC11588654.
 130. Chong EA, Tomasulo EB, Barta SK. 2026 Update on the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Am J Hematol.* avr 2026;101(4):832-63. doi:10.1002/ajh.70229 PubMed PMID: 41654318; PubMed Central PMCID: PMC12994129.
 131. Sarkozy C, Molina TJ, Dubois S, Portugues C, Bohers E, Ysebaert L, et al. Efficacy of tazemetostat in combination with R-CHOP in elderly patients newly diagnosed with diffuse large B cell lymphoma: results of the EpiRCHOP phase II study of the LYSA. *eClinicalMedicine.* 1 avr 2025;82. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103157 PubMed PMID: 40166656.
 132. Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, Riley RD, Beam AL, Van Calster B, et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ.* 16 avr 2024;385:e078378. doi:10.1136/bmj-2023-078378 PubMed PMID: 38626948; PubMed Central PMCID: PMC11019967.
 133. Musoro JZ, Zwinderman AH, Puhan MA, ter Riet G, Geskus RB. Validation of prediction models based on lasso regression with multiply imputed data. *BMC Med Res Methodol.* 16 oct 2014;14:116. doi:10.1186/1471-2288-14-116 PubMed PMID: 25323009; PubMed Central PMCID: PMC4209042.

134. Choquet S, Soussain C, Azar N, Morel V, Metz C, Ursu R, et al. CAR T-cell therapy induces a high rate of prolonged remission in relapsed primary CNS lymphoma: Real-life results of the LOC network. *Am J Hematol.* juill 2024;99(7):1240-9. doi:10.1002/ajh.27316 PubMed PMID: 38586986.
135. Bagley SJ, Logun M, Fraietta JA, Wang X, Desai AS, Bagley LJ, et al. Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13R α 2 in recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results. *Nat Med.* mai 2024;30(5):1320-9. doi:10.1038/s41591-024-02893-z PubMed PMID: 38480922.
136. Panopoulou A, Mehra V, Cwynarski K, Morley-Smith A, Hwang A, O'Reilly M, et al. CAR-T Cell Therapy for PTLT: Analysis of CAR-T Product, Engraftment, and Outcomes in Patients Receiving Parallel Immunosuppression. *EJHaem.* 20 févr 2025;6(1):e70006. doi:10.1002/jha2.70006 PubMed PMID: 39981112; PubMed Central PMCID: PMC11840709.
137. Krishnamoorthy S, Ghobadi A, Santos RD, Schilling JD, Malone AF, Murad H, et al. CAR-T therapy in solid organ transplant recipients with treatment refractory posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* févr 2021;21(2):809-14. doi:10.1111/ajt.16367 PubMed PMID: 33089906.
138. McKenna M, Epperla N, Ghobadi A, Liu J, Lazaryan A, Ibrahim U, et al. Real-world evidence of the safety and survival with CD19 CAR-T cell therapy for relapsed/refractory solid organ transplant-related PTLT. *Br J Haematol.* juill 2023;202(2):248-55. doi:10.1111/bjh.18828 PubMed PMID: 37129856.
139. 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.* 2025;110(1):163-72. doi:10.3324/haematol.2024.285645
140. Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, Hill JA, Wu QV, Voutsinas J, et al. Late Events after Treatment with CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1 janv 2020;26(1):26-33. doi:10.1016/j.bbmt.2019.08.003 PubMed PMID: 31419568.
141. Farid KMN, Bug G, Schmitt A, Lang F, Schubert ML, Haberkorn U, et al. GVHD after CAR T-cell therapy post allogeneic hematopoietic cell transplantation — successfully treated by extracorporeal photopheresis. *Front Immunol.* 18 nov 2024;15:1500177. doi:10.3389/fimmu.2024.1500177 PubMed PMID: 39624098; PubMed Central PMCID: PMC11609171.

AUTEUR : Nom : BENOHOUD

Prénom : ELIAS

Date de soutenance : 21 Mai 2026

Titre de la thèse : Model prédictif de l'échec de réinjection de CAR-T Cell anti-CD19 après leucaphérèse dans le cadre d'un lymphome B

Thèse - Médecine - Lille « 2026 »

Cadre de classement : Onco-hématologie

DES : Hématologie

Mots-clés : CAR-T Cells, Lymphome B, Echec de réinjection, leucaphérèse, ProCaR

Résumé :

Contexte La thérapie par cellules CAR-T anti-CD19 autologues a révolutionné la prise en charge des lymphomes B, en rechute ou réfractaires. Cependant, une proportion non négligeable de patients ayant bénéficié d'une leucaphérèse ne bénéficie pas d'une réinjection. L'incidence réelle, les causes et les facteurs prédictifs de non-réinjection restent mal définis, et aucun outil validé ne permet d'estimer, au moment de la leucaphérèse, le risque de non-réinjection.

Méthodes Nous avons conduit une étude rétrospective multicentrique incluant l'ensemble des patients adultes leucaphérésés pour un traitement par CAR-T anti-CD19 commercial entre juillet 2018 et décembre 2024. Les variables cliniques et biologiques recueillies au moment de la leucaphérèse ont été analysées. Un modèle de régression logistique multivariable (ProCaR) a été développé par sélection de prédicteurs par méthode LASSO sur données multiplement imputées, avec validation interne par bootstrap et validation interne-externe par leave-one-centre-out.

Résultats Parmi 786 patients, 73 (9,3 %) n'ont pas reçu leur perfusion de CAR-T, la progression tumorale durant le délai de fabrication représentant la principale cause d'échec (58,9 %). Les patients non réinjectés présentaient des cytopénies plus sévères, des marqueurs inflammatoires sériques plus élevés ainsi qu'un statut ECOG plus fréquemment altéré. Le modèle ProCaR (Probability Of Car-T cell Reinfusion), intégrant le statut ECOG, la LDH et la CRP, a atteint une AUC apparente de 0,800 (IQR 0,794–0,808), avec un sur-ajustement minimal (AUC corrigée 0,798). En validation interne-externe, la discrimination restait acceptable (AUC médiane 0,754).

Conclusion ProCaR est un modèle simple, applicable au lit du patient, susceptible de guider la décision thérapeutique individualisée en identifiant précocement les patients à haut risque de non-réinjection